

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Zdravotně sociální fakulta

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2013

Bc. Šárka Nesejtová

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Zdravotně sociální fakulta

Toxicita radioterapie u nádorů hlavy a krku

bakalářská práce

Autor práce: Bc. Šárka Nesejtová
Studijní program: Specializace ve zdravotnictví
Studijní obor: Radiologický asistent

Vedoucí práce: MUDr. Hana Šiffnerová, Ph.D.

Datum odevzdání práce: 2.5.2013

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, 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 2.5.2013

.....

(podpis)

Poděkování

Touto cestou bych ráda poděkovala vedoucí mé bakalářské práce, paní MUDr. Haně Šiffnerové, Ph.D. za odborné vedení, trpělivost a veškerý čas, který mi věnovala. Další poděkování patří paní Evě Pačkové z Onkologického oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s. za ochotnou pomoc při vyhledávání potřebných dat ze zdravotní dokumentace v archivu Centra klinické onkologie. Děkuji také paní Olze Spitzerové a panu Mgr. Sergeji Kuzminovi z Radiologického centra Multiscan Pardubice za umožnění pořízení obrazových příloh.

Abstrakt

Základní teoretická východiska

Nádory hlavy a krku u nás tvoří asi 2-3 % všech malignit. U mužů se vyskytují asi 4 x častěji než u žen. Mezi významné ovlivnitelné rizikové faktory patří zejména kouření. Hlavními léčebnými modalitami jsou operační léčba, radioterapie, chemoterapie a bioterapie, případně jejich kombinace, ta s sebou však nese riziko vyšší toxicity. Úkolem radioterapie je dodat požadovanou dávku ionizujícího záření do cílového objemu, ale zároveň i maximálně šetřit rizikové orgány. S cílem snížit nežádoucí účinky se vyvíjí konformní techniky ozařování, které se snaží o zlepšení dávkové distribuce v cílovém objemu a zmenšení dávek na okolní zdravé tkáň. Míra toxicity léčby je jedním z indikátorů pro posouzení léčebného efektu.

V zásadě rozlišujeme akutní (časnou) a chronickou (pozdní) toxicitu. Nejčastějšími vedlejšími akutními účinky ozařování nádorů hlavy a krku jsou radiodermatitida, mukositida, xerostomie a dysfagie. Pozdní toxicita je pak spojována především s atrofií kůže a sliznic, fibrózou hltanu a s chronicky sníženou tvorbou slin.

Cíle práce

Cílem této práce bylo zjistit, zda je toxicita radioterapie u sledovaného souboru srovnatelná s údaji v odborné literatuře a zda její výskyt ovlivňuje kouření. Dále jsem zkoumala, zdali existuje rozdíl mezi mírou nežádoucích účinků ozařování u primárně operovaných a neoperovaných pacientů, neboť právě multimodální způsob léčby bývá spojován s vyšším rizikem toxicity.

Metodika výzkumu

Má bakalářská práce je teoreticko-výzkumného charakteru. K ověření hypotéz jsem použila metodu kvantitativního výzkumu s využitím techniky retrospektivního sběru dat ze zdravotní dokumentace archivu Onkologického oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s. Do výběrového souboru jsem zařadila pacienty, jenž byli léčeni na radioterapeutickém úseku Nemocnice České Budějovice, a.s. v letech 2009 až 2011 včetně, bez omezení věku, obou pohlaví, kuřáky i nekuřáky, s časným stupněm

onemocnění dle TNM klasifikace. Vybrala jsem pacienty s novotvory v oblasti laryngu, orofaryngu, jazyka, hypofaryngu nebo spodiny dutiny ústní, neboť ty se vyskytují v regionu hlavy a krku nejčastěji. Součástí výběrového souboru se stali jednak pacienti, jenž podstoupili léčbu pouze radioterapií, ale i ti nemocní, jenž absolvovali adjuvantní aktinoterapii po operačním zákroku.

Sledovaným znakem byl stupeň nežádoucích účinků spojených s ozařováním a jejich výskyt a souvislost s kouřením. Stupeň toxicity jsem hodnotila dle RTOG skóre pro akutní toxicitu.

Výsledky

Celkem jsem hodnotila 48 pacientů, kteří splňovali výše uvedená kritéria. Výběrový soubor tvořili z 88 % muži a z 12 % ženy. Průměrný věk pacientů v době zahájení radioterapie byl 63,5 let. Nejvýznamnější kategorii představovali nemocní s nádory laryngu, kteří tvořili 69 % všech ozařovaných, nejméně se pak objevovaly tumory v krajině hypofaryngu (pouhá 2 %). Kuřáci byli ve zkoumaném souboru zastoupeni z 29 %, nekuřáci z 11 %, ostatní pacienti byli kuřáky bývalými. 48 % pacientů bylo ozařováno konvenčním způsobem, 52 % pak technikou IMRT. Adjuvantní radioterapii po operační léčbě podstoupilo 31 % nemocných, ostatní absolvovali pouze ozařování.

Vedlejší účinky ozáření se vyskytovaly nejčastěji na kůži, sliznicích a hltanu, o něco méně pak u slinných žláz. V případě konvenčního způsobu ozařování byla zaznamenána radiodermatitida 1. stupně v 52 % a 2. stupně v 39 %, mukositida 1. stupně ve 48 %, 2. stupně ve 30 % a 3. stupně ve 4 %, xerostomie 1. stupně v 17 % a 2. stupně ve 4 %, dysfagie 1. stupně v 65 %, 2. stupně v 9 % a 3. stupně ve 4 %. U techniky IMRT byla shledána radiodermatitida 1. stupně v 52 % a 2. stupně ve 36 %, mukositida 1. stupně ve 24 % a 2. stupně ve 48 %, xerostomie 1. stupně v 16 % a 2. stupně ve 32 %, dysfagie 1. stupně v 52 %, 2. stupně ve 24 % a 3. stupně ve 4 %.

Ve skupině kuřáků se rozvinula radiodermatitida 1. stupně v 36 % a 2. stupně v 50 %, mukositida 1. stupně ve 21 % a 2. stupně v 50 %, xerostomie 1. stupně ve 29 % a 2. stupně taktéž ve 29 %, dysfagie 1. stupně v 64 % a 2. stupně ve 14 %. Nekuřáci

trpěli radiodermatitidou 1. stupně v 60 % a 2. stupně ve 40 %, mukosítidou 1. stupně ve 40 %, 2. stupně ve 20 % a 3. stupně rovněž ve 20 %, xerostomií 2. stupně ve 40 %, dysfagií 1., 2. a 3. stupně shodně po 20 %.

V kategorii primárně operovaných pacientů byla zjištěna radiodermatitida 1. stupně v 60 % a 2. stupně ve 40 %, mukositida 1. stupně ve 33 % a 2. stupně ve 47 %, xerostomie 1. stupně v 7 % a 2. stupně ve 47 %, dysfagie 1. stupně ve 47 % a 2. stupně ve 27 %. U neoperovaných se objevila radiodermatitida 1. stupně ve 48 % a 2. stupně ve 36 %, mukositida 1. stupně ve 36 %, 2. stupně taktéž ve 36 % a 3. stupně ve 3 %, xerostomie 1. stupně ve 21 % a 2. stupně v 6 %, dysfagie 1. stupně v 64 %, 2. stupně ve 12 % a 3. stupně v 6 %.

Závěr

Ionizující záření postihuje jak maligní, tak zdravé buňky, proto při ozařování nádoru musíme vždy počítat i se zasažením zdravé tkáně.

Výskyt akutní toxicity ve zkoumaném souboru se ukázal nižší, než uvádí studie v odborných pramenech.

Vyšší míra akutních nežádoucích účinků u kuřáků se nepotvrdila, v šetřeném souboru však byli ve výrazné menšině nekuřáci a v důsledku odlišné velikosti obou skupin pak nemusí být jejich srovnávání zcela adekvátní.

Kategorie neoperovaných pacientů vykazovala méně časných nežádoucích účinků než operovaní. Pozdní toxicitu nebylo možné statisticky zhodnotit.

Klíčová slova

toxicita, radioterapie, nádory hlavy a krku

Abstract

The fundamental theoretical findings

Head and neck tumours make up approximately 2-3% of all malignancies in our country. There is 4 times higher occurrence at men population than women one. It is just smoking which belongs to important susceptible risk factors. The main therapeutic methods are operation, radiotherapy, chemotherapy, biotherapy and their combinations which carry, however, the risk of higher toxicity. The radiotherapy aim is to add the required dosage of ionizing radiation to target volume while maximally protecting treated organs. In order to decrease side effects the bearable radiation procedures are being developed which are trying to improve dosage distribution in target volume and decrease a dosage on surrounding good tissues. The level of treatment toxicity is one of the indicators for treatment effect evaluation.

Basically we distinguish acute and chronic toxicity. The most often acute side effects of radiation of head and neck tumours are radiodermatitis, mucositis, xerostomia and dysphagia. Late toxicity is typically resulting in skin and mucous membrane atrophy, pharynx fibrosis and chronic decrease of salivation.

Aim

The aim of my thesis is to find out whether radiotherapy toxicity with my monitored sample is comparable with expert sources and whether its occurrence is influenced by smoking. I have also done research if there is a difference between operated and non-operated patients with the level of side effects of radiation because the multimodal treatment is connected with a higher risk of toxicity.

Research procedures

My thesis is a theoretical research nature. In order to verify my hypothesis I have used the method of quantitative research with retrospective data collection from medical file archive of the Oncological department in the hospital České Budějovice a.s. In my selective sample I filed the patients who were being treated during 2009 – 2011 at the radiotherapeutical department of Hospital České Budějovice a.s. regardless age, sex, smokers or nonsmokers with an early degree of disease according to TNM classification. I have chosen the patients having neoplasm of larynx, oropharynx,

tongue, hypopharynx or oral cavity as they are found at head and neck areas most often. The sample included both patients who had undergone only radiotherapy treatment and also those who had undergone adjuvant cancer therapy after a surgery.

The common feature was a degree of side effect radiation and its dependence on smoking. The toxicity degree was evaluated by RTOG scoring for acute toxicity.

Results

In total I have evaluated 48 patients who met the criteria mentioned above. The sample was made up of 88% men and 12% women. The average age of patients at the beginning of radiotherapy was 63,5. The most significant part were the ill with larynx tumours who made up 69% of all irradiated, the least occurrence count hypopharynx /only 2%/. Smokers represent 29%, nonsmokers 11%, other patients were ex-smokers. 48% of patients were irradiated conventionally, 52% via an IMRT method. 31% of patients underwent adjuvant radiotherapy after surgery, the others only radiation.

The most often side effect radiation occurred on skin, mucous membrane, pharynx, less occurrence on salivary glands.

As for conventional radiation the findings were recorded as follows :

Radiodermatitis – 1st grade – 52%, 2nd grade – 39%

Mucositis – 1st grade – 48%, 2nd grade – 30%, 3rd grade – 4%

Xerostomia – 1st grade – 17%, 2nd grade – 4%

Dysphagia – 1st grade 65%, 2nd grade – 9%, 3rd grade – 4%

IMRT method as follows :

Radiodermatitis – 1st grade – 52%, 2nd grade – 36%

Mucositis – 1st grade – 24%, 2nd grade – 48%,

Xerostomia – 1st grade – 16%, 2nd grade – 32%

Dysphagia – 1st grade 52%, 2nd grade – 24%, 3rd grade – 4%

Smokers as follows :

Radiodermatitis – 1st grade – 36%, 2nd grade – 50%

Mucositis – 1st grade – 21%, 2nd grade – 50%,

Xerostomia – 1st grade – 29%, 2nd grade – 29%

Dysphagia – 1st grade 64%, 2nd grade – 14%,

Nonsmokers as follows :

Radiodermatitis – 1st grade – 60%, 2nd grade – 40%

Mucositis – 1st grade – 40%, 2nd grade – 20%, 3rd grade – 20%

Xerostomia – 2nd grade – 40%

Dysphagia – 1st grade 20%, 2nd grade – 20%, 3rd grade – 20%

The operated as follows :

Radiodermatitis – 1st grade – 60%, 2nd grade – 40%

Mucositis – 1st grade – 33%, 2nd grade – 47%,

Xerostomia – 1st grade – 7%, 2nd grade – 47%

Dysphagia – 1st grade 47%, 2nd grade – 27%,

The nonoperated as follows :

Radiodermatitis – 1st grade – 48%, 2nd grade – 36%

Mucositis – 1st grade – 36%, 2nd grade – 36%, 3rd grade – 3%

Xerostomia – 1st grade – 21%, 2nd grade – 6%

Dysphagia – 1st grade 64%, 2nd grade – 12%, 3rd grade – 6%

Conclusion

Ionizing radiation damage both malignant and good cells so we have to always consider damaging a good tissue while doing radiation.

The sample of acute toxicity occurrence seems to lower compared to an expert Study.

A higher rate of acute side effects at smokers was not proved, however, the monitored sample shows a significant minority of nonsmokers so comparison does not have to be quite relevant.

The nonoperated sample showed fewer side effects at early stage compared to the operated. It was not possible to statistically evaluate late toxicity.

Key words

toxicity, radiotherapy, head and neck tumours

Obsah

<i>Úvod</i>	14
I. Současný stav	15
<i>1 Interakce ionizujícího záření s prostředím</i>	15
1.1 Fotoefekt.....	16
1.2 Comptonův rozptyl.....	16
1.3 Tvorba elektron-pozitronových párů.....	17
<i>2 Biologické účinky ionizujícího záření</i>	17
2.1 Postradiační změny na molekulární úrovni.....	18
2.1.1 Poškození DNA.....	18
2.2 Postradiační změny na úrovni buněčné.....	19
2.2.1 Vliv frakcionace záření na postiradiační změny.....	20
2.3 Formy poškození zářením.....	21
<i>3 Modelování radiobiologických účinků radioterapie</i>	22
3.1 Křivka přežití.....	22
3.2 Lineárně-kvadratický model.....	22
<i>4 Radiobiologie kritických orgánů</i>	24
4.1 Toleranční dávka.....	24
4.2 Toleranční objem.....	25
4.3 Radiobiologické modely tolerance kritických orgánů.....	25
4.3.1 NTCP.....	25
4.3.2 EUD.....	26
4.3.3 Objemový histogram – DVH.....	26
<i>5 Nežádoucí účinky radioterapie</i>	27
5.1 Akutní (časná) toxicita.....	27
5.1.1 Časné nežádoucí účinky radioterapie v oblasti hlavy a krku.....	28
5.1.1.1 Kůže.....	28
5.1.1.2 Sliznice.....	29
5.1.1.3 Slinné žlázy.....	30
5.1.1.4 Hltan.....	31

5.1.1.5 Hrtan.....	32
5.1.1.6 Časné nežádoucí účinky v dalších oblastech.....	32
5.1.1.7 Výskyt akutní toxicity dle aktuálních studií.....	32
5.2 Chronická (pozdní) toxicita.....	33
5.2.1 Pozdní nežádoucí účinky radioterapie v oblasti hlavy a krku.....	34
5.2.1.1 Kůže a podkoží.....	34
5.2.1.2 Sliznice.....	34
5.2.1.3 Slinné žlázy.....	34
5.2.1.4 Hltan a jícen.....	35
5.2.1.5 Hrtan.....	35
5.2.1.6 Pozdní nežádoucí účinky v dalších oblastech.....	35
5.3 Pozdní konsekvenční toxicita.....	36
5.4 Celkové (systémové) nežádoucí účinky.....	36
6 Epidemiologie a histopatologie nádorů hlavy a krku.....	37
7 Charakteristika nejčastějších nádorů hlavy a krku.....	39
7.1 Nádory hrtanu.....	39
7.2 Nádory orofaryngu.....	40
7.3 Nádory hypofaryngu.....	41
7.4 Nádory jazyka.....	41
7.5 Nádory spodiny dutiny ústní.....	42
8 Léčebné modality nádorů hlavy a krku.....	42
8.1 Chirurgická léčba.....	43
8.2 Chemoterapie.....	44
8.3 Bioterapie.....	45
8.4 Radioterapie.....	46
9 Ozařovací techniky nádorů hlavy a krku.....	47
9.1 Konvenční radioterapie.....	47
9.2 Konformní radioterapie.....	48
9.2.1 Trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT).....	48
9.2.2 IMRT.....	49

9.2.3 VMAT.....	51
9.3 Brachyterapie.....	52
9.3.1 Nejčastější místa aplikace BRT.....	53
II. Výzkumná část.....	55
<i>10 Cíle práce a stanovené hypotézy.....</i>	<i>55</i>
<i>11 Metodika výzkumu.....</i>	<i>55</i>
<i>12 Charakteristika sledovaného souboru.....</i>	<i>56</i>
<i>13 Výsledky vlastního šetření.....</i>	<i>60</i>
13.1 Celková toxicita radioterapie v oblasti hlavy a krku.....	60
13.2 Toxicita konvenční radioterapie.....	61
13.3 Toxicita IMRT.....	61
13.4 Toxicita u kuřáků.....	62
13.5 Toxicita u exkuřáků (nekouřících maximálně 1 rok).....	63
13.6 Toxicita u exkuřáků (nekouřících více jak 1 rok).....	64
13.7 Toxicita u nekuřáků.....	65
13.8 Toxicita ozařování u primárně operovaných pacientů.....	66
13.9 Toxicita u neoperovaných pacientů.....	67
13.10 Pozdní toxicita.....	68
<i>14 Diskuse.....</i>	<i>69</i>
<i>15 Závěr.....</i>	<i>73</i>
<i>Seznam informačních zdrojů.....</i>	<i>74</i>
<i>Přílohy.....</i>	<i>79</i>

Úvod

Výskyt nádorových onemocnění obecně má vzrůstající tendenci. Lze očekávat další dramatický nárůst nových malignit, podle odhadů může v roce 2030 dojít až ke ztrojnásobení stávajícího počtu onkologicky nemocných. Rovněž počet úmrtí v souvislosti s nádorovým onemocněním bude pravděpodobně dokonce vyšší než doposud převažující úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Hlavní příčinou je především stárnutí populace, neboť věk hraje nejzásadnější roli mezi rizikovými faktory (41).

Oblast hlavy a krku je poměrně složitým a různorodým anatomickým oddílem a z hlediska radioterapie se zde nachází významné rizikové orgány, jako je např. mícha, mozkový kmen a chiasma opticum. Díky rozvoji konformního způsobu ozařování jsme schopni lépe šetřit nejen kritické orgány, ale i okolní zdravé tkáně, např. příušní slinné žlázy, které mají nezanedbatelný vliv na kvalitu života pacientů po léčbě. Přesto se však nikdy zcela nevyhne nežádoucím účinkům ionizujícího záření. Ve své práci jsem sledovala výskyt toxicity po ozařování časných stádií nejčastěji se objevujících nádorů v oblasti hlavy a krku a její souvislost s kouřením. Taktéž jsem se zabývala porovnáním míry nežádoucích účinků na zkoumaném pracovišti s daty uváděnými v odborné literatuře. Okrajově jsem se věnovala i vlivu primární operační léčby na vznik vedlejších účinků radioterapie. V obecné části jsem se soustředila zejména na charakteristiku akutní i chronické toxicity u jednotlivých orgánů, které mohou být potencionálně při radioterapii v této oblasti postiženy. Základem pro pochopení mechanismu vzniku těchto nežádoucích účinků jsou poznatky z radiobiologie, proto jsem pokládala za nezbytné alespoň ve zkratce některé z nich zmínit. V neposlední řadě jsem kladla důraz i na popis jednotlivých ozařovacích technik, především pak na konformní způsob ozařování technikou IMRT, pro zajímavost jsem se lehce dotkla také techniky RapidArc, třebaže ji Nemocnice České Budějovice, a.s. zatím nevyužívá.

I. Současný stav

1 Interakce ionizujícího záření s prostředím

Ionizující záření obsahuje hmotné částice (korpuskulární charakter záření) nebo fotony (elektromagnetický typ záření) a je schopno *ionizovat* nebo *excitovat* atomy prostředí (viz tabulka 1). Při *ionizaci* dochází ke vzniku iontů díky uvolnění elektronů z elektronového obalu atomů (6). *Excitace* je jev, kdy elektron atomu absorbující látky přijme energii ionizujícího záření a dostává se tak ze základního stavu o minimální energii do stavu excitovaného (na vyšší energetickou hladinu). Atom vydrží v excitovaném stavu jen velmi krátce (10^{-5} až 10^{-8} s), následuje deexcitace neboli návrat do základního stavu, kdy je rozdíl příslušných energetických hladin uvolněn ve formě kvanta *charakteristického* elektromagnetického záření (11).

Korpuskulární ionizující záření je určeno elektrickým nábojem, kinetickou energií a klidovou hmotností. *Elektromagnetické (fotonové)* ionizující záření je duálního charakteru, tzn. že má vlastnosti jak elektromagnetického vlnění, tak i vlastnosti částic o nulové hmotnosti. Zástupcem elektromagnetického záření jsou fotony γ a fotony rentgenového záření. Fotony γ vznikají v atomovém jádře během procesu přirozené nebo umělé radioaktivity, naproti tomu RTG záření vzniká díky interakci elektronu z obalu atomu s těžkými atomy v materiálu anody (11).

Rozlišujeme *přímo ionizující* záření tvořené nabitými částicemi, které má dostatečnou kinetickou energii k tomu, aby ionizovalo atomy prostředí, a *nepřímo ionizující* záření (viz Přílohy, tab.1). Částice *nepřímo ionizujícího* záření nejsou nabitě a samy o sobě tedy nejsou schopny ionizace, během jejich interakcí s prostředím však vznikají sekundární, přímo ionizující částice. Při průchodu hmotou ztrácí ionizující záření postupně svou energii (7).

Lineární přenos energie (LET) udává, kolik energie předá částice svému okolí během jejího průletu po jednotkové dráze. LPE souvisí s hustotou ionizace neboli koncentrací ionizovaných částic podél dráhy ionizující částice (10).

Fotony rentgenového a γ záření mohou s okolním prostředím interagovat několika způsoby, z nichž pro nás nejvýznamnější je fotoefekt, Comptonův rozptyl, případně tvorba elektron-pozitronových párů (6).

1.1 Fotoefekt

Foton γ předá celou svou energii elektronu, který je vázán na některé z vnitřních slupek atomu. Tím je elektron z atomu uvolněn a prázdné místo na dané slupce je zaplněno elektronem z některé z vyšších slupek (8). Přebytek energie, který vznikl při přechodu elektronu z vyšší slupky na nižší, se vyzáří ve formě fotonů *charakteristického rentgenového záření* (6). Energie charakteristického záření je dána rozdílem energií elektronů zainteresovaných energetických hladin daných slupek, jeho spektrum je tedy *čárové*. Charakteristické záření má také schopnost fotoefektu, v tomto případě uvolňuje elektrony z vyšších hladin, výsledkem je pak opět vznik charakteristického záření a emise dalších (zde tzv. *Augerových*) elektronů (viz Přílohy, obr.1.1) (2).

Foton je tak ve tkáni plně absorbován, uvolněný fotoelektron dále interaguje s prostředím tak, že podél své dráhy ionizuje a excituje (6).

Pravděpodobnost fotoefektu klesá s třetí mocninou energie γ fotonu a naopak roste s třetí mocninou atomového čísla ozařovaného materiálu, proto se projevuje zejména u fotonů s nižší energií a v látkách s vysokým atomovým číslem. Fotoelektrický jev je nejvýznamnější v oblasti energií fotonů do 50 keV (10).

1.2 Comptonův rozptyl

Foton γ interaguje se slabě vázaným elektronem na vnější slupce atomu a předá mu pouze část své energie a uvede jej do pohybu (8). Elektron se pohybuje ve směru odchýleném od původního směru dráhy primárního fotonu o úhel ϕ (11). Rozptýlený foton pak s nižší energií (neboli větší vlnovou délkou) pokračuje v pohybu, ale odlišným směrem (7). Sekundární (rozptýlený) foton je odchýlen od původní dráhy o úhel ψ , rozptyl může kolísat v intervalu od 0 do 180° (viz. Přílohy, obr.1.2). Energie sekundárního fotonu závisí právě na úhlu rozptylu, nejmenší je u zpětného rozptylu (úhel 180°) (11).

Comptonův rozptyl se může několikrát opakovat, dokud foton neztratí tolik energie, že převládne pravděpodobnost jeho zániku fotoefektem. Uplatňuje se zejména v oblasti energií fotonů od 0,5 do 5 MeV(11).

1.3 Tvorba elektron-pozitronových párů

Pokud má foton dostatek energie, je schopen vytvořit elektron-pozitronový pár. Minimální energie fotonu musí být vyšší než 1,02 MeV (což je hodnota součtu klidových hmotností elektronu a pozitronu). Pravděpodobnost generace párů elektron-pozitron roste od této hodnoty lineárně a stává se významnou při energiích fotonů větších než 20 až 30 MeV a zároveň stoupá i společně s atomovým číslem (10).

Podstatou tohoto jevu je, že se energie elektromagnetického záření v blízkosti coulombického pole jádra atomu zcela přemění na částice elektron a pozitron s kinetickými energiemi E_e a E_p . Přítomnost jádra je potřebná pro převzetí části hybnosti fotonu, neboť součet hybností vzniklého páru je menší. Elektron a pozitron ztrácí pak svou kinetickou energii ionizacemi a excitacemi okolních atomů. V momentě, kdy pozitron sníží svou energii až na hodnoty, které odpovídají rychlostem tepelného pohybu, spojí se s libovolným elektronem. Tento proces nazýváme *anihilací*. Hmotnost elektronu a pozitronu se přitom přemění na dvě kvanta elektromagnetického záření, každé o energii 511 keV, každé se však pohybuje opačným směrem (viz. Přílohy, obr.1.3) (11).

2 Biologické účinky ionizujícího záření

Je-li ozařován živý organismus, vznikají u něj v průběhu času změny fyzikální, fyzikálně-chemické, chemické a biologické. **Fyzikální** účinky ionizujícího záření jsou *přímé* (2). Dochází při nich k přenosu energie ionizující částice na atomy a molekuly prostředí, trvají velmi krátce, v řádu 10^{-13} s. **Fyzikálně-chemické** působí ionizaci a excitaci atomů a některé vnitromolekulární přenosy energie. Doba trvání je také krátká, asi 10^{-10} s (11). **Chemické** účinky jsou naproti tomu popisovány jako *nepřímé*, vznikají při nich volné radikály (2). Probíhají v krátkém čase, asi 10^{-6} s, a dochází již k primárnímu poškození biologických struktur (11). **Biologické** změny následují hned po chemických účincích a mohou být buď reverzibilní nebo stabilní (ireverzibilní) (2). V této fázi mohou být poškozené struktury buňky *reparovány* (11). Naproti tomu neopravitelné změny jejích důležitých součástí (zejména v genomu) vedou ke smrti (2).

Biologické účinky ionizujícího záření se projevují v řádu sekund až let. Ionizující záření tedy způsobuje jednak poškození a smrt buněk, zároveň však může stimulovat jejich adaptační a obranné mechanismy (11).

2.1 Postradiační změny na molekulární úrovni

Ionizující záření poškozuje téměř všechny buněčné organely, klíčovou strukturou, která určuje další osud buňky, však zůstává jaderná molekula DNA (12).

2.1.1 Poškození DNA

Postradiační změny na molekule DNA závisí na její velikosti, struktuře a konformaci (8).

Ozáření vyvolává širokou škálu poškození molekuly DNA, od postižení bazí, cukrů, fosfátů, porušení vazeb mezi DNA vlákny, vazeb mezi DNA a proteiny až po zlomení vláken (2). Zlomy dvojšroubovice DNA se týkají buď obou jejích vláken (*DSB – double strand break*) nebo jen jednoho z nich (*SSB – single strand break*) (12). Dvojitě zlomy vedou k fragmentaci molekuly na více úseků, vícenásobné zlomy jen na jedné spirále spolu s uvolněním vodíkových můstků mezi vlákny, působí zvýšenou ohebností molekuly. Posléze může docházet ke vzniku nových vazeb (retikulaci) uvnitř molekuly DNA nebo vzájemně mezi dvěma molekulami DNA. Výsledkem jsou *mutace* nukleotidových párů a chromozomální translokace (8).

Jednoduché zlomy je buňka schopna si jednoduše sama odstranit, naproti tomu *reparace* dvojných zlomů je nesrovnatelně složitější a čím více je těchto zlomů zářením způsobeno, tím vyšší je pravděpodobnost zániku buňky. Nejvíce dvojitých zlomů způsobuje *záření s vysokým LET*. Schopnost buňky odstranit těžká poškození DNA je dána především její citlivostí k ozáření. *Radiosenzitivní* buňky mají minimální reparační kapacitu, jsou-li vystaveny ionizujícímu záření, snadno podléhají zániku (12).

Při reparaci jednoduchého zlomu je poškozený řetězec opraven enzymem *DNA-ligázou*, kdy je zachované vlákno dvojšroubovice použito jako předloha. Dvojitý zlom může být opraven buď mechanismem *homologní rekombinace (HR)*, kdy je k opravě použita ta sekvence DNA, která odpovídá poškozené. Podle ní je spolehlivě a

bez chyb syntetizován porušený řetězec. Nebo je aplikován proces tzv. *nehomologního end-joining (NHEJ)*, při němž jsou přerušené řetězce DNA přímo napojeny bez nutnosti identické předlohy. Tento způsob je sice jednodušší (odpadá potřeba nalezení homologní sekvence DNA), zároveň je však náchylnější k chybám a tím i k mutacím (12).

Ionizující záření rovněž vede ke zpomalení syntézy DNA, neboť buňka reaguje na poškození svého genetického kódu produkcí supresorových proteinů, aby tak zabránila přenosu genových defektů (8). Mezi tyto látky patří např. protein *p53*, který také někdy bývá nazýván „*strážcem genomu*“. Podílí se na zastavení buněk v G_1 fázi buněčného cyklu, tj. před nástupem syntézy DNA. Tím je buňce poskytnuto více času pro opravu její DNA před replikací (7).

2.2 Postradiační změny na úrovni buněčné

Stupeň radiačního poškození buňky závisí na její geneticky předurčené radiosenzitivitě, na fázi buněčného cyklu, ve které se právě nachází a na typu záření, kterému je vystavena (záření o vysokém či nízkém LET) (12). V neposlední řadě také záleží jak na buněčném typu, tak i na velikosti dávkového příkonu, celkové dávky záření a způsobu ozáření (jednorázová nebo frakcionovaná dávka) (8).

Buňky jsou nejcitlivější k ozáření v pozdní fázi G_1 (stav po rozdělení buňky, syntetizuje se RNA a proteiny) a ve fázi M (proces vlastní mitózy). Ve fázi S (duplikace DNA v jádře, syntéza specifických bílkovin) je radiosenzitivita naopak nejmenší. Během fáze G_2 (po skončení replikace DNA, buňka má zdvojený genetický materiál) radiosenzitivita buňky postupně narůstá (11).

Rychle se dělící málo diferencované buňky s krátkým buněčným cyklem tvoří **radiosenzitivní** tkáně (např. buňky krvetvorby, sliznic, epidermis) (11). Je tomu tak proto, že rychle se množící buňky mají méně času na opravu poškození jejich DNA (7). Naopak **radiorezistentní** tkáně obsahují málo se dělící nebo dokonce nedělící se diferencované buňky (8). Jedná se o vysoce specializované buňky např. myokardu nebo neurony. Ty zůstávají „uvězněny“ v klidové fázi G_0 (11).

Ozáření buňky způsobí buď její zánik nebo vede ke změně genetické informace (mutaci), kdy zůstává zachována schopnost dalšího buněčného dělení (11). Genové či chromozomové mutace buněk pak mohou potencionálně vést k jejich maligním transformacím (8).

Vysoké dávky záření (nad 100 Gy) vedou ke koagulaci proteinů a tím k okamžité smrti buňky, k **nekróze**. Dochází při ní ke zvětšení buněčných organel, dezorganizaci buňky a poškození buněčné membrány. Nižší dávky záření způsobují **apoptózu** (8). Při ní dochází ke kondenzaci buněčného chromatinu, tvorbě „puchýřků“ na membráně, trávení DNA na malé fragmenty a posléze k tvorbě tzv. apoptických tělísek, což jsou malé částičky buněk obklopených membránou. Apoptóza je aktivním procesem, v podstatě se jedná o „programovanou buněčnou smrt“, někdy také nazývanou jako „buněčná sebevražda“. Pro organismus je totiž výhodnější celou buňku, která má natolik poškozenou DNA, že není schopná opravy, odstranit, než ji nechat přežít s vysokou pravděpodobností genetických změn (7). Nejnižší dávky záření vedou k **zablokování** buňky v určité fázi buněčného cyklu, kdy nedochází k jejímu dělení a je jí tak poskytnut čas pro reparaci poškození (8).

Konečný výsledek působení ionizujícího záření na buňku je však také ovlivněn uplatněním *obnovných mechanismů*, neboli **reparačních dějů**. Ty jsou schopné do určité míry a v závislosti na časovém faktoru tkáně poškozené ionizujícím zářením obnovit (11). Na reparačních pochodech se podílí různé enzymatické systémy (2). Oprava subletálního poškození pozdně odpovídajících tkání trvá déle než reparace časně reagujících tkáňových struktur (1). Nádory a časně reagující tkáně mají navíc schopnost **repopulace** (neboli **regenerace**), která je jedním z klíčových faktorů ovlivňujících úspěšnost radioterapeutické léčby (1). Repopulace znamená náhradu zničených buněk buňkami z klidové fáze cyklu (G_0), které tak přechází do proliferujícího stadia (2).

2.2.1 Vliv frakcionace záření na postradiační změny

Z důvodu šetření zdravé tkáně v okolí ozařovaného tumoru je nutno dávku záření v zevní radioterapii rozdělit do menších částí, neboli **frakcí**, třebaže by

z radiobiologického hlediska bylo neúčinnější aplikovat letální dávku v jednom sezení. Frakcionace jako taková využívá vyšší schopnosti normální tkáně reparovat radiační poškození. Právě rozdělením dávky do velkého počtu malých frakcí aplikovaných po ukončení reparačních procesů se rozdíl v reparačních schopnostech nádorových a zdravých buněk násobí. S rostoucím počtem frakcí se však zároveň zvýší i tolerance nádorových buněk, takže je nutné celkovou nádorovou dávku zvýšit. Biologický účinek celkové aplikované dávky není jen prostým součtem biologických účinků jednotlivých dílčích dávek, neboť mezi frakcemi nastupují různé fyziologické radiobiologické procesy v reakci na poškození ionizujícím zářením (2).

2.3 Formy poškození zářením

Ionizující záření má schopnost působit na živé organizmy jak tzv. stochastickými účinky, tak i tzv. účinky deterministickými.

Stochastické účinky neboli pravděpodobnostní mají na svědomí vznik zhoubného bujení a dále genetické změny. Jsou bezprahové, každé zvýšení dávky je úměrně spojeno s nárůstem pravděpodobnosti jejich vzniku. Frekvence jejich výskytu stoupá s dávkou, nikoli však jejich závažnost. Jedná-li se o opakované dávky, pak je jejich účinek aditivní, stochastické účinky se sčítají (6). Stochastické účinky můžeme rozdělit na změny *somatické* (projeví se přímo na ozářeném jedinci) a *dědičné* (postihnou potomky ozářeného jedince) (11).

Deterministické účinky jako je např. radiační dermatitida, katarakta, sterilita apod. jsou prahové, vznikají teprve tehdy, když dávka záření překročí určitý práh, který je pro různé tkáně různý. Se stoupající dávkou v nadprahové oblasti vzrůstá procento poškozených a stejně tak závažnost samotného poškození. Deterministické účinky se projevují již krátce po ozáření, proto bývají nazývány jako *časné* (viz. Přílohy, obr.2.3) (6).

3 Modelování radiobiologických účinků radioterapie

3.1 Křivka přežití

Získáme ji vynesáním přežívající frakce buněk po ozáření proti dávce do grafu v semilogaritmickém měřítku (viz. Přílohy, obr.3.1). Křivka se skládá ze dvou komponent. Zakřivená oblast je nazývána jako *raménko* (2). Raménko popisuje reparační pochody v zasažených tkáních (13), tedy jinak řečeno schopnost buněk akumulovat a reparovat DNA poškození do určité míry. Po dosažení určité hranice je reparační systém nasycen a další ozáření vede k exponenciálnímu buněčnému usmrcování. Druhá, téměř lineární komponenta, pak charakterizuje právě *exponenciální* usmrcování buněk s přibývajícím dávkou záření (2). Čím menší budou jednotlivé dávky záření na frakci, tím pozvolnější bude spád křivky přežívajících buněk a raménko bude delší. Při vyšších dávkách na frakci bude naopak spád křivky prudký a raménko krátké (13).

Křivka přežití je spojena s tzv. *single hit multitarget modelem*, podle něhož buňka obsahuje několik cílových oblastí, z nichž každá musí být jednou zasažena, aby došlo ke smrti buňky (2).

3.2 Lineárně-kvadratický model (LQM – Linear Quadratic Model)

LQ model objasňuje různou reakci tkání a nádorových buněk na různé metody frakcionace a umožňuje vybrat ten neoptimálnější frakcionační režim (13). Pomocí tohoto modelu jsme schopni stanovit ekvivalentní biologické dávky při užití různých frakcionačních schémat. Popisuje jednotlivé tkáně a nádory *parametrem radiosenzitivity α/β* . *Nízké α/β* je charakteristické pro pozdně reagující tkáně, naopak *vysoké α/β* pro časně reagující tkáně (viz. Přílohy, obr.3.2) (2). Poměr α/β je určující pro tvar *křivky přežití*. Časně reagující tkáně jsou vyjádřeny plochými křivkami přežití, s malým raménkem. Naproti tomu strmější křivky přežití s velkým raménkem mají pozdně reagující tkáně. Nádory pak mají převážně tendenci chovat se spíše jako časně reagující tkáně (8). Tumory s vysokým poměrem α/β jsou citlivé na frakce o nižší dávce (nedokáží reparovat poškození), zatímco nádory s případným nízkým poměrem α/β

vyžadují vysoké jednotlivé frakce záření (menší postižení jsou ještě schopny reparovat) (16).

α komponenta představuje těžká ireverzibilní poškození (13). Je významná u nízkých dávek a je lineární, tedy úměrná dávce (8). Odpovídá *jednozásahovému* poškození (*single-hit*), kdy dvě poškozená místa v buňce vznikají zásahem jedné ionizující částice. Předpokládá se, že ke smrti buňky (*cell kill*) dochází v důsledku interakce dvou poškozených míst v buňce (zlomy DNA, které vedou k chromozómovým aberacím) (1).

β komponenta zastupuje za určitých podmínek reparabilní změny, které však potencionálně mohou vést k pozdní smrti buněk (13). Je významná u vyšších dávek a je kvadratická, tedy úměrná čtverci dávky (8). Představuje *dvozásahové* postižení (*double-hit*), kdy dvě poškozená místa buňky vznikla zásahem dvou rozdílných ionizujících částic (1).

Základem LQ modelu je rovnice:

$$E = n (\alpha d + \beta d^2)$$

E – efekt ozařovací série

n - počet frakcí

d – jednotlivá dávka

α – lineární koeficient, **β** – kvadratický koeficient (12)

Efekt záření je tedy určen součtem efektů na časně reagující tkáň (αnd) a pozdně reagující tkáň (βnd^2). U pozdně reagujících tkání je dávka umocněna na druhou z důvodu jejich výrazné závislosti na výši jednotlivé dávky (12).

Význam LQ modelu spočívá zejména v tom, že umožňuje rozlišení mezi akutní a pozdní toxicitou a jejich rozdílnou citlivostí na výši jednotlivé dávky. Nebere v úvahu časový faktor, což na jednu stranu může být nahlíženo jako nedostatek, na stranu druhou jako plus, neboť pro pozdní toxicitu je tento faktor blízký nule a pro akutní toxicitu je natolik komplikovaný, že je lépe nebrat jej v potaz vůbec (12).

4 Radiobiologie kritických orgánů

Respektování míry tolerance kritických orgánů, tedy zdravých struktur v okolí cílového objemu, je jednou ze základních podmínek úspěšné radioterapie. Kritické orgány můžeme rozdělit podle jejich různé radiosenzitivity (12).

Funkční podjednotka je skupina buněk, která zodpovídá za funkci dané části orgánu. Čím menší je funkční podjednotka, tím radiosenzitivnější je kritický orgán. Míra poškození orgánů se *sériovým* uspořádáním funkčních podjednotek závisí na velikosti maximální dávky, velikost ozářeného objemu je zde vedlejší. Mezi tzv. *sériové orgány* patří např. mícha, mozkový kmen a optické nervy. Naproti tomu u tzv. *paralelních orgánů* (s *paralelním* uspořádáním podjednotek) nehraje maximální dávka vůbec žádnou roli, zato velikost ozářeného objemu je u nich zásadní. Jedná se např. o dutinu ústní, slinné žlázy a hypofýzu. *Smíšenými orgány* je pak např. hltan a hrtan (12).

4.1 Toleranční dávka

Minimální toleranční dávka ($TD_{5/5}$) je taková dávka záření, která za standardních podmínek ozařování ve sledované skupině pacientů nezpůsobí víc než 5% těžkých komplikací v průběhu 5 let po radioterapii. *Maximální toleranční dávka* ($TD_{50/5}$) naproti tomu vede v následujících 5 letech po ozařování k závažným ireverzibilním změnám u 50% nemocných (13). Klinicky lze akceptovat maximálně 5 až 10% závažných komplikací do pěti let po léčbě (1). Stupeň poškození orgánu však nezáleží jen na celkové aplikované dávce (viz Přílohy, tab. 4.1a, 4.1b), ale i na jeho ozářeném objemu a velikosti jednotlivé dávky a také na kombinaci s jinými léčebnými modalitami a přidružené morbiditě (12).

Orgány podle jejich tolerance k záření můžeme rozdělit do tří *tříd*. V první třídě jsou zařazeny orgány, jejichž závažné poškození může způsobit smrt, ve druhé třídě pak důležité orgány, jejichž vážné postižení vede k letálnímu konci pouze výjimečně. Zbylé orgány a tkáně patří do třídy třetí (13). Jejich poškození k úmrtí nevede a z hlediska přežití pacienta je částečně akceptovatelné (5).

4.2 Toleranční objem

Kromě limitu v oblasti velikosti aplikované dávky, existuje i omezení ve vztahu k objemu (5). Jako první popsal vliv objemu na radiační odpověď Paterson. Definoval *toleranční objemy* (TV - tolerance volume). TV_{5-25} znamená, že ozáření 5 až 25% objemu orgánu může vést k život ohrožující nebo až letální komplikaci. Pojem TV_{50-90} se používá pro orgány u nichž ozáření 50 až 90% jejich objemu může způsobit život ohrožující nebo letální komplikaci. Většina orgánů jako je např. kostní dřeň, plíce a srdce toleruje relativně vysoké dávky aplikované na malý objem, při ozařování nad 50% jejich objemu již však dochází k dekompenzaci. Naproti tomu CNS a trávicí trakt mohou být závažně poškozeny už při nízkoobjemovém ozařování (1).

Zmenšuje-li se ozařovaný objem, dávka vedoucí ke stejnému stupni komplikací stoupá (viz. Přílohy, obr.4.2) (1).

4.3 Radiobiologické modely tolerance kritických orgánů

4.3.1 NTCP (normal tissue complication probability)

Model NTCP vyjadřuje pravděpodobnost komplikací normálních tkání. Zabývá se vztahem mezi dávkou záření, objemem ozářeného orgánu a pravděpodobností vzniku komplikace (12). Lyman definoval tři základní parametry tohoto modelu (2) :

- ✚ **TD50** – je taková dávka ionizujícího záření, která má 50% pravděpodobnost vzniku komplikace.
- ✚ Parametr „**m**“ popisuje strmost křivky vztahu dávky a pravděpodobnosti komplikací; čím vyšší bude hodnota tohoto parametru, tím větší bude závislost na dávce.
- ✚ Parametr „**n**“ definuje objemový efekt, čím vyšší bude jeho hodnota, tím větší bude objemový efekt záření (12).

Hodnoty uvedených parametrů pro jednotlivé kritické orgány jsou dostupné, nad jejich výší nepanuje bohužel ještě úplná shoda (12).

4.3.2 EUD (equivalent uniform dose)

Model ekvivalentní uniformní dávky je novějším konceptem, neboť vychází z předpokladu, že kritický orgán nebývá ozářen homogenně. Efekt nerovnoměrného ozáření orgánu přepočítává na hodnoty ekvivalentní při rovnoměrném ozáření tohoto orgánu (12). Hledáme tedy takovou ekvivalentní dávku, která, pokud by jí byl rovnoměrně ozářen celý orgán, povede ke stejnému následku jako nehomogenní dávková distribuce (2).

EUD je vyjádřena vztahem:

$$TD(v) = TD(1) / v^n$$

TD(v) – toleranční dávka pro parciální ozáření orgánu (hodnota objemu -v- je v rozmezí 0-1)

TD(1) – toleranční dávka pro ozáření celého orgánu ($v = 1$)

n – parametr objemového efektu pro daný orgán (12)

Oba uvedené modely je možné využít pouze pro plánovací konzole s 3D plánováním a zároveň musí být dostupná data z histogramů dávky a objemu (DVH – dose volume histogram). Pomocí specializovaného softwaru lze pak vypočítat pravděpodobnost poškození kritického orgánu (12).

4.3.3 Objemový histogram - DVH (dose volume histogram)

Je využíván hlavně pro optimalizaci ozařovacího plánu a hodnocení homogenity ozáření (5). Křivky DVH hodnotí vztah objem-dávka pro GTV, PTV a všechny kritické orgány. Uspadňuje interpretaci následků léčby a porovnávání předností různých ozařovacích technik (14). Dávkovou distribuci hodnotíme buď diferenciálním či integrálním DVH. Pro posouzení pokrytí cílového objemu dostatečnou dávkou záření a ke zjištění aplikované dávky do zdravé tkáně v okolí cílového objemu lze použít oba typy histogramů (5).

Diferenciální histogram zobrazuje rozdělení četnosti počtu objemových elementů cílového objemu či zdravé tkáně, které obdrží určitou dávku (5). Při jeho

tvorbě je nutno nejprve definovat objem, který chceme hodnotit a který je vystaven nehomogenní dávkové distribuci (14).

Integrální (nebo také **kumulativní**) **histogram** je využíván častěji, znázorňuje závislost objemu (v procentech k celkovému) na minimální dávce, kterou obdržel. Umožňuje vizuální hodnocení homogenity ozáření. Na osu x je vynášena celková dávka, na osu y pak procenta objemu jednak cílového objemu, jednak kritických orgánů. Při optimalizaci plánu je vždy snahou najít kompromis mezi maximální expozicí cílového objemu a maximálním šetření zdravé tkáně a kritických orgánů. Podle doporučení ICRU 62 by se nehomogenita distribuce dávky měla pohybovat mezi +7 % a -5 % předepsané dávky (5).

5 Nežádoucí účinky radioterapie

Při ozařování nádorové tkáně musíme vždy počítat i s ozáření zdravé tkáně a orgánů. Z hlediska plánování radioterapie rozlišujeme tzv. **GTV** (*gross tumor volume*), jenž zahrnuje vlastní makroskopický nádor nebo jeho lůžko (2). Tzv. **CTV**, neboli **klinický cílový objem** (*clinical tumor volume*) je tvořen jednak vlastním objemem nádoru (GTV) a jednak okolním lemem pro potencionální mikroskopické šíření tumoru. Zdravou tkáň ale ozáříme i kvůli zvětšení cílového objemu o *bezpečnostní lemy*, které berou v úvahu fyziologické pohyby nádoru (*vnitřní lem*) a nepřesnosti v nastavení pacienta, případně ve vymezení ozařovacího svazku (*lem pro nastavení*), pak se tedy jedná o tzv. **PTV** - **plánovaný cílový objem** (*planning target volume*) (5). Během aplikace ionizujícího záření jsou další zdravé tkáně ozářeny i mimo PTV a to při průchodu svazku záření tkáněmi před nebo za cílovým objemem (2).

5.1 Akutní (časná) toxicita

Projevuje se již v průběhu léčby a do tří měsíců po léčbě. U intenzivnějších léčebných postupů mohou akutní nežádoucí účinky přetrvávat i déle (15).

Podkladem akutní reakce je poškození *kmenových buněk* tkání **hierarchického typu H** (tkáně *rychle proliferující* obsahující buňky s krátkým životním cyklem, např.

sliznice dutiny ústní, kůže, krvetvorná tkáň či tenké střevo). Z hlediska radiobiologie se jedná o velmi radiosenzitivní tkáň a k jejich poškození dochází rychle, téměř bezprostředně po prvních ozářeních. Práh pro jejich postižení ionizujícím zářením je nastaven velmi nízko. Klíčovým faktorem akutní toxicity je *počet frakcí*, nikoli velikost jednotlivé dávky (12).

Časné nežádoucí účinky jsou dočasné a reparabilní, i když mohou dosáhnout i takové závažnosti, že je nutno léčbu přerušit, což může ve svém důsledku způsobit snížení lokální kontroly tumoru a celkového přežití (15). Většinou se však spontánně upraví do dvou týdnů po ukončení ozařování s výjimkou velmi závažných akutních reakcí, které mohou přetrvávat i po řadu týdnů a v některých případech přejít v *pozdní* (v tomto případě tzv. *konsekvenční*) toxicitu (12).

Intenzita časné reakce odpovídá rovnováze mezi relativním počtem zaniklých kmenových buněk a relativním počtem nově vzniklých kmenových buněk v důsledku repopulace (2).

5.1.1 Časné nežádoucí účinky radioterapie v oblasti hlavy a krku

5.1.1.1 Kůže

Jedním z nejčastějších projevů toxicity v ozařované oblasti je vznik *kožní reakce*. Objevuje se zpravidla mezi druhým a třetím týdnem léčby, kdy dochází k úbytku bazálních buněk, a vrcholí ke konci léčby nebo případně týden po ukončení ozařovací série (15). Při prvním stupni *radiační dermatitidy* se objevuje *erytém*, kůže je edematózní a začíná se olupovat, což označujeme jako suchou deskvamaci. Při 2. stupni dochází k *vlhké deskvamaci*, která je charakteristická vznikem puchýřů, olupováním epidermis, palčivou bolestí a vznikem mokvavých ploch (viz Přílohy, obr.5.1.1.1). Třetí stupeň znamená vznik *časného vředu*, který je náchylný k druhotné infekci a navíc se velmi obtížně hojí a případně může přejít až do *vředu chronického*. Dále může dojít i k dočasnému či trvalému vypadávání vlasů (alopecie) či chlupů (epilace) a to povětšinou po 2-3 týdnech ozařování (2). Valná většina těchto reakcí se zhojí v průběhu 4-6 týdnů po ukončení radioterapie, vlasy však začínají růst až po 1-3 měsících od jejího

ukončení (15, 2). V rámci prevence není vhodné kůži vystavovat mechanickému (např. tření ručníkem) a chemickému dráždění (deodoranty) ani ji slunit (15).

5.1.1.2 Sliznice

Poškození *sliznice* dutiny ústní projevující se jako *mukozitida* se taktéž vyskytuje u naprosté většiny ozařovaných pacientů, zejména pak při alterovaných frakcionačních režimech a při aplikaci konkomitantní chemoradioterapie (15). Uvádí se, že mukozitida se vyskytuje až u 60% ozařovaných konvenčními technikami a téměř u všech, kteří podstoupili hyperfrakcionaci. Mukozitida 3. až 4. stupně postihuje až 34% pacientů léčených standardní radioterapií, 56% ozařovaných intenzivnějšími režimy a mezi 50-100% podstoupivších konkomitantní chemoradioterapii (29).

Změny se projevují jak v oblasti epitelu zástavou regenerace jeho bazální vrstvy, tak i v submukóze, kde dochází k poškození fibroblastů a endotelií zároveň s agregací trombocytů v kapilárách (27). První stupeň postižení je tzv. *exsudativní mukozitida* s prosáknutím sliznic, zčervenáním a edémem, vznikající 2.-4. týden ozařování. Odumřelé buňky epitelu se podílí na tvorbě povrchového fibrinózního exsudátu (2). V další fázi pokračuje prohlubování defektů, které jsou kryty pablánou „špekovitého“ vzhledu (*fibrinózní forma mukozitidy*), ložiska mohou postupně až splývat. U těžkých stupňů mukozitid hrozí slizniční krvácení a vznik *vředové léze*. Tato poškození vznikají nejen v dutině ústní, ale i na sliznicích hltanu a jícnu (15). Mukozitida bývá také doprovázena bolestivostí, která si případně může vyžádat aplikaci silných analgetik. Ve svém důsledku pak může vést k omezení orálního příjmu potravy, eventuálně i tekutin (27).

Postiženy mohou být též *chuťové pohárky*, což následně vede ke změně percepce chutí a posléze pacient může přestat vnímat chutě úplně (2). Porucha vnímání chutí se může objevit až u 75-100% pacientů léčených radioterapií a její výskyt a závažnost záleží na velikosti ozařovaného pole. Nejdříve je ztracena schopnost rozpoznání sladké chuti a pacienti pak pociťují hořkou nebo slanou pachut'. Následně dochází k celkové alteraci vnímání chutí. Pátá chuť, *umami*, klesá, případně až zaniká během třetího týdne ozařování. Zdrojem umami je sodná sůl kyseliny glutamové, přináší požitek z jídla a

zvyšuje žádostivost po něm. Ztráta této páté chuti tedy souvisí s poklesem zájmu o potravu a může tak ovlivnit nutriční stav pacientů a kvalitu jejich života. K úpravě percepce chutí by mělo dojít během několika měsíců po vyléčení poškozené sliznice dutiny ústní, nicméně může však přetrvávat i dlouho potom (29).

Za rizikové faktory vzniku a míry závažnosti mukozitidy bývá považováno kouření, abusus alkoholu, věk, ženské pohlaví, hodnota BMI a vstupní počet neutrofilů. Dosud však tyto faktory nebyly zcela a nepochybně prokázány (27). Pravděpodobnost mukozitidy ovlivňují také faktory přímo související s radioterapií jako je velikost frakce, velikost ozařovaného objemu, celkový čas léčby a kumulativní dávka. Nezanedbatelný vliv má i celkový zdravotní stav pacienta, přidružená onemocnění jako je např. diabetes, renální choroby, syndrom získané imonodeficiency, genetické faktory, a dále i orální mikroflóra, nutriční stav a ústní hygiena (29).

5.1.1.3 Slinné žlázy

Při zasažení slinných žláz zářením nastává akutní xerostomie, zpočátku je postižena zejména serózní složka slin (2). Vlastním mechanismem poruchy žláz je vznik kyslíkových volných radikálů, které poškozují DNA, což posléze vede k nastartování apoptózy proteinem p53 (29). Xerostomie se rozvíjí již na začátku léčby zářením a pokles produkce slin může pokračovat i několik měsíců po léčbě. Obnova tvorby slin závisí na aplikované dávce a velikosti ozářeného objemu žlázy, a může trvat až v řádu měsíců i let (15). Jednorázová dávka, která může způsobit zástavu produkce slin, činí 20 Gy. Kumulativní dávka nad 52 Gy vede vývoji dysfunkce. Udává se, že parotidy, jež obdržely dávku 26 a méně Gy, měly tendenci postupně zregenerovat, u vyšších dávek však již schopnost obnovy významně klesá. K destrukci slinných žláz dochází u většiny pacientů, kteří jsou ozařováni konvenčními technikami, rozvoj xerostomie však nelze úplně eliminovat ani při užití techniky IMRT (28).

Parotické (čistě serózní) žlázy, které jsou největší, se vyznačují zejména stimulovanou sekrecí (tedy v závislosti na jídle). Naproti tomu *submandibulární* žlázy (částečně serózní) dominují v nestimulované produkci slin a jsou tedy zodpovědné za pocit sucha v ústech. *Podjazykové* (mucinózní) slinné žlázy roztroušené ve sliznici

dutiny ústní hrají zásadní roli v tvorbě mucinu (viz kapitola 9.2.2) (28). Sliny se právě díky svému složení účastní první etapy trávicího procesu, umožňují hladký průběh polykání jednotlivých soust, snižují riziko poranění sliznice ústní dutiny a zároveň podporují hojení poškozené sliznice. Vyrovnávají pH v ústech a dále také obsahují vápník a fosfáty, jež jsou důležité pro zubní sklovinu (29).

Nedostatečná činnost postižených slinných žláz ovlivňuje řadu funkcí a vyúsťuje v tzv. *xerostomický syndrom*. Ten se může projevat změnou vnímání chuti, hlasovou dysfunkcí, obtížným příjmem potravy a následnou ztrátou váhy, infekcemi dutiny ústní, ale i poruchami spánku a celkovým snížením kvality života (28). Utlumená tvorba slin s sebou také nese riziko zubní demineralizace a tím i zubního kazu, a může vést dále k mukozitidě, zápachu z úst, bolestivosti, pocitům pálení sliznic, prasklinkám ve tkáni jazyka a obtížím se žvýkáním a polykáním (29).

5.1.1.4 Hltan

Toxicita radioterapie se v této oblasti projevuje nejprve pocity vážnutí sousta (*dysfagie*), bolestivým polykáním (*odynofagie*), při závažnějších obtížích hrozí až dehydratace a rapidní úbytek hmotnosti a je nutné zavést PEG sondu (perkutánní endoskopická gastrostomie) a nasadit případně opioidní analgetika. Při nejtěžším stupni postižení se objevuje kompletní obstrukce, ulcerace, perforace či píštěl (1). Z důvodu obtížného polykání mohou pacienti také trpět přebytkem slin, které se pak hromadí a mohou pacienty nutit k častému kašli, a mimo to hrozí i zvýšené riziko aspirace (29). Na vzniku dysfagie a potenciální aspirace, jež mohou přetrvávat i dlouhý čas po léčbě zářením, se značně podílí postižení *svěračů hltanu* a *glotická*, potažmo *supraglotická*, část *hrtanu*. Svěrače hltanu jsou součástí zadní stěny hltanu a v jejich blízkosti se nachází retrofaryngeální uzliny, které bývají u pokročilých nádorů orofaryngu stíženy metastázami. Mediální skupina těchto uzlin je nejbližší kritickým svalům hltanu, zároveň bývá ale daleko méně častěji infiltrována metastázami, na rozdíl od laterální skupiny. Vyřazení mediálních uzlin z cílového objemu pomocí IMRT techniky v odůvodněných případech umožní značné ušetření funkce konstriktorů hltanu při současném zachování lokální kontroly tumoru (30).

5.1.1.5 Hrtan

Nežádoucí účinky se v této oblasti projevují chrapotem, kašlem, erytémem sliznice, při vyšších stupních se objevuje arytenoidní edém, bolest hrdla vyzařující do ucha, šeptavá řeč, fibrinózní exsudace. Nejzávažnější stadia zahrnují výraznou dýchavičnost, stridor (chrčení, šelest při dýchání), hemoptýzu, což může vést až k nezbytnosti tracheostomie nebo intubace (1).

5.1.1.6 Časné nežádoucí účinky v dalších oblastech

Ozařování v oblasti krku může vést ke snížení funkce štítné žlázy, dlouhodobé sledování hladiny tyreoidálních hormonů je proto vhodné. Reverzibilní poškození míchy se může projevit jako tzv. *Lhermitteův syndrom*, který se může vyvinout 2-3 měsíce po ozáření. Pacienti při něm pociťují ostré elektrické záškuby či parestézie, jež vyzařují z oblasti krku až do horních končetin a trvají v řádu sekund až minut. Bývá vyvolán předklonem, chůzí po tvrdém povrchu a dalšími fyzickými aktivitami; spontánně časem odezní (15).

Pokles produkce slin vede k *demineralizaci zubů*, neboť se snižuje puřrovací schopnost slin, mění se orální flóra směrem k patogenním bakteriím a látky důležité pro sklovinu (vápník a fosfát) jsou hůře dostupné. Demineralizace může vyústit až v nekontrolovatelný rozvrat zubní tkáňe a osteoradionekrózu (29).

Postižení oka se může manifestovat jako zánět spojivek (*konjunktivitis*) spojený se zvýšeným slzením, zánětlivou sekrecí a bolestí. Těžká stadia mohou vést až k závažnému zánětu oční rohovky (*keratitis*) a její ulceraci, glaukomu, zmenšení ostrosti zraku, rozsáhlému nitroočnímu zánětu (*panoftalmitidě*) a slepotě (1).

5.1.1.7 Výskyt akutní toxicity dle aktuálních studií

Studie HARDROCK (Halámka a kol.) zahrnovala jak operované, tak i neoperované pacienty v časných i pozdních stádiích, ozařované převážně normofrakcionálním režimem, v několika případech však i hyperfracionací. Převažovala konvenční technika ozařování nad IMRT, při porovnání jejich toxicity navzájem autoři neshledali významné rozdíly. Nežádoucí účinky na kůži a na sliznicích

se objevily u všech pacientů ve studii, oblast hltanu zůstala bez příznaků toxicity u 4 % a slinné žlázy u 1 %, podrobněji viz Přílohy, tab.5.1.1.7a (42).

Studie PARSPORT, fáze 3, z Velké Británie (Nutting a kol.), srovnávala toxicitu konvenční radioterapie a IMRT dle CTC kritérií verze 2.0, příbuzných k RTOG škále. Pacienti zahrnutí do tohoto výzkumu byli ozařováni pro časná i pozdní stádia tumorů orofaryngu a hypofaryngu, někteří z nich podstoupili multimodální léčbu (operaci či neoadjuvantní chemoterapii). 47 z nich bylo ozařováno technikou konvenční, dalších 47 pak pomocí IMRT. Nutting uvádí nižší výskyt akutní radiodermatitidy a xerostomie u IMRT, avšak statisticky nevýznamný, detailněji viz Přílohy, tab.5.1.1.7b,c (32).

5.2 Chronická (pozdní) toxicita

Vzniká 3 až 18 měsíců nebo i více let po léčbě (15). Mechanismem jejího vzniku je poškození kmenových buněk a následná deplece buněk dceřiných u tkání *flexibilního typu F*, tedy tkání s pomalou obnovou, nízkým obratem dceřiných buněk a tedy s nízkou proliferační aktivitou kmenových buněk (pojivové a podpůrné tkáně) (12). Příkladem tkání typu F je např. myokard, játra, ledviny, plíce, CNS, kosti, svaly a podkoží (2). Jejich radiosenzitivita je velmi nízká, malé dávky záření tedy tyto tkáně nepoškodí, tento fenomén je popisován „*raménkem*“ na *křivce přežití*, délka raménka je přímo úměrná radiorezistenci tkáně (viz. Přílohy, obr.5.2). K postižení kmenové buňky F tkání dojde už při samotném ozařování, ale projeví se až v okamžiku, kdy se tato buňka pokusí o mitózu, tedy s odstupem mnoha týdnů a měsíců. Kmenové buňky F tkání se totiž na rozdíl od tkání typu H nedělí permanentně, ale pouze v případě potřeby doplnění dceřiných buněk, jež mají dlouhý životní cyklus (12).

Pozdní morbiditu tkání zásadně ovlivňuje výše *jednotlivé dávky*, neboť práh pro poškození tkání typu F je poměrně vysoký a s každou jednotlivou zvyšující se dávkou rapidně roste riziko jejich poškození (12).

Chronické změny bývají často ireparabilní a jsou různého charakteru, od atrofie, fibrózy a nekrózy až po poškození mikrovaskulatury. Za fibrózu je zodpovědná nadměrná produkce kolagenu (2). Vznikat mohou i metaplazie (náhrada jedné zralé tkáně jinou), dysplastické nebo neoplastické změny. Z krevních cév jsou

nejradiosenzitivnější kapiláry a to zejména jejich endotel. Často dochází ke vzniku dilatace kapilár, která se projevuje teleangiektaziemi v kůži a sliznicích. Malé arterie mohou nekrotizovat nebo dochází k fibróze jejich adventicie či subendotelu, případně k trombózám. U středních arterií se vyvíjí fibróza intimy se současným nahromaděním lipidů a mikrofágů, což posléze vede k trombotickým obstrukcím. Velké artérie jsou relativně radiorezistentní, vysoké dávky záření u nich však mohou způsobit trombózy, ruptury a hemoragii. Nejdolnější vůči záření jsou velké žíly (1). U parenchymatózních orgánů může dojít k útlumu jejich funkce. Pozdní změny mohou trvale zhoršovat kvalitu života ozařovaných. Podle závažnosti akutní morbiditidy nelze odhadovat míru rozvoje pozdních komplikací, neboť jsou poškozeny odlišné typy buněk (15).

5.2.1 Pozdní nežádoucí účinky radioterapie v oblasti hlavy a krku

5.2.1.1 Kůže a podkoží

Chronická radiodermatitida nastupuje po vyhojení akutních reakcí na kůži nebo s odstupem měsíců až let. Projevuje se atrofií kůže, která je tenká a suchá, někdy lehce šupinatá, mohou se objevovat teleangiektázie, depilace, zvýšená pigmentace, jež přesně odpovídá ozařovanému poli. Z časného vředu se může vyvinout chronický. V podkoží vzniká fibróza až fibroskleróza se ztrátou elasticity (2).

5.2.1.2 Sliznice

U lehčích stupňů nacházíme lehkou atrofii a suchost sliznic, u závažnějších forem se pak objevují teleangiektázie, výrazná atrofie a ulcerace (1). Pacienti mohou pociťovat zvýšenou citlivost sliznic a chronickou bolest, kterou někdy popisují jako pálivou. Jedná se o neuropatii, která může navozovat pocit „opaření“. Příznaky mohou být zhoršeny horkým, kořeněným nebo kyselým jídlem a suchým vzduchem (29).

5.2.1.3 Slinné žlázy

Snížení funkce slinných žláz bývá často ireverzibilní a pozdní xerostomie je jeden z nejběžnějších pozdních nežádoucích účinků (29). Vysoká incidence je jak u akutní, tak i u pozdní formy. Chronicky snížená tvorba slin může být doprovázena

zvýšenou kazivostí zubů, akutními záněty dásní, poruchou percepce chutí (dysgeusí), dysatrií, kandidózními infekcemi a pocity pálení na jazyku (28). Na alteraci hlasového projevu se podílí zvýšená viskozita slin při nedostatečné funkci seromukózních slinných žláz. Spolu s atrofií sliznice, teleangiektáziemi, fibrózou a poruchou mikrocirkulace a lymfatické drenáže ovlivňuje biomechanické vlastnosti hlasivek, extralaryngeálních svalů a rezonanční charakteristiky horních dýchacích cest, jež vedou ke změnám akustiky a aerodynamických vlastností hlasového orgánu (31).

Lehké stupně postižení slinných žláz se vyznačují dobrou odpovědí na stimulaci tvorby slin a pouze lehkou suchostí v ústech, závažnější formy jsou příznačné úplnou suchostí v ústech, fibrózou a nulovou odpovědí na stimulaci (1). Příznaky pozdní xerostomie jsou úměrné závažnosti akutní hypofunkce slinných žláz, proto je ve své podstatě pokládána za *konsekvenční* formu toxicity (32).

5.2.1.4 Hltan a jícen

Postižení horních částí trávicího systému se projevuje od mírné fibrózy a lehkých obtíží při polykání, přes neschopnost přijímat normální tuhou stravu, těžkou fibrózu, bolest, možnost polykat jen tekutiny, až po vznik nekrózy, perforace či fistuly (1). Alterace polykací funkce, i když se objevuje méně často než xerostomie, ovlivňuje kvalitu života pacientů daleko výrazněji. Dokonce i v případech prvního stupně chronické dysfagie je negativně ovlivněno hodnocení kvality života. Poiradiační dysfagie je zapříčiněna ztluštěním konstriktorů hltanu a glotické a supraglotické části hrtanu. Šetření těchto struktur do určité míry umožňuje IMRT technika ozařování (33).

5.2.1.5 Hrtan

Nežádoucími pozdními účinky v této oblasti jsou chrapot, arytenoidní edém, chondritida a jako nejzávažnější forma nekróza (1).

5.2.1.6 Pozdní nežádoucí účinky v dalších oblastech

Chronické poškození kostní tkáně ozařováním se projevuje jako *osteoradionekróza*. Častěji se objevuje ve spojení s chirurgickou léčbou (15). V rámci

prevence chronických, ale i akutních reakcí by měl pacient ještě před zahájením radioterapie podstoupit zevrubné vyšetření u stomatologa kvůli odstranění případných zubních kazů, extrakci kořenů a kontrole protézy (2). Nejčastěji je postižena mandibula a to až u 5% pacientů. Mezi symptomy nacházíme obnažení kosti, erytém, známky infekce, píštěle přes alveolární kost, patologické fraktury, osteolýzu a samozřejmě bolestivost. Mezi rizikové faktory vzniku osteoradionekrózy patří chirurgická léčba následovaná radioterapií, krátký odstup extrakce zubu od radioterapie, onemocnění zubů a dásní, infekce dutiny ústní, spojení tumoru s kostí, diabetes, kouření a abúzus alkoholu, malnutrice. Pacienti by také měli dbát o řádnou ústní hygienu(29).

Trismus je čelistní kontraktura, vyznačuje se zmenšeným rozsahem pohybu čelistí, pacienti nejsou schopni normálně otevřít ústa. Bývá způsoben fibrózou vznikající po vysokodávkovém ozařování v oblasti temporomandibulárního skloubení včetně m.masseter a m.pterygoideus. Nezanedbatelný vliv má také kombinace více léčebných modalit (chirurgická léčba a radioterapie, chemoradioterapie) (29).

5.3 Pozdní konsekvenční toxicita

Je vyvolána vysokou akutní morbiditou, která posléze progreduje v konsekvenční toxicitu (12). Vzniká, pokud je počet přežívajících kmenových buněk nutných pro zhojení akutní reakce nedostatečný (1). Každý orgán funguje jako celek a vznik *konsekvenční* morbidity je důkazem funkčního propojení tkání typu H s tkáněmi typu F v rámci tohoto orgánu. Intenzita akutní odpovědi na záření je tedy u některých kritických orgánů významným prediktivním faktorem pro rozvoj pozdní toxicity (12).

5.4 Celkové (systémové) nežádoucí účinky

Jsou nespecifické, *subjektivně* popisovány pacienty jako únava, malátnost, nechutenství, nevolnost až zvracení, *objektivně* se objevují komplikace hematologické. Rozvíjí se zejména při ozařování velkých objemů a to obzvláště v oblasti břicha a při ozaření většího objemu kostní dřeně (2). Nevolnost a únava se může vyvinout jako akutní reakce hned po prvním ozaření. V tomto případě nesouvisí s buněčnou smrtí, ale

s tzv. *efektem nezávislým na zabíjení buněk*, jenž spočívá v *iritaci* určitých tkáňových struktur nebo receptorů (12).

6 Epidemiologie a histopatologie nádorů hlavy a krku

Tumory hlavy a krku u nás tvoří asi 2-3% všech zhoubných novotvarů, celosvětové statistiky udávají o něco vyšší hodnoty (5-6%). Mezi nejčastěji postihnuté patří larynx, orofarynx, jazyk, hypofarynx a spodina dutiny ústní. Muži onemocní nádory hlavy a krku asi 4x častěji než ženy (2). Incidence se u mužů v posledních 10 letech v Evropě a USA snižuje, zatímco pro ženy je výskyt relativně stabilní, vyjma mírného vzestupu v severských zemích (23).

Asi 90 % karcinomů hlavy a krku je *spinocelulárních (epidermoidních)* a pochází z epitelu horních dýchacích a polykacích cest (2). Vyvíjí se od normální histologie k hyperplazii, mírné dysplazii, těžké dysplazii, carcinoma in situ až po invazivní karcinom (39). Nejčastější morfologickou formou je *ulcerativní* typ. Tyto ulcerativní léze mohou progredovat v *infiltrativní* druh nádoru, který je charakteristický svým hlubokým infiltrativním šířením do okolních tkání. *Exofytický* typ naproti tomu roste více povrchově a metastazuje později; *verukózní* karcinom je nejméně častou variantou a objevuje se převážně u starších lidí se špatnou ústní hygienou (2). Ostatní typy zhoubných nádorů se vyskytují především v nazofaryngu (nediferencovaný karcinom, lymfoepiteliom) a ve slinných žlázách (adenokarcinom, adenoidněcystické karcinomy, smíšené mukoepidermoidní karcinomy) (40).

Mezi nejzávažnější rizikové faktory patří *kouření*, kdy se na vzniku maligních změn podílí jednak kancerogenní produkty z tabákového kouře, jednak chronické dráždění teplem i částicemi tabáku, změna pH sliznic a vazokonstrikce vyvolaná nikotinem. Druhým závažným rizikovým činitelem je abusus *alkoholu*, přičemž riziko je přímo závislé nikoli na koncentraci alkoholu, ale na jeho celkovém požitém množství (2).

Třetím faktorem v řadě, jenž se na vzniku rakoviny hlavy a krku podílí spolu s předchozími z více než 90%, je *infekce lidským papilomavirem (HPV)* (24). HPV je

jednou z nejčastějších pohlavně přenosných infekcí na světě, s výskytem karcinomů je převážně spojen sérotyp 16. Podle nových dat jsou tumory orofaryngu z 58,6 % HPV pozitivní, u tonsilárních tumorů je uváděna HPV pozitivita dokonce z 65,1 % (25). V porovnání s klesajícím výskytem novotvarů spojených s kouřením a alkoholem se incidence orofaryngeálního HPV pozitivního karcinomu zvyšuje (23). Prudký vzestup HPV+ karcinomu orofaryngu je spojován i s orálním sexem a vzbuzuje otázky o možnosti HPV vakcinace s preventivním záměrem, podobně jako u karcinomu cervixu (24). Tento typ nádoru se nejčastěji vyskytuje u mužů spíše mladších věkových kategorií. Jedním z důvodů může být právě větší počet sexuálních partnerek a to, že HPV virus nacházíme častěji ve tkáni děložního hrdla než penisu. Udává se, že riziko HPV+ malignit je dvojnásobné u osob, které měli za svůj život orální sex s jedním až pěti partnery, a dokonce pětinasobné u těch, kteří uvedli šest a více partnerů (26). Většina studií prokázala lepší prognózu pacientů s HPV pozitivními tumory a to dokonce nezávisle na jejich velikosti, postižení uzlin, věku a pohlaví. U HPV+ nádorů se uvažuje o jiném typu genetického poškození, jež vede k rakovinnému bujení a lépe také reaguje na léčbu než genetické mutace vzniklé v důsledku kouření (25). Lepší odpověď na radioterapii je přičítána absenci kouření a přítomnosti nezmutovaného proteinu p53 (26). Odlišná charakteristika HPV+ nádorů otevírá otázku deintenzifikace léčby k redukci morbidity spojené s léčbou (23). Většina těchto pacientů je totiž v mladém věku a jinak zdravých, takže otázka kvality jejich života a pozdějších komplikací spojených s léčbou u nich nabývá zvláštního významu (26).

Dalším, neméně důležitým predispozičním činitelem je i *věk*, kdy zvýšený výskyt nacházíme zejména pod hladinou 70 let. Podle japonské studie může mít v patogenezi karcinomu dutiny ústní určitý vliv také *ztráta zubů* s následnou chronickou bakteriální infekcí (23). V neposlední řadě patří mezi etiologické faktory i dopravní a průmyslové exhaláty a imunodeficience (HIV, imunosuprese, snížená slizniční imunita) (2).

7 Charakteristika nejčastějších nádorů hlavy a krku

Společným rysem nádorů této lokality je tendence k lokálnímu šíření s časným vznikem lokoregionálních metastáz, výskyt vzdálených metastáz je naproti tomu v porovnání s nádory jiných oblastí relativně méně častý. Běžnější je však vznik sekundárních malignit, které se objevují až u 3-4% tumorů za rok. Prognóza závisí na lokalizaci nádoru, místním rozsahu, stupni postižení regionálních uzlin, přítomnosti vzdálených metastáz, stupni diferenciacie nádoru, stupni jeho proliferační aktivity a celkovém stavu výkonnosti pacienta. U klinických stádií 1 a 2 lze dosáhnout dlouhodobého léčebného výsledku u 70-90% nemocných. Pokročilá stádia pak však bývají u více jak 30% pacientů spojena s lokální recidivou a u 5-25% se objeví vzdálený metastatický rozsev (41).

7.1 Nádory hrtanu

Hrtan lze rozdělit na tři anatomické oblasti – supraglotickou, glotickou a subglotickou. Karcinomy *glotické* oblasti mají díky chudému lymfatickému systému malou tendenci k metastazování (1). Často se vyvíjí z prekanceróz typu polypů nebo leukoplakie a rostou relativně pomalu. Vyznačují se časnými klinickými projevy, zejména chrapotem, a relativně pozdě metastazují. Proto bývají diagnostikovány většinou ve velmi časných klinických stádiích, u kterých hraje prim léčba ozařováním, neboť dosahuje výborných výsledků a navíc pacientovi zaručuje zachování hlasu a zanedbatelnou chronickou toxicitu (40).

Supraglotické tumory se vyskytují podstatně častěji než *subglotické*. Pro obě lokality je příznačný agresivní růst, časně šíření do uzlin. Raná stádia nacházíme spíše výjimečně (40). Supraglotické nádory metastazují shodně s lymfatickým odtokem do hlubokých krčních uzlin a tumory subglotické též do uzlin paratracheálních a mediastinálních. Většinou jde o dobře diferencované karcinomy. Hlavními příznaky jsou prolongovaný chrapot, dušnost, odynofagie či vykašlávání krve (1).

Časná stadia se léčí buď chirurgicky parciální laryngektomií nebo pomocí radikální radioterapie. U T3 stádií se preferuje konkomitantní radiochemoterapie jako larynx-záchovná léčba, totální laryngektomie je ponechána jako záchranná léčba. Pro

pokročilé T4 onemocnění se standardně volí totální laryngektomie s pooperační radioterapií, radikální radiochemoterapii lze považovat za metodu druhé volby (2).

7.2 Nádory orofaryngu

U orofaryngu rozlišujeme:

- ✚ přední stěnu, která zahrnuje kořen jazyka (jeho zadní třetinu) a vallecullae epiglotticae
- ✚ boční stěnu skládající se z tonzil, fossae tonsilares, patrových oblouků a glossotonzilárních rýh
- ✚ zadní stěnu
- ✚ horní stěnu s měkkým patrem a uvulou palatinou (2)

Karcinomy této oblasti se často chovají agresivně s letálním průběhem. Mezi prvotní příznaky patří bolestivé polykání (odynofagie), jež je však nemocnými často přehlíženo, neboť se většinou jedná o silné kuřáky či alkoholiky, kteří se vyznačují značnou tolerancí k pobolívání v krku (1). Objevuje se i ztížené polykání a pocit váznutí sousta (dysfagie), někdy až s nebezpečím aspirace. Díky bohaté lymfatické drenáži mají výrazný sklon časně a masivně metastazovat do krčních uzlin a to i bilaterálně (40). Metastázy se často šíří do spádových jugulodogastrických a retrofaryngeálních uzlin, případně dále do submandibulárních jugulárních uzlin (2).

Časná stadia se řeší primárním chirurgickým výkonem či radioterapií. Operační léčba může dle indikace zahrnovat rozšířenou tonzilektomii, parciální či totální faryngektomii nebo faryngolaryngektomii spolu se zásahem na lymfatickém systému (1). Karcinomy kořene jazyka je vhodnější léčit radioterapií, neboť operační výkon by byl v tomto případě výrazně mutilující (40). U lokálně pokročilých T3-4 stádií se upřednostňuje kombinace radioterapie s chemoterapií a chirurgický zákrok je ponechán jako záchranná léčba. U tumorů zasahujících do kosti a tedy více radiorezistentních je vhodnější zkombinovat operační výkon spojený s resekci mandibuly a pooperační radioterapii (2).

7.3 Nádory hypofaryngu

Hypofaryng se dělí na následující části:

- ✚ postkrikoidní oblast (přechod hltanu v jícen, tvoří přední stranu hypofaryngu)
- ✚ sinus piriformis, jenž je nádorem postižen nejčastěji
- ✚ zadní stěna, jež sahá od horního okraje jazyky po dolní okraj prstencové chrupavky (2)

Nádory hypofaryngu se chovají stejně agresivně jako v oblasti orofaryngu (1). Často na sebe upozorní až v pokročilých stádiích, mnohdy spojených s lymfatickými metastázami. Hypofaryng má bohatou spádovou lymfatickou oblast, postiženy bývají především retrofaryngeální, jugulární a jugulodigastrické uzliny. Postkrikoidní část hypofaryngu může tvořit metastázy i v pre- a paratracheálních uzlinách (2).

Karcinomy této oblasti mají vůbec jednu z nejhorších prognóz mezi ORL novotvary. Jsou typické svou vysokou malignitou, velmi časným lymfogenním metastazováním, častým výskytem pokročilých inoperabilních stadií a relativně vysokou rezistencí k radioterapii (40).

U časných stadií se upřednostňuje larynx-záchovný postup – tedy kurativní radioterapie. Stejný cíl má i léčba lokálně pokročilých stadií, kdy se provádí chirurgický zákrok a pooperačně radioterapie, nebo případně neoadjuvantní chemoterapie s radikální radioterapií či konkomitantní radiochemoterapie. Chirurgickým výkonem je obvykle totální laryngektomie, případně u časnějších stadií parciální faryngektomie (2).

7.4 Nádory jazyka

Karcinomy jazyka nemívají dobrou prognózu, počáteční ulcerovaný infiltrát na jeho povrchu rychle prorůstá do svaloviny a do spodiny ústní (1). Vyznačují se vysokým rizikem oboustranné infiltrace do krčních uzlin, a to zejména do jugulodigastrických, submandibulárních, submentálních a jugulárních. Časná stadia se léčí buď chirurgicky či radioterapií. U T1 stadií se provádí chirurgická excize, větší ložiska pak vyžadují parciální glosektomii nebo hemiglosektomii. T2 nádory jsou indikovány i k disekci krčních uzlin, případně k pooperační radioterapii. Pro některá T1

stádia lze aplikovat intersticiální brachyterapii samostatně, častěji se však využívá jako boost na primární tumor a zevní radioterapie pak postihuje jak oblast nádoru, tak i spádovou lymfatickou oblast. U pokročilých stádií je zpravidla nutná kombinace operačního výkonu a následné aktinoterapie. Inoperabilní stádia jsou indikována ke konkomitantní chemoradioterapii (2).

7.5 Nádory spodiny dutiny ústní

Novotvary této oblasti mají tendenci k lokálně destruktivnímu růstu, lymfogenní metastázy tvoří relativně pozdě. Z hlediska symptomatiky dominuje odynofagie a dysfagie (40).

Nejčastěji metastazují do submandibulárních, případně do subdiagastrických, submentálních a jugulárních uzlin. U časných operabilních stádií je preferována chirurgická resekce, alternativou je pak radikální radioterapie. Lze využít i intersticiální brachyterapii, jež může v řadě případů dosahovat výborných výsledků. U lokálně pokročilých tumorů (T3-4) je indikována operační léčba následovaná radioterapií, neoperabilní stavy jsou řešeny konkomitantní chemoradioterapií (2).

8 Léčebné modalitty nádorů hlavy a krku

Z hlediska léčebného přístupu jsou rozlišovány tři úrovně a to časné onemocnění, lokoregionálně pokročilé onemocnění a metastatická choroba (39). Časně zastižený nádor se nešíří mimo orgán svého vzniku, lokoregionální tumory jsou již spojené se zasažením regionálních uzlin (3). Při výběru léčebné strategie je třeba zvážit nejen lokalizaci nádoru, jeho histologii, stadium a operabilitu, ale i celkový stav a věk pacienta a jeho toleranci k vedlejším projevům různých forem léčby. Pro časná stadia je zpravidla dostačující jedna léčebná modalita a to chirurgický zákrok či radioterapie, naproti tomu u lokoregionálních onemocnění je již nutný multimodální přístup. Pacientů, kteří byli diagnostikováni až v době metastatického procesu, je asi 10% a jsou zatíženi špatnou prognózou. Většina z nich již není vhodná pro léčbu s kurativním záměrem a je pak paliativně léčena zpravidla chemoterapií, případně v kombinaci

s bioterapií, a nebo pouze podpůrnou terapií. V těchto případech je snahou hlavně ulevit od symptomů způsobených tlakem tumoru a snížit nádorovou nálož, zlepšit kvalitu života a omezit vznik nových symptomů, případně omezeně prodloužit život (39).

8.1 Chirurgická léčba

Kurativní chirurgické postupy mají za cíl zajistit úplné odstranění nádoru, a to jak primárního ložiska, tak i prokázaných či předpokládaných uzlinových metastáz. Samostatný operační výkon je však často dostačující pouze v prvním, někdy i druhém klinickém stadiu onemocnění. Pokročilejší stadia vyžadují použití další, tedy tzv. *adjuvantní* léčby (chemoterapie, radioterapie), mimo jiné z důvodu rizika mikroskopické infiltrace okolní tkáně a možnosti výskytu mikrometastáz v drobných cévách i v lymfatických cestách (4). Po radikálním chirurgickém výkonu se podání samotné adjuvantní chemoterapie ukazuje jako málo přínosné a doporučuje se spíše aplikace adjuvantní chemoradioterapie (39).

U časných stupňů nádorů hlavy a krku je většinou radikální chirurgický výkon a radikální radioterapie rovnocenná. Radioterapie by měla být upřednostňována tam, kde by operace mohla vést ke znetvoření a tam, kde lze postižený orgán zachovat (2). Rovněž u kachektických a komorbidních pacientů může být operace příliš zatěžující (40). Operační výkon je naproti tomu výhodnější v případech, kdy je riziko mutilace minimální a kdy je lokální kontrola vyšší a zhoršení kvality života menší než při užití aktinoterapie (2). Další výhodou operačního postupu oproti radioterapii je kratší doba léčby a přesné stanovení rozsahu choroby v definitivním histologickém preparátu. Operační řešení je vhodné rovněž u radiorezistentních typů nádorů jako jsou karcinomy slinných žláz (40).

S odstraňovaným nádorem se má manipulovat co nejméně, aby bylo minimalizováno riziko rozsevu nádorových buněk během výkonu, jedná se o tzv. *bezdotykovou (no-touch) techniku*. Zároveň je důležité přerušit přívodné a odvodné cévy vyživující tumor jak nejdříve je to možné. Kolem resekovaného novotvaru je nutné zajistit dostatečný lem zdravé tkáně (4). Velký význam je přikládán znalosti anatomie spádových lymfatických uzlin včetně odhadu rizika jejich subklinického postižení (2).

Paliativní chirurgické výkony jsou v podstatě odlehčovací operace, jejichž smyslem je zlepšení podmínek pro konzervativní udržovací léčbu a prevence komplikací (4). Snahou je zmírnit symptomy nebo dočasně zabránit akutnímu ohrožení organismu (1).

8.2 Chemoterapie

Chemoterapeutika, která jsou určena pro použití v onkologii, se vyznačují svým *cytotoxickým* účinkem a mohou být buď syntetického původu nebo se jedná o deriváty látek získaných z rostlin či plísní. Jejich cílem je především poškození nádorové DNA (4).

Cytostatika se vyznačují velmi úzce vyprofilovanou terapeutickou šíří a každý pacient je schopen je metabolizovat jinou rychlostí, v čemž tkví různá závažnost a míra jejich nežádoucích účinků. Působí zejména na proliferující buňky, proto jsou schopné zničit pouze tu část buněk, která je v době podání cytostatika ve zranitelné fázi buněčného cyklu, tedy ve stadiu, kdy dochází k syntéze purinové a pyrimidinové báze a buňka zdvojuje svou genetickou výbavu v přípravě na mitózu. Z tohoto důvodu je nutné opakované podání cytostatik, aby postupně zasáhla i ty nádorové buňky, které byly při první aplikaci v rezistentní, klidové fázi. V intervalech mezi jednotlivými aplikacemi by mělo dojít k úpravě krvetvorby, která je chemoterapií postižena nejvýrazněji, zároveň se ale také částečně opět zvýší počet maligních buněk (4).

Chemoterapie usmrcuje maligní buňky podle tzv. *kinetiky prvního řádu*, neboli opakovaná aplikace stejné dávky cytostatika zničí vždy identické procento nádorových buněk. Toto pravidlo platí zejména u tumorů s trvalým exponenciálním růstem, u většiny solidních nádorů je však fáze exponenciálního růstu záhy vystřídána zpomalením (1).

Mezi hlavní nežádoucí účinky cytostatik patří myelosuprese, nauzea a zvracení, mukozitida sliznic GIT s průjmy a zácpou, infekční komplikace. Některé skupiny chemoterapeutik jsou rovněž spojeny s kardiotoxicitou, nefrotoxicitou, neurotoxicitou a poškozením dalších orgánů jako jsou např. plíce, oči, kůže (4).

U nádorů hlavy a krku se konkrétně využívá cisplatina, karboplatina, taxany (paklitaxel, docetaxel), 5-fluorouracil, metotrexat (41).

Současné podání cytostatik a radioterapie – tzv. *konkomitantní chemoradioterapie* zlepšuje výsledky v pětiletém celkovém přežití, ovšem za cenu vysoké toxicity, často balancující až na hranici tolerance organismu. Při této kombinované léčbě může chemoterapie pomoci překlenout vrozenou radiorezistenci nádorových buněk, eradikovat případné mikrometastázy, zasáhnout různé subpopulace buněk v nádoru, zabránit vzniku radiorezistentních buněčných klonů, indukovat apoptózu, selektivně radiosenzibilizovat buňky hypoxické a potlačovat reparaci ze subletálního poškození vyvolaného zářením. V neposlední řadě může zlepšit krevní zásobení díky redukci nádorové tkáně a tím zvýšit účinnost ozařování. Také vlivem redistribuce buněk v důsledku chemoterapie roste počet buněk v radiosenzitivních fázích buněčného cyklu (2). Konkomitantní chemoradioterapie byla původně vyvinuta jako standardní postup pro inoperabilní lokálně pokročilé novotvary, dnes je však zvažována i jako jedna z možných variant při léčbě potencionálně resektabilních tumorů (39).

8.3 Bioterapie

Na rozdíl od přímého ablačního účinku chirurgických metod nebo nescifického toxického účinku chemoterapie či radioterapie, se techniky biologické léčby snaží o využití fyziologičtějších a specifičtějších mechanismů protinádorového působení, a to zejména identifikováním dílčích patofyziologických procesů provázejících nádorové bujení (1). Cílem molekulární biologické léčby je přímý zásah klíčových terčových struktur nádorové buňky namísto ničení všech proliferujících buněk (41).

Bioterapie ve své podstatě znamená podávání molekul, jež jsou tělu vlastní. Při jejich výrobě se využívá tzv. rekombinantní technologie, kdy se příslušná genetická informace z lidského genomu vloží do bakterií či buněčných kultur, které pak ve zvýšené míře produkuje požadovanou bílkovinu. Tyto tělu vlastní látky se podávají

nikoli ve fyziologických, nýbrž ve farmakologických dávkách. Řadí se sem hematopoetické růstové faktory, různé cytokiny, interferony apod. (4).

Epidermoidní karcinomy hlavy a krku potřebují pro svůj růst epidermální růstový faktor (EGF) (40). Proto se v jejich léčbě uplatňují především tzv. inhibitory epidermoidního růstového faktoru zastoupené např. přípravkem *cetuximab* (2). Rovněž EGFR neboli receptor pro epidermální růstový faktor a jeho metabolická cesta je abnormálně aktivní právě u novotvarů této oblasti. Cetuximab je monoklonální protilátkou třídy IgG1 namířenou proti tomuto receptoru (39). Využívá se buď v monoterapii recidivujících a metastatických tumorů hlavy a krku, které neodpověděly na léčbu platinou, nebo se přidává k primární radioterapii u pacientů s místně pokročilým spinocelulárním karcinomem. Podle proběhlých studií kombinační léčba cetuximabem a radioterapií výrazně zvyšuje pětileté přežití v porovnání s výsledky samotného ozařování (38). Rovněž významně zlepšuje lokoregionální kontrolu neboť cetuximab vykazuje i radiosenzibilizační potenciál (41).

Hlavním nežádoucím účinkem bioterapie je především akneiformní kožní reakce (tzv. rash), případně hypomagnezemie a sepse (38). V některých případech může dojít i k infúzní reakci s bronchospasmem, stridorem, hypotenzí, šokem, ztrátou vědomí a zástavou srdce. Před první infuzí je vyžadována premedikace antihistaminiky a kortikosteroidy (39).

8.4 Radioterapie

Cílem radioterapie je vpravit předepsanou dávku ionizujícího záření do cílového objemu při co nejnižším možném stupni radiační zátěže okolních zdravých tkání. Dělí se na *teleradioterapii*, při níž je zdroj záření umístěn v určité vzdálenosti od těla pacienta, a na *brachyterapii*, kdy je zdroj zaveden do těsné blízkosti cílového objemu (6). Pro zevní radioterapii (teleterapii) nádorů oblasti hlavy a krku se standardně využívá lineární urychlovač, s energií brzdného záření X o velikosti 4-8 MV a s možností ozařovat i urychlenými elektrony, obvykle o energii 9 MeV (2).

9 Ozařovací techniky nádorů hlavy a krku

9.1 Konvenční radioterapie

U většiny tumorů hlavy a krku je indikováno nejen ozařování primárního nádoru či jeho lůžka, ale i oboustranných krčních uzlin, případně též uzlin nadklíčkových. Nejvíce využívanou konvenční technikou je metoda postupného zmenšování polí (*shrinking field technique*). Oblast primárního nádoru a oboustranné krční uzliny se zpravidla ozařují ze **dvou protilehlých bočných (laterolaterálních) polí** do dávky 40-44 Gy. Po dosažení této dávky se z důvodu nepřekročení toleranční dávky na krční míchu, která činí 45-50 Gy, laterolaterální pole stáhnou před míchu. Pro navýšení dávky na oblast zadních krčních uzlin se uplatní *bočná elektronová pole*, celková dávka se tak vyšplhá na 50-60 Gy. Zvýšení dávky na primární nádor a postižené uzliny se dosáhne využitím opět dvou bočných polí mimo míchu. Pro nadklíčkové uzliny se aplikuje samostatné *nadklíčkové předozadní pole*. Kritické tkáně vykrýváme individuálně pomocí bloků či vícelamelového kolimátoru (2).

Technika dvou protilehlých, případně konvergentních polí je zpravidla dostačující pouze pro časná stádia karcinomů a to zejména hrtanu. V případě, že jsou již postiženy bilaterální uzliny, se jednoznačně doporučuje použití konformní techniky IMRT, neboť u konvenčního způsobu ozařování reálně hrozí poddávkování části CTV (17, s.80). IMRT taktéž dovolí šetření průušních žláz, neboť separace parotid je v tomto případě již technicky velmi náročná. Separace submandibulárních žláz při bilaterálním uzlinovém postižení však zatím není možná ani pomocí IMRT technik, neboť do cílového objemu je nutné zahrnout II. etáž lymfatických uzlin, jež blíže sousedí s posteriorním koncem právě těchto žláz (28).

Při tvorbě ozařovacího plánu je cílový objem lokalizován do *izocentra* (osa pohybu ramena ozařovacího přístroje). Centrální paprsky ze všech polí tak míří do jednoho bodu, jehož vzdálenost je u všech polí stejná – tzv. SAD, vzdálenost ohnisko-izocentrum. Pacienta před každým ozářením nastavíme do izocentrické polohy pomocí laserových zaměřovačů (13).

Konvenční radioterapie u nádorů oblasti hlavy a krku dostatečně neumožňuje efektivně šetřit kritické orgány jako jsou mícha, oči, mozkový kmen a optické nervy, a

vynucuje si tak redukci dávky v části cílového objemu. Stejně tak není schopna redukce dávky ve slinných žlázách, což následně vede ke xerostomii a zhoršení kvality života nemocných. Současným trendem v léčbě tumorů hlavy a krku je proto užití *konformní radioterapie* (20).

9.2 Konformní radioterapie

Konformní radioterapie obecně si klade za cíl zlepšit dávkovou distribuci v cílovém objemu a snížit dávku na okolní zdravé tkáně. Velikost a tvar ozařované oblasti je přizpůsoben nepravidelnému objemu nádorového ložiska. Jedná se o tzv. adaptivní radioterapii (ART), kdy je ozařování přizpůsobeno každému pacientovi individuálně a mění se podle konkrétních anatomických poměrů, a to i v čase u téhož pacienta (5). Na rozdíl od konvenční radioterapie je možné ozářit cílový objem jen s minimálním ochranným lemem a snížit tak expozici okolních zdravých tkání. Proto lze zvýšit dávku v cílové tkáni a tím i lokální kontrolu tumoru (2).

Zásadní význam má pečlivá *imobilizace* pacienta, která minimalizuje chyby při nastavení a je zárukou dobré reprodukovatelnosti ozáření. Nejčastěji se používá obličejová maska z termoplastického materiálu, jež zajistí variaci nastavení v oblasti hlavy do 5 mm (viz Přílohy, obr. 9.2a a 9.2b) (2).

9.2.1 Trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT)

Rozvoj této techniky byl spojen s nástupem CT do klinické praxe, které umožnilo třídímní plánování radioterapie (2). *Plánovací software* dovoluje konvertovat CT skeny do 3D a následně vytvořit léčebný plán a vypočítat rozložení dávky v trojrozměrném prostoru (20). Srovnává a přepisuje stupně šedi jednotlivých tkání vyjádřené Hounsfieldovými jednotkami na elektronovou denzitu a zohledňuje tak nehomogenitu tkání. Dává možnost konturace cílového objemu a kritických orgánů, usnadňuje výběr nejvhodnější ozařovací techniky a energie záření a stanovení modifikace svazku (5). Využíváno je tzv. *inverzní plánování*, kdy výchozím požadavkem je distribuce radiační dávky a počítačový plánovací systém pak určí

optimální tvary, intenzity a ozařovací doby jednotlivých modulovaných ozařovacích polí (5).

9.2.2 IMRT (intensity-modulated radiation therapy)

Radioterapie s modulovanou intenzitou je založená na modifikaci intenzity fotonového svazku napříč ozařovaným polem. Díky tomu lze dosáhnout lepší prostorové distribuce dávky než je tomu při 3D-CRT (2). Rozložení dávky přesně kopíruje tvar nádoru v prostoru při současném maximálním šetření zdravých tkání. Pomocí IMRT je možné šetřit zdravé tkáně a orgány i v oblastech *konkavit PTV*, což je její hlavní výhodou v porovnání s trojrozměrnou konformní terapií (5). IMRT dává šanci zlepšit lokální kontrolu tumoru a to zejména u pokročilejších stadií rakoviny, neboť usnadňuje dodání vysokých dávek i do takových oblastí nádoru, které sousedí s kritickými orgány (mozkový kmen, optické nervy), aniž by při tom byla překonána jejich tkáňová tolerance (21). Oproti konvenční radioterapii je využíváno kombinace většího počtu polí, s rostoucím počtem polí klesá důležitost jejich orientace. Většinou se jedná o pole koplanární (22).

Samotný princip IMRT spočívá v rozdělení celého ozařovaného pole na více nepravidelných dílčích polí, která jsou vymezena vícelamelovým kolimátorem (MLC kolimátor) (2). Tumor je ozařován mnoha malými paprsky. V jednotlivých ozařovacích svazcích dochází k plánovanému individuálnímu kolísání intenzity (19). Nejčastěji jsou využívány dvě metody modifikace intenzity svazku:

- ✚ Technika *mnoha statických polí (multiple-static-field, MSF)* neboli **step-and-shoot** technika spočívá v pohybu lamel kolimátoru pouze o přestávkách mezi ozařováním. MLC vytvaruje požadovaný tvar otvoru, kterým se pak ozařuje. Poté se lamely posunou do další pozice, změní se úhel gantry, popř. se pootočí kolimátor a spustí se další dávka záření. Jedná se v podstatě o zdokonalenou techniku více statických polí (18).
- ✚ Technika s *dynamickým módem MLC (dynamic multileaf collimator, DMLC)* neboli **sliding-windows** technika je založena na průběžné změně polohy protilehlých listů kolimátoru během ozařování v každé pozici gantry, čímž se

plynule mění tvar ozařovaného pole (20). Pohyb lamel kolimátoru je synchronizován s otáčením samotného kolimátoru a rovněž celého ozařovače na gantry (postupně až o 360°) a je řízen softwarem, svazek záření je tak modulován požadovaným způsobem. Tento způsob je někdy označován jako *intenzitně modulovaná úhlová radioterapie (IMAT - Intensity Modulated Arc Therapy)* (18).

Tato ozařovací technika vyžaduje rovněž *inverzní plánování*, kdy uživatel stanoví počet a orientaci svazků a požadované dávky pro PTV a kritické orgány. Počítačový program pak opakovaně mění intenzitu v jednotlivých pixelech polí dokud prostorová distribuce dávky neodpovídá definovaným požadavkům (19).

Význam IMRT techniky v oblasti hlavy a krku také v neposlední řadě tkví v její schopnosti šetřit *příušní* slinné žlázy, čímž se významně snižuje riziko pozdní xerostomie a zároveň zlepšuje kvalita života po léčbě (19). Navíc v porovnání s 2D radioterapií se u pacientů léčených technikou IMRT utlumená tvorba slin časem zlepšuje a to díky kompenzačním mechanismům, které nejsou zatím přesně známy. Podle Eisbrucha však šetření parotid samo o sobě nestačí, neboť i přes pozdější objektivní zlepšení jejich funkce zároveň nemusí pacienti nijak významně pociťovat i ústup příznaků xerostomie. Hlavním důvodem této disproporce by mohlo být složení slin. Jejich důležitou součástí je *mucin*, jenž slouží jednak jako lubrikant sliznic a zároveň i jako jejich polopropustná bariéra. Váže vodu a jeho přítomnost na povrchu slizničních membrán podporuje hydrataci sliznic, kterou pak pacient subjektivně vnímá. Mucin secernují malé slinné žlázy (zejména vývody žlázy podjazykové), jež jsou rozptýleny v dutině ústní. Produkují méně než 10% celkového objemu slin, avšak podílí se spolu se submandibulárními žlázami na tvorbě většiny mucinu. Částečným řešením problému může být chirurgický transfer submandibulární žlázy do submentální oblasti, která nebude ozařovaná (21).

Mezi problematické momenty IMRT techniky spadá např. *neznámý biologický efekt* ozáření velkých objemů zdravých tkání relativně velmi malými dávkami, neboť současné modely závislosti účinku na dávce a frakcionaci jej podceňují. Chybí

dlouhodobé klinické zkušenosti s výskytem *pozdních komplikací*. Rovněž vysoká přesnost ozáření s podstatně menší iradiací okolí nemusí být spojována jen s klady, neboť zdánlivě nepostižená oblast může ve skutečnosti vykazovat *subklinické* poškození nádorovým procesem, které by konvenčními technikami jinak bylo ozářeno. Pro snížení rizika *relapsu* nádorového onemocnění je proto správnost určení cílového objemu zcela zásadní a vyžaduje podrobné znalosti charakteru šíření tumorů i anatomie postižené oblasti, a v neposlední řadě ověření dlouhodobým klinickým sledováním (20).

9.2.3 VMAT (Volumetric-Modulated Arc Therapy)

Tento název pochází od firmy Elekta, Varian naproti tomu používá termín *RapidArc*, Siemens pak *Cone-beam therapy (CBT)* (34). VMAT neboli ***objemově modulovaná oblouková terapie*** je založena na řízené rotaci ozařovače kolem pacienta (18). Během ozařování se kontinuálně mění dávkový příkon, tvar paprsku (kolimátoru) a rychlost rotace gantry, oproti IMRT se výrazně zkracuje ozařovací čas (35). Uvádí se, že ozařování technikou VMAT obsahující dvě rotace gantry zabere 30 % času, který je potřebný pro radioterapii pomocí IMRT (37). VMAT poskytuje další, a to *úhlově-intenzitní stupeň volnosti*, díky němuž máme k dispozici větší počet jemně nastavitelných úhlů ozařovacího paprsku s individuálně regulovatelným tvarem a intenzitou svazku (18). Rychlost rotace gantry předurčuje velikost dávkového příkonu vztaženou na jeden úhlový stupeň. V místech, kde bude dávkový příkon maximální a rychlost rotace gantry minimální, získáme maximální dávkový příkon na jeden stupeň. VMAT je schopen vysoce konformní dávkové distribuce, podobně jako IMRT (34).

Klinické výsledky terapie pomocí techniky VMAT závisí také na výběru různých plánovacích parametrů jako je např. počet rotací nebo maximální čas na jednu otočku. VMAT s jednou otáčkou gantry je dostačující pouze pro méně komplikované PTV pravidelného tvaru, např. v oblasti prostaty. PTV v krajině hlavy a krku bývá mnohem složitější kompozice a vyžaduje proto oblouky zpravidla dva, případně více. Standardní čas na jeden oblouk je 150 s, případně lze redukovat i na 100 s (37). Plánování je u VMAT náročnější, hrubým odhadem zabere asi 1 hodinu, naproti tomu IMRT se plánuje v průměru asi půl hodiny (viz Přílohy, obr. 9.2.3a-c) (36).

Podle Patricie Doornaert je míra akutní toxicity u techniky VMAT srovnatelná s IMRT, navíc RapidArc umožňuje významnou redukci dávky (pod 35 Gy) na submandibulární (SM) žlázu, aniž by se snížila dávka v PTV. Nižší výskyt xerostomie nastane již při šetření alespoň jedné z obou těchto žláz. Až do prahu 39 Gy lze sledovat exponenciální pokles produkce SM žláz, nad touto hodnotou je pak již jen malá nebo žádná pravděpodobnost obnovení jejich funkce (35). VMAT podobně jako IMRT umožňuje šetřit i průušní žlázy, kdy obdržené dávky jsou bezpečně pod již zmíněným prahem 26 Gy (36).

9.3 Brachyterapie

Brachyterapie znamená, že zdroj záření se nachází buď v tělních dutinách (*intrakavitární* aplikace) nebo je implantován přímo do nádoru (*intersticiální* forma), případně je ve speciálních aplikátorech umístěn na povrch těla (*muláž*). Jedná se tedy o ozařování z krátké vzdálenosti, název brachyterapie pochází z řečtiny, slovo „brachys“ můžeme přeložit jako „krátký“ (9).

Brachyterapie (BRT) má svá určitá specifika, je schopna dodat vysokou dávku záření do naplánované cílové oblasti s prudkým spádem dávky do okolí, tato dávka však bude nehomogenní, neboť maxima budou kolem jednotlivých radioaktivních zdrojů. Umožňuje v porovnání s teleterapií doručení větší dávky do cílového objemu a tím zároveň výraznější šetření okolních zdravých tkání. Rovněž celková doba ozařování bude významně kratší, čímž se též snižuje efekt replifikace nádorových buněk. Hodí se však jen pro ozařování málo objemných tumorů, neboť u větších by hrozila neúnosně vysoká nehomogenita dávkové distribuce, jež by mohla vést až k nekróze tkání. Je kontraindikována v případech, kdy se tumor nachází v těsné blízkosti kosti nebo ji dokonce zasahuje a u nádorů, jež mají těžko zhodnotitelné hranice nebo jsou obtížně technicky přístupné. BRT je invazivní metoda a některé výkony jsou zatíženy i nutností plné narkózy (9).

Samotné zdroje jsou vsunuty do zavedených aplikátorů pomocí *automatického afterloadingového přístroje* ovládaného dálkově z ovladovny z důvodu maximální ochrany personálu. Tyto přístroje jsou buď s *vysokým dávkovým příkonem (HDR,*

dávkový příkon nad 12 Gy/hod.), se *středním dávkovým příkonem (MDR, 2-12 Gy/hod.)* a s *nízkým dávkovým příkonem (LDR, do 2 Gy/hod.)*. Zvláštním formou je tzv. pulzní BRT (*PDR, s pulzním dávkovým příkonem*), kdy je ozáření realizováno formou HDR impulzů o délce několika minut. Jedná se v podstatě o hyperfrakcionovanou HDR terapii, jež simuluje LDR ozařování i s jeho radiobiologickými výhodami (9).

Nejčastěji je v oblasti hlavy a krku využívána LDR *intersticiální aplikace ¹⁹²Ir* a to zejména u nádorů dutiny ústní, protože jsou většinou relativně malé, dobře dostupné a ohraničené. Mnohdy se aplikuje jako boost k teleterapii, neboť samotná zevní radioterapie bývá spojena s relativně vysokým výskytem recidiv. Zdravé tkáně lépe snáší kontinuální ozařování s nízkým dávkovým příkonem (LDR), z tohoto důvodu může být brachyterapie použita také jako záchranná léčba při selhání předcházejícího zevního ozáření (1).

9.3.1 Nejčastější místa aplikace BRT

Ret

Intersticiální aplikace se s výhodou používá u karcinomů rtu, neboť je schopna zajistit vynikající kosmetický i funkční výsledek s lokální kontrolou až 95-98 %. Uplatňují se zde šablony s *rigidními jehlami* implantovaných vodorovně s osou rtu. Cílový objem by měl zahrnovat tumor včetně 1 cm jeho okolí (1).

Nejvážnější komplikací je rozvoj *postradiační nekrózy*, jež postihuje 2,8-10% pacientů, v 70 % případů se zhojí spontánně do 6 měsíců (2).

Jazyk

U karcinomů jazyka se využívá rovněž intersticiální aplikace iridiových aplikátorů, tzv. *vlásenek (hair-pins)*. Dle velikosti cílového objemu upotřebíme 2-4 vlásenky na vytvoření 2-rovinné punkturny rovnoběžně s laterálním okrajem jazyka. Vlášeny fixujeme stehy. U silných cílových objemů se místo vlásenek implantují 3-4 rovnoběžné *smyčky z plastických trubiček* ve dvou rovinách, do kterých je ve druhé fázi zaveden aktivní drát (1).

BRT u časných stadií karcinomu jazyka dosahuje až 80-90 % lokální kontroly. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je v tomto případě vznik *osteoradionekrózy*, její riziko roste úměrně s dávkou, dávkovým příkonem a kombinací s teleterapií. Pomocí tzv. spaceru lze oddálit aplikátory od mandibuly a snížit tak pravděpodobnost výskytu této vážné komplikace (2).

Spodina dutiny ústní

Stejně jako u novotvarů jazyka se podle velikosti a tloušťky cílového objemu využívá technika *vlásenek* či *plastikových smyček* (1).

Kořen jazyka

Pro velkou invazivitu tumorů této oblasti do lymfatických uzlin se BRT zpravidla používá jako boost k teleterapii. Nejčastějším nežádoucím účinkem je nekróza okolních měkkých tkání, její lehký až střední stupeň nacházíme až ve 30 % případů (2).

Měkké patro a tonzila

I zde se BRT aplikuje jako boost po zevním ozáření. Lehký a střední stupeň nekrózy jako reakce na ozařování vzniká u 10-20 % léčených (2).

Nazofarynx

BRT je indikována zejména pro lokální recidivy a při neúspěchu radikálního zevního ozařování. Provádí se intrakavitární technikou. Zavaděč se používá buď standardní nebo „šitý na míru“ (tzv. *mould* aplikátor) , jenž se individuálně modeluje dle otisku nazofaryngeální dutiny (2).

II. Výzkumná část

10 Cíle práce a stanovené hypotézy

Cílem mé bakalářské práce bylo jednak zjistit, zda je výskyt nežádoucích účinků při ozařování hlavy a krku na zkoumaném pracovišti přibližně stejný, jako je uváděn v literatuře. A za další, zda jsou nežádoucí účinky radioterapie na zkoumaném pracovišti vyšší u kuřáků, než u nekuřáků. Na základě těchto cílů byly stanoveny následující hypotézy:

1. Výskyt nežádoucích účinků při ozařování hlavy a krku na zkoumaném pracovišti je přibližně stejný, jako udává literatura
2. Nežádoucí účinky radioterapie jsou na zkoumaném pracovišti vyšší u kuřáků, než u nekuřáků

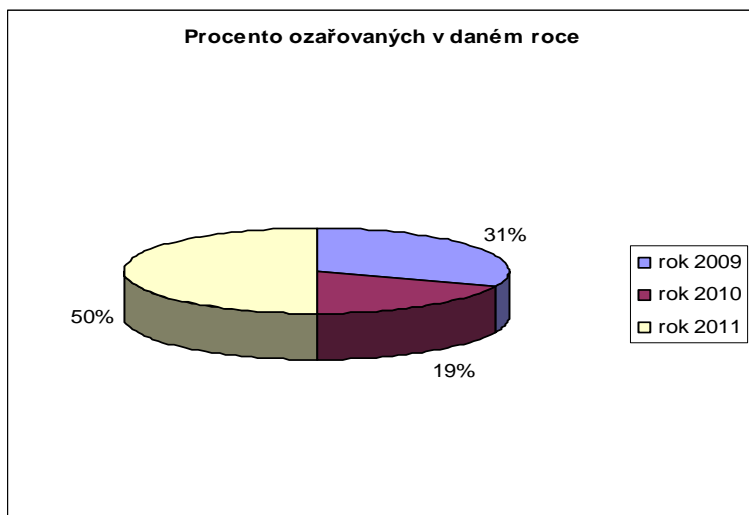
11 Metodika výzkumu

K ověření hypotéz jsem použila metodu kvantitativního výzkumu s využitím techniky retrospektivního sběru dat ze zdravotní dokumentace archivu Onkologického oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s. Do výběrového souboru jsem zařadila pacienty, kteří byli léčeni na radioterapeutickém úseku Nemocnice České Budějovice, a.s. v letech 2009 až 2011 včetně, bez omezení věku, obou pohlaví, kuřáky i nekuřáky, s časným stupněm onemocnění dle TNM klasifikace. Vybrala jsem pacienty s novotvary v oblasti laryngu, orofaryngu, jazyka, hypofaryngu nebo spodiny dutiny ústní, neboť ty se vyskytují v regionu hlavy a krku nejčastěji. Součástí výběrového souboru se stali jednak pacienti, kteří podstoupili léčbu pouze radioterapií, ale i ti nemocní, kteří absolvovali adjuvantní aktinoterapii po operačním zákroku.

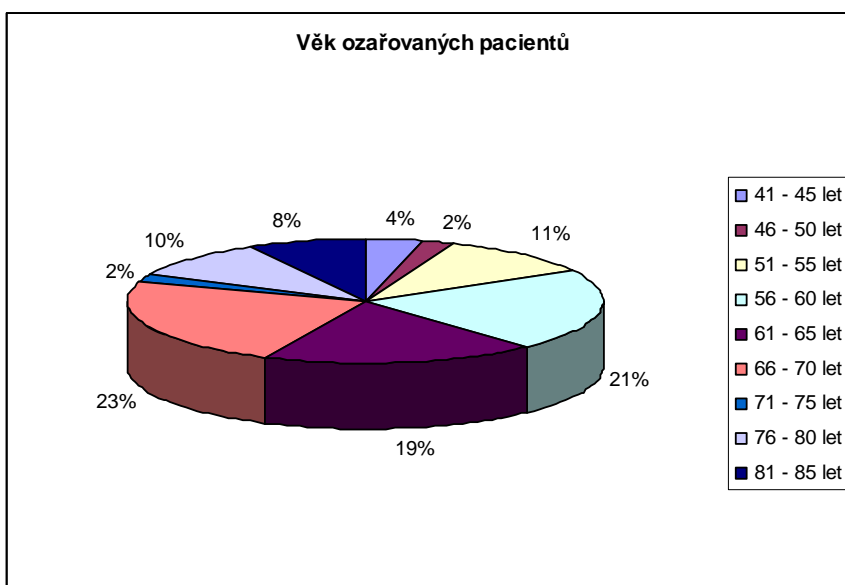
Sledovaným znakem byl stupeň nežádoucích účinků spojených s ozařováním a jejich výskyt a souvislost s kouřením. Stupeň toxicity jsem hodnotila dle RTOG skóre pro akutní toxicitu (viz Přílohy). Pozdní toxicita byla statisticky nehodnotitelná, neboť se zpravidla projevuje až s dlouhým časovým odstupem a navíc jsou někteří pacienti po léčbě sledováni v jiném zdravotnickém zařízení, v místě svého bydliště.

12 Charakteristika sledovaného souboru

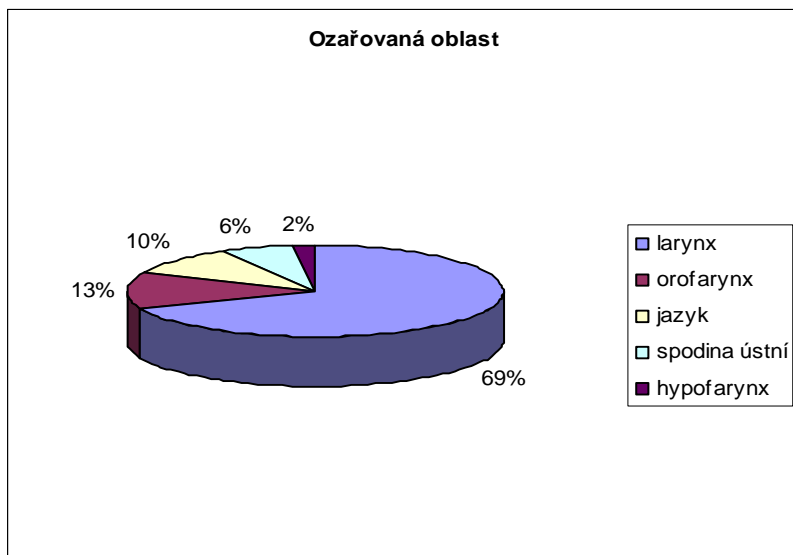
Sběr dat byl proveden retrospektivně, z období let 2009 – 2011. Celkem jsem hodnotila 48 pacientů, kteří splňovali výše uvedená kritéria. 31% z nich podstoupilo radioterapii v roce 2009, 19 % v roce 2010 a 50 % v roce 2011.



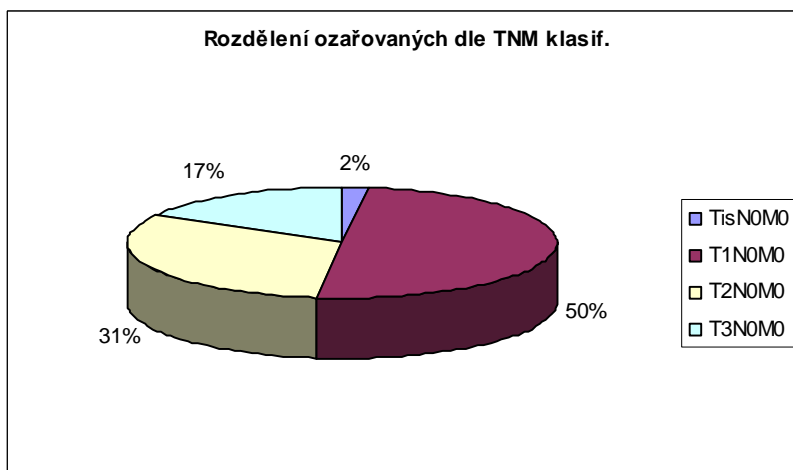
Výběrový soubor tvořili z 88 % muži a z 12 % ženy. Průměrný věk pacientů v době zahájení radioterapie byl 63,5 let, nejmladšímu bylo 43 roků, nejstaršímu pak 84 let. Největší zastoupení léčených bylo ve věkové kategorii 66 – 70 let.



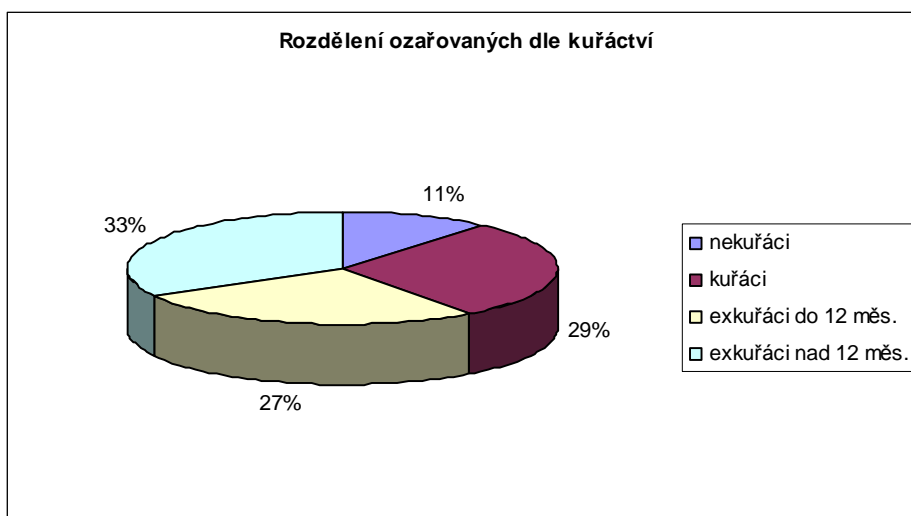
O karcinom laryngu se jednalo u 69 % pacientů, orofaryngu u 13 %, jazyka u 10 %, spodiny dutiny ústní u 6 % a hypofaryngu u 2 %.



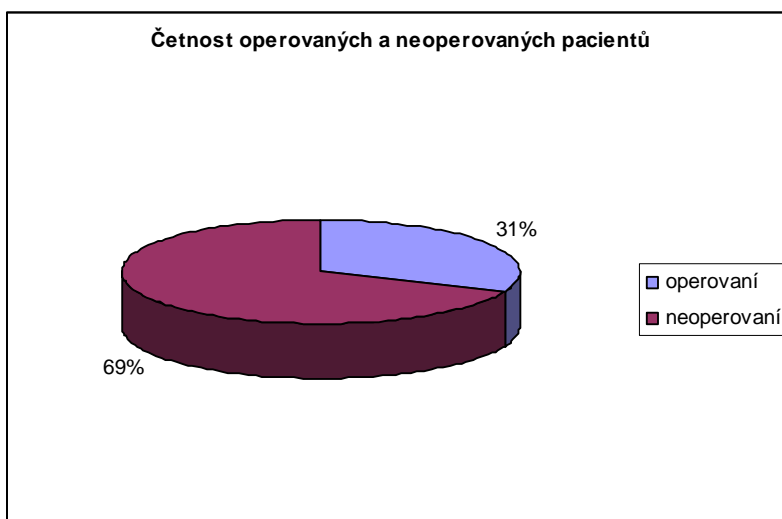
Pro výzkum jsem vybrala pacienty s časným stupněm onemocnění dle TNM klasifikace, kdy 2 % pacientů byla hodnocena jako TisN0M0, 50 % jako T1N0M0, 31 % jako T2N0M0 a 17 % jako T3N0M0.



Kuřáci byli v souboru zastoupeni z 29 %, exkuřáci, kteří zanechali kouření před maximálně 12 měsíci, z 27 %, exkuřáků, kteří nekouří více jak jeden rok, bylo 33 % a konečně pravých nekuřáků bylo pouze 11%.

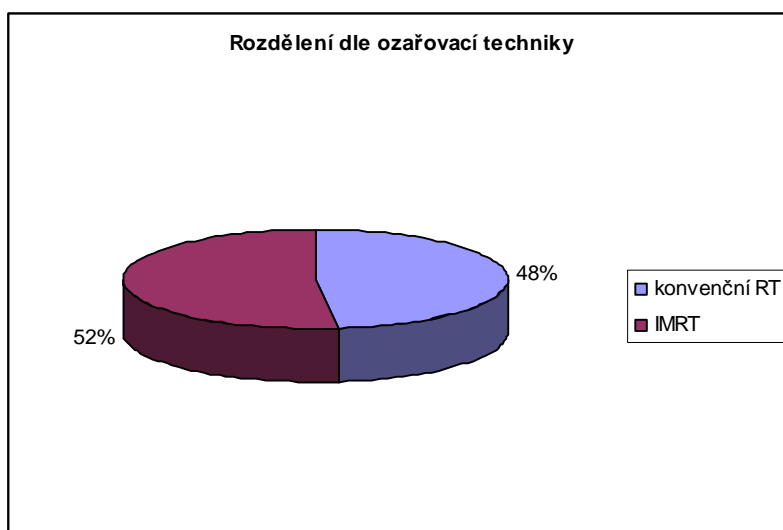


31 % pacientů podstoupilo adjuvantní radioterapii po operační léčbě, 69 % absolvovalo pouze ozařování.



Z hlediska ozařovacích technik, 48 % nemocných bylo ozařováno konvenčním způsobem (ze dvou kontralaterálních nebo dvou konvergentních polí, eventuelně ještě s jedním přídatným předním polem), naproti tomu 52 % se podrobilo IMRT technice (nejčastěji ze sedmi, případně pěti nebo devíti polí). Konvenční technika byla využita zejména pro T1 stádia laryngu, v jednom případě pro T2 spodiny dutiny ústní a ve dvou případech u T2 jazyka. IMRT pak byla aplikována u všech stádií orofaryngu, u T3

hypofaryngu, T1 i T2 jazyka, T2 spodiny dutiny ústní, T2 i T3 laryngu, v jednom případě i u T1 hrtanu.



Energie záření X činila u všech pacientů 6 MV. U novotvarů laryngu ozařovaných technikou IMRT obdržel PTV1 (tumor či lůžko tumoru) dávku o velikosti zpravidla 60-66 Gy a PTV2 (larynx s krčnými uzlinami) 54-60 Gy. Při rozdělení na tři cílové objemy byl PTV1 vystaven dávce 63-66 Gy, PTV2 (larynx s horními krčnými uzlinami) 60 Gy a PTV3 (dolní krční uzliny) 54 Gy. U konvenčního módu radioterapie byla oblast hrtanu ozářena dávkou 60, výjimečně 62 Gy. Orofarynx se ozařoval pouze pomocí IMRT, kdy byl PTV1 (tumor či lůžko tumoru) exponován dávkou 63-66 Gy, PTV2 (orofarynx s horními krčnými uzlinami) pak 60 Gy a PTV3 (dolní krční uzliny) 54 Gy. PTV1 u nádorů jazyka (tumor či jeho lůžko) obdržel dávku 60-63 Gy, zatímco PTV2 (jazyk s krčnými uzlinami) 54 Gy. Ozařování konvenčním způsobem vedlo k dávce 60 Gy, v jednom případě se přidávalo 1 přímé pole na podklíčkové a nadklíčkové uzliny o velikosti 54 Gy. Novotvary spodiny dutiny ústní se pomocí IMRT ozařovaly 60 Gy na PTV1 (oblast tumoru a horních krčních uzlin) a 54 Gy pro PTV2 (base oris včetně horních i dolních krčních uzlin). Konvenční radioterapie byla spojena s dávkou 60 Gy, při užití předního pole na krční uzliny se aplikovala dávka 45 Gy. Hypofarynx byl léčen technikou IMRT, kdy oblast tumoru a krčních uzlin obdržela dávku 60 Gy. Všichni pacienti byli ozařováni normofrakcionovaně.

Operační léčba byla uplatňována u všech stadií T3 karcinomů laryngu, u hypofaryngu a orofaryngu taktéž pro T3, zatímco v oblasti jazyka a spodiny dutiny ústní byla operována jen některá stadia T2.

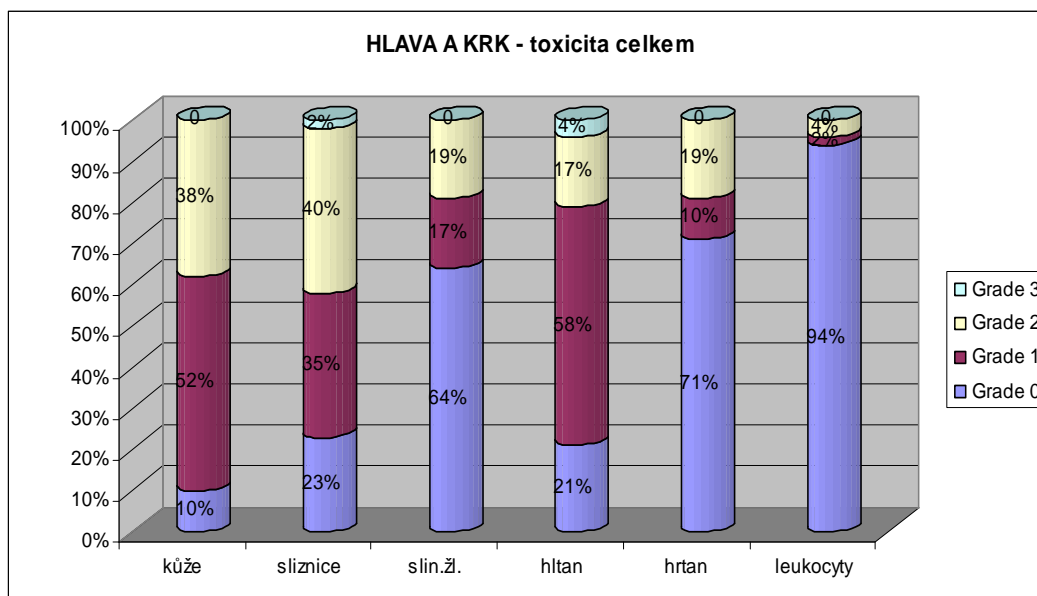
13 Výsledky vlastního šetření

Při hodnocení nežádoucích účinků radioterapie jsem sledovala reakce v oblasti kůže, sliznic, slinných žláz, hltanu a hrtanu a také pokles leukocytů v krevním obraze.

13.1 Celková toxicita radioterapie v oblasti hlavy a krku

Míra celkové akutní toxicity hodnocená dle RTOG kritérií je zobrazena v grafu 13.1. Mezi ozařováním nejčastěji postižené oblasti patřila zejména kůže, hltan a sliznice. Kůže ozařované oblasti nebyla dotčena pouze u 10 % ozařovaných, hltan ve 21 % a sliznice ve 23 %. Méně postižena byla krajina hrtanu a slinné žlázy, jež zůstaly bez nežádoucích účinků v 71 %, resp. 64 %. Toxicita radioterapie se nejméně projevila u leukocytů, ke snížení jejich počtu došlo pouze ve 2 % (stupeň 1) a 4 % (stupeň 2). Nejvyšší zaznamenaný RTOG stupeň byl třetí, a to výlučně u hltanu (ve 4 %) a sliznic (ve 2 %), 4. nejzávažnější stupeň se nevyskytl ani v jednom případě.

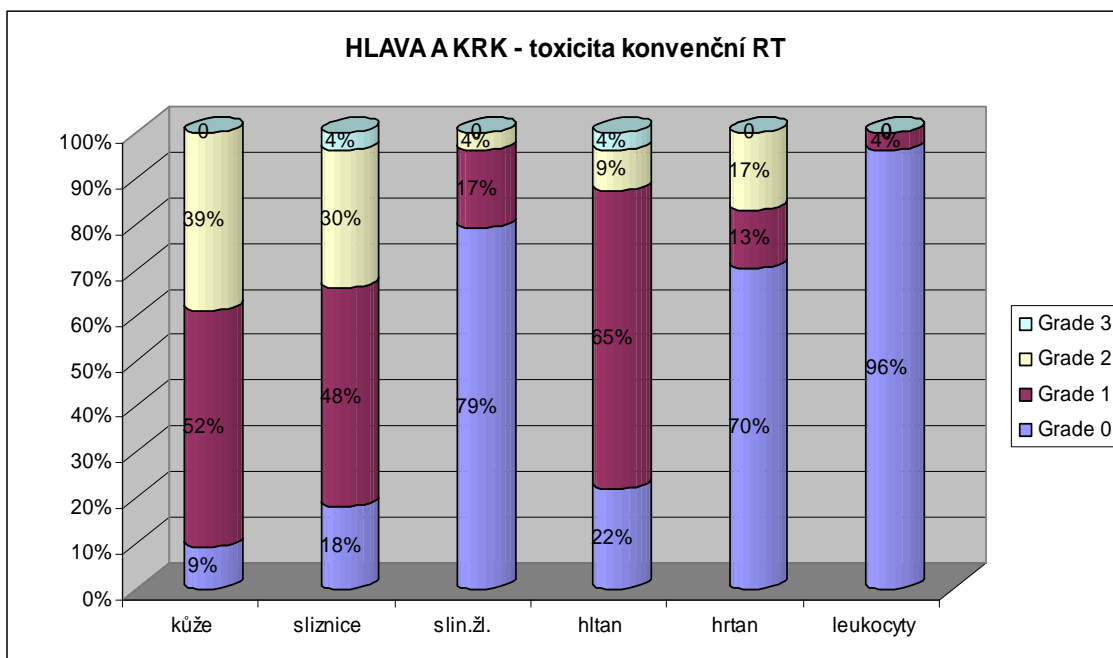
Graf 13.1 Celková toxicita RT



13.2 Toxicita konvenční radioterapie

U konvenčního způsobu ozařování byla opět nejvíce zatížena kůže, sliznice a hltan. Radiodermatitida nepostihla pouze 9 % nemocných, mukositivity 18 % a dysfagie pak 22 %. Ostatních oblastí se nežádoucí účinky radioterapie dotkly nesrovnatelně méně, hrtan zůstal bez příznaků u 70 %, slinné žlázy dokonce u 79 % a ke snížení počtu leukocytů došlo u pouhých 4 % pacientů. Třetí RTOG stupeň byl nejvyšším zaznamenaným, a to po 4 % v případě sliznic i hltanu. Podrobněji viz graf 13.2.

Graf 13.2 Toxicita konvenční RT

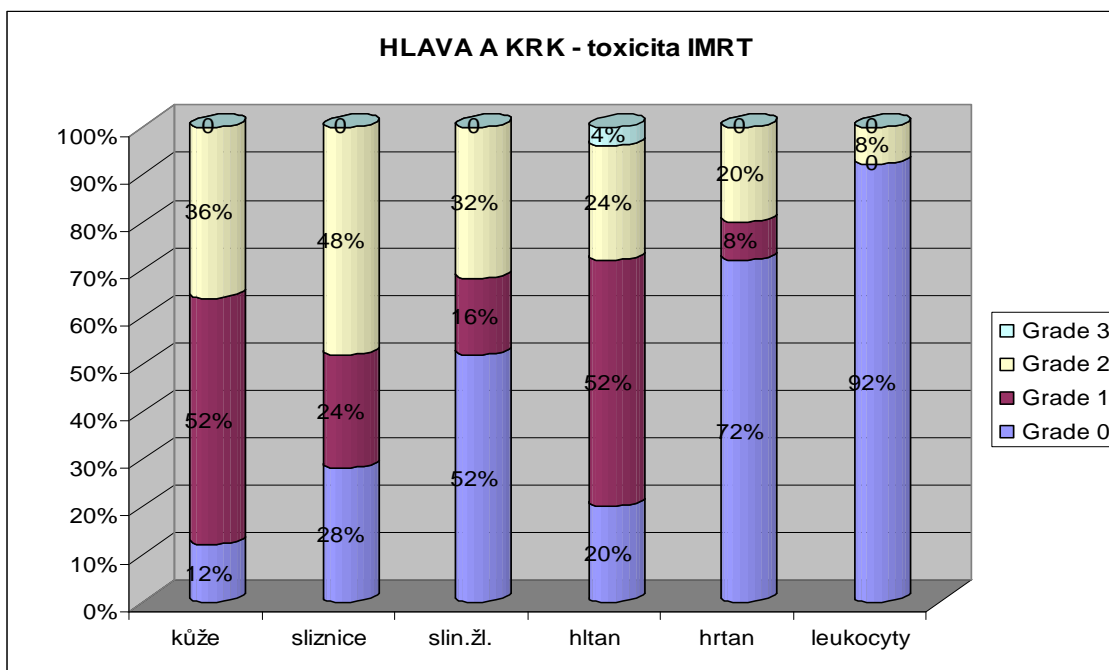


13.3 Toxicita IMRT

V případě IMRT byla oproti konvenční technice nepatrně méně postižena kůže, kdy bez příznaků radiodermatitidy zůstalo 12 % ozařovaných a 2. stupeň se pak objevil s o 3 % menší četností. V případě sliznic jsem taktéž zjistila celkově nižší výskyt mukositivity, jež se zcela vyhnula 28 %, 2. stupeň však naproti tomu zasáhl o 18 % pacientů více, 3. stupeň se nevyskytl vůbec. Dysfagii 1. stupně vykazovalo méně pacientů (52 %), 2. stupně pak naopak zřetelně více (24 %), 3. stupeň se rozvinul

stejnou měrou. Na rozdíl od konvenčního způsobu ozařování pouze 52 % nemocných netrpělo xerostomií, její 2. stupeň se prokázal dokonce ve 32 %. Míra postižení hrtanu se nijak zásadně nelišila, 72 % ozařovaných zůstalo bez obtíží. Snížený počet leukocytů se projevil o něco výrazněji, 2. stupeň jsem vyhodnotila v 8 %.

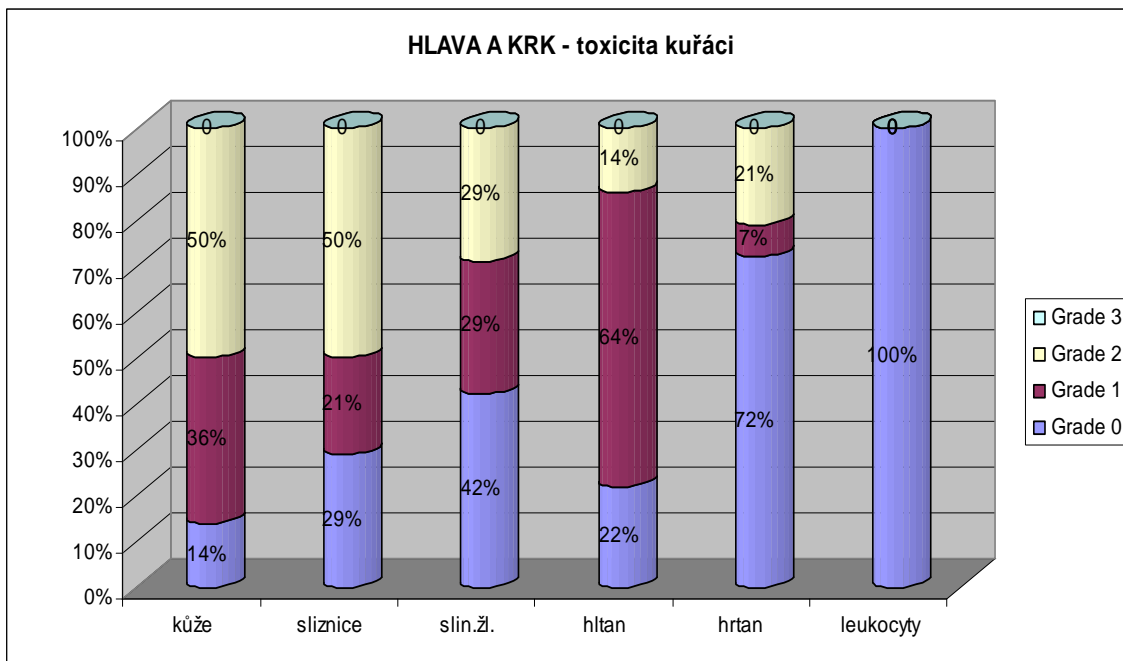
Graf 13.3 Toxicita IMRT



13.4 Toxicita u kuřáků

Ve skupině kuřáků byla nejvýrazněji zasažena kůže, radiodermatitida se vyhnula pouze 14 % z nich a její 2. stupeň byl vyhodnocen dokonce u 50 %. Druhý stupeň mukositivity se objevil také u 50 %, 29 % ozařovaných pak obtíže nemělo. Toxicita se výrazněji projevila ještě v oblasti hltanu, pouze 22 % nemocných nevykazovalo příznaky dysfagie. Xerostomie se vyvarovalo již více kuřáků, přesněji 42 %, nežádoucí účinky v krajně hrtanu pak byly nejméně významné (72 % bez obtíží). Počet leukocytů nebyl snížen ani v jednom případě. Třetí stupeň toxicity jsem nezpozorovala v žádné z hodnocených oblastí.

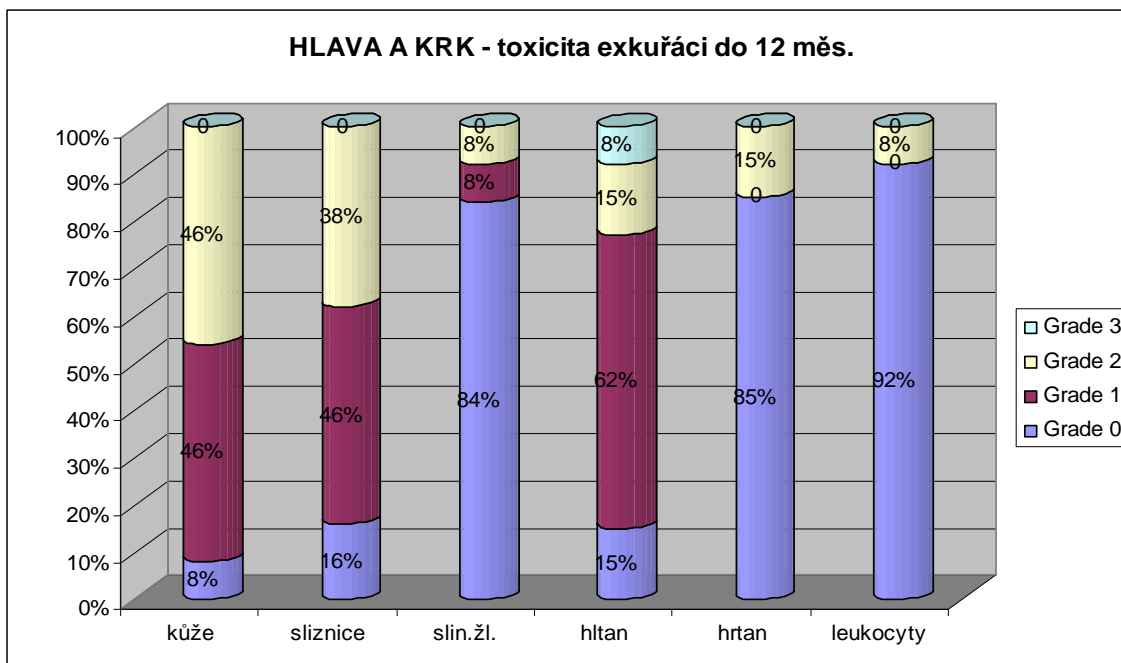
Graf 13.4 Toxicita u kuřáků



13.5 Toxicita u exkuřáků (nekouřících maximálně 1 rok)

U nekouřících 1 rok a méně se nejzřetelněji projevila toxicita na kůži, radiodermatitida 1. i 2. stupně byla shodně vyhodnocena po 46 %. Příznaky mukositidy se vyhnuly pouze 16 %, dysfagie pak 15 %, v oblasti hltanu byl navíc zaznamenán i 3. RTOG stupeň (v 8 %). Výrazně nižší toxicitu jsem u této kategorie pacientů zaznamenala v případě slinných žláz (84 % bez obtíží) i hrtanu (85 % bez nežádoucích účinků). Ke snížení počtu leukocytů v důsledku ozařování došlo u 8 % exkuřáků. Detailněji viz graf 13.5.

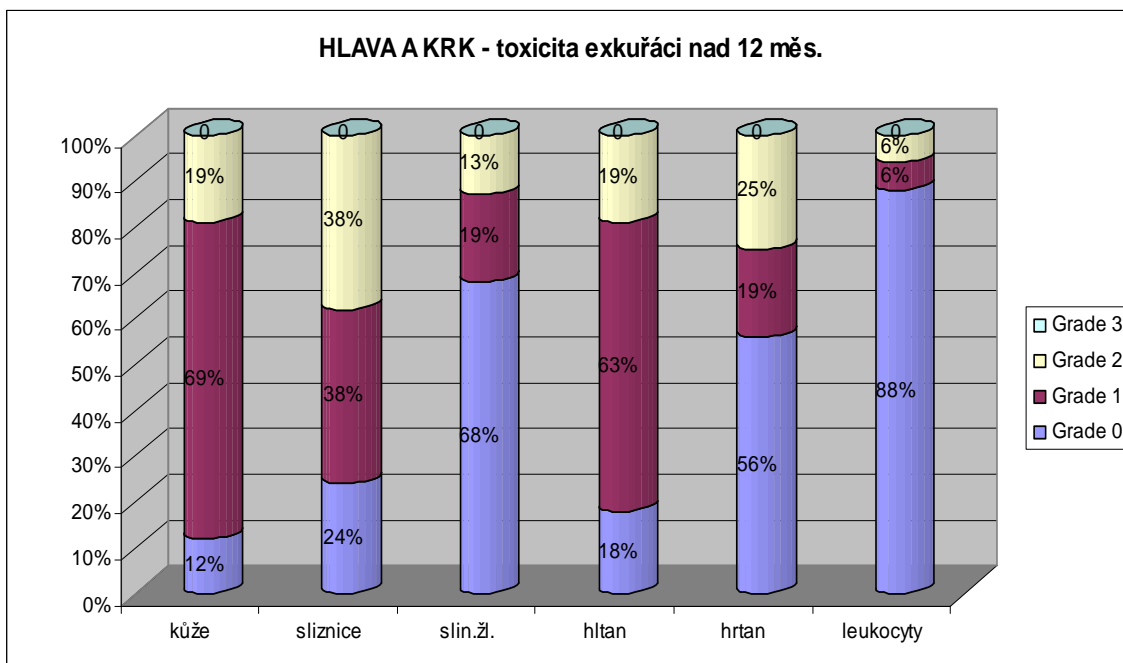
Graf 13.5 Toxicita u exkuřáků (do 12 měs.)



13.6 Toxicita u exkuřáků (nekouřících více jak 1 rok)

Stejně jako u předchozích skupin i zde dominovala radiodermatitida, neobjevila se pouze ve 12 %, její 2. stupeň se naopak vyskytoval s menší četností (19 %). Sliznice byly taktéž zasaženy relativně často, 1. a 2. stupeň mukositivity byl vyhodnocen shodně po 38 %. Oblast hltanu nejevila známky poškození jen v 18 %, dysfagie byla nejčastěji klasifikována 1. stupněm (v 63 %). V této kategorii pacientů se rozvinuly nežádoucí účinky u hrtanu častěji než v ostatních, obtíží zůstalo ušetřeno 56 %. Xerostomie se vyvarovalo 68 % exkuřáků, ke snížení počtu leukocytů 1. a 2. stupně došlo shodně v 6 %. Třetí stupeň toxicity nebyl prokázán v žádném případě.

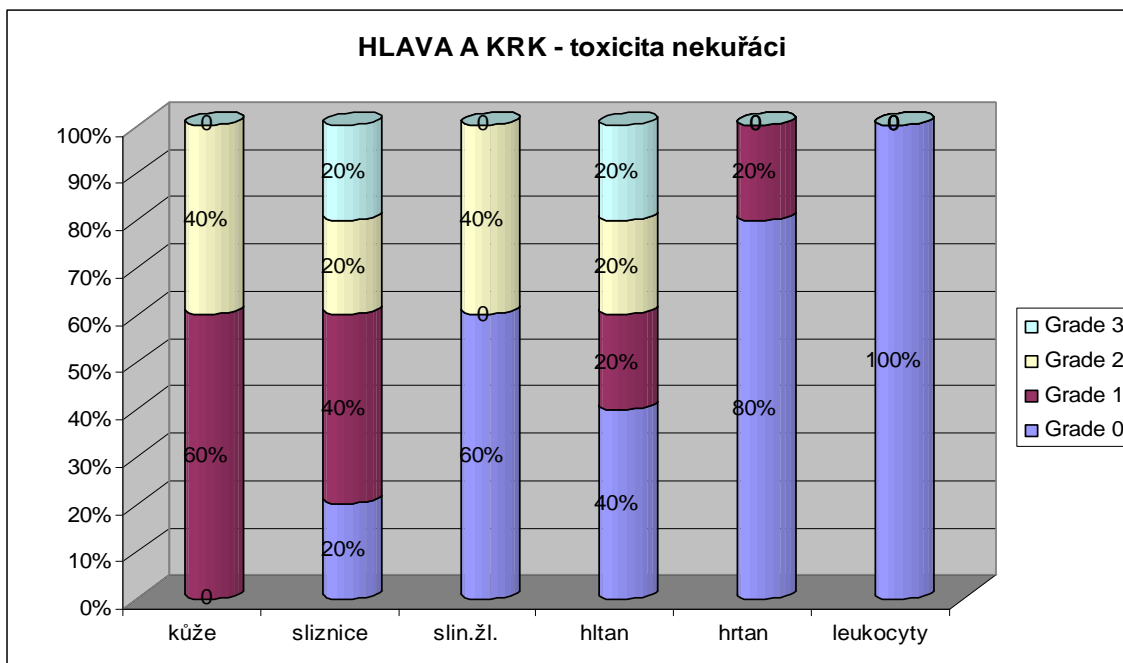
Graf 13.6 Toxicita u exkuřáků (nad 12 měs.)



13.7 Toxicita u nekuřáků

U této nejmenší skupiny se radiodermatitida projevila nejvýrazněji, nevyhnul se jí ani jeden z nekuřáků. S poměrně vysokou četností se objevovala i mukositida, 1. stupeň ve 40 %, ještě významnějším údajem je stupeň třetí, jenž byl vyhodnocen ve 20 %. Dysfagie se naproti tomu vyskytovala méně, kdy 40 % pacientů zůstalo bez obtíží, zato ale třetí stupeň toxicity hltanu se dotkl 20 %. Xerostomie zůstalo ušetřeno 60 % nekuřáků, její 2. stupeň byl však shledán v relativně vysokém procentu (40 %). Krajina hrtanu vykazovala nízkou míru nežádoucích účinků (20 %), leukocyty pak ozařováním nebyly dotčeny vůbec.

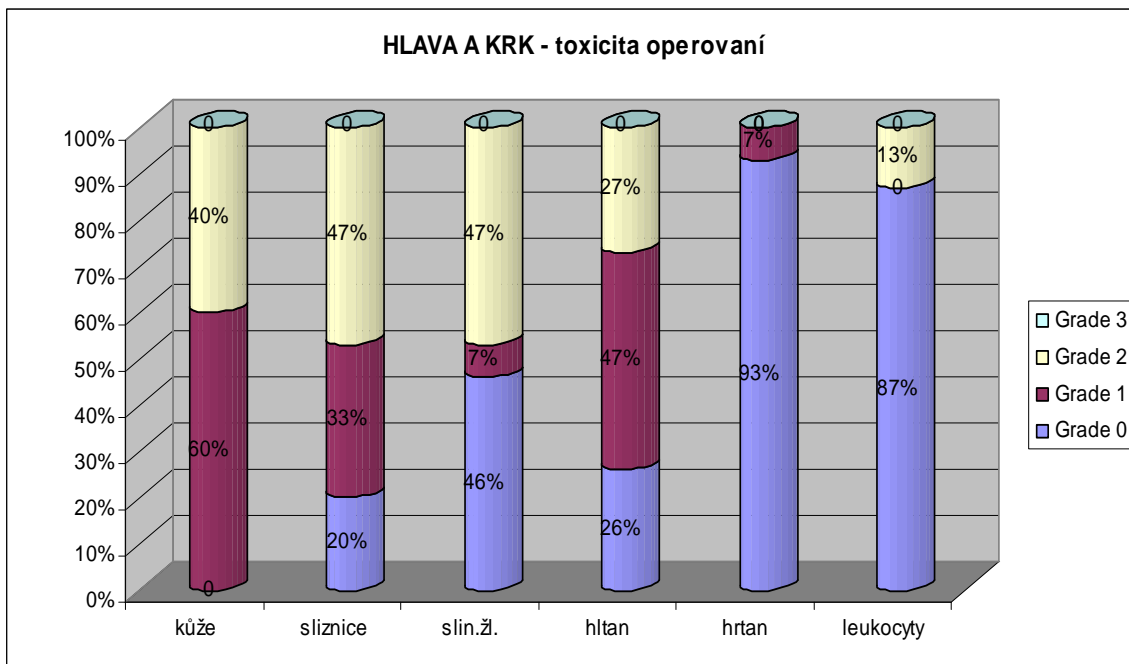
Graf 13.7 Toxicita u nekuřáků



13.8 Toxicita ozařování u primárně operovaných pacientů

Nežádoucí účinky na kůži se vyvinuly stejně jako u nekuřáků ve všech případech. U sliznic se poměrně významně vyskytl 2. stupeň toxicity (ve 47 %). Příznaků dysfagie bylo ušetřeno 26 % operovaných, xerostomie pak 46 %. Druhý stupeň postižení slinných žláz se projevil nejvýrazněji právě u této kategorie ozařovaných (ve 47 %). Na druhou stranu tato skupina vykazovala nejmenší míru poškození hrtanu (7 %). Ke snížení počtu bílých krevních elementů došlo ve 13 %. Třetí stupeň toxicity nebyl zjištěn ani v jenom případě.

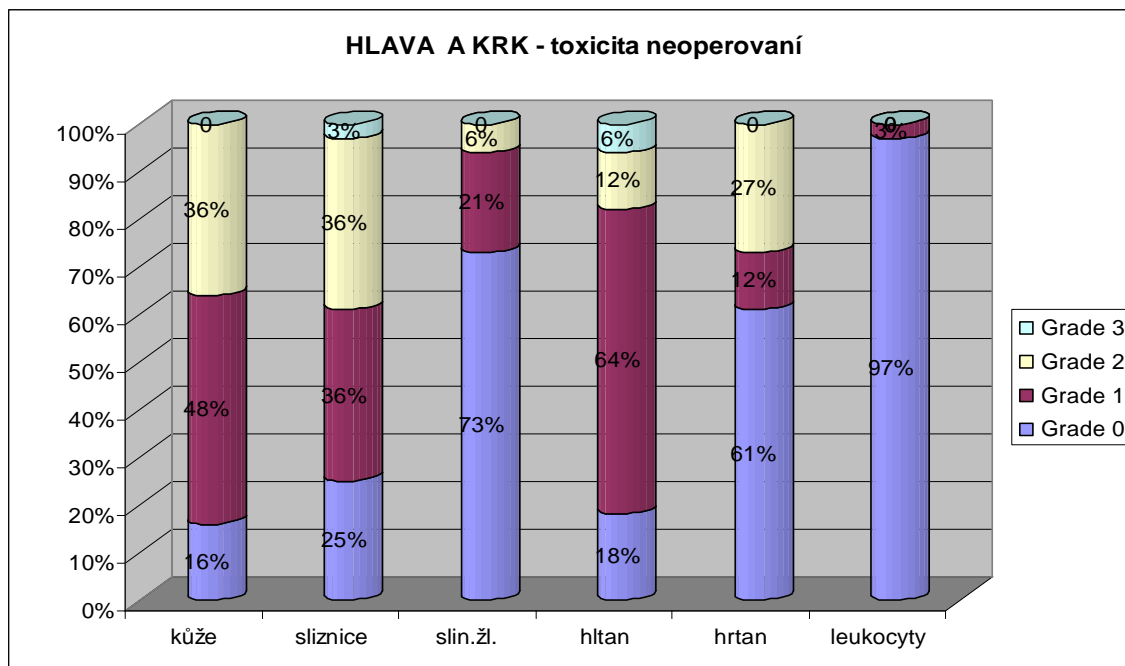
Graf 13.8 Toxicita u operovaných pacientů



13.9 Toxicita u neoperovaných pacientů

Kožní projevy toxicity se nedotkly 16 % ozařovaných z této skupiny. Mukositivity bylo uchráněno 25 %, její 3. stupeň se pak vyskytl ve 3 %. Dysfagie 3. stupně byla zaznamenána v 6 %, 18 % pacientů zůstalo zcela bez příznaků. Hrtan byl ozařováním postižen podobně jako v případě exkuřáků (nad 12 měs.) relativně často, toxicitě se vyhnulo jen 61 % nemocných. Slinné žlázy pak radioterapie zasáhla podstatně méně, 73 % neoperovaných nemělo obtíže a pouhých 6 % bylo hodnoceno 2. stupněm xerostomie. Ke snížení počtu leukocytů došlo v mizivém procentu (3 %).

Graf 13.9 Toxicita u neoperovaných



13.10 Pozdní toxicita

U některých pacientů, kteří byli sledováni v Nemocnici České Budějovice, a.s. po delší časový úsek, jsem zaznamenala 1. stupně nežádoucích účinků hodnocených dle RTOG a EORTC skóre. Nejčastěji se jednalo o vyšší sucho v ústech, edém vchodu do hrtanu, atrofii a hyperpigmentaci kůže a fibrotické indurace podkožní tkáně.

14 Diskuse

Můj zkoumaný soubor se skládal ze 48 pacientů ozařovaných v letech 2009 až 2011 na radioterapeutickém úseku Nemocnice České Budějovice, a.s. Vybrala jsem pacienty s nejčastěji se vyskytujícími novotvory v oblasti hlavy a krku, a to s karcinomem laryngu, orofaryngu, jazyka, hypofaryngu nebo spodiny dutiny ústní. Nejvýznamnější kategorii představovali nemocní s nádory laryngu, kteří tvořili 69 % všech ozařovaných, nejméně se pak objevovaly tumory v krajině hypofaryngu (pouhá 2 %). To může souviset i s tím, že tyto nádory jsou často diagnostikovány až v pozdních stádiích, zatímco karcinomy hrtanu se obvykle vyznačují časnými klinickými projevy (2, 40). Pracovala jsem s daty těch pacientů, kteří byli dle TNM klasifikace v časném stadiu onemocnění (T1-3N0M0). Nejvíce jich bylo ozařováno v roce 2011 a to 50 %, méně pak v roce 2009 (31 %) a nejméně v roce 2010 (19 %). Průměrný věk ozařovaných byl 63,5 roků, věková kategorie 66 – 70 let se vyskytovala s největší četností a tedy ve shodě s daty v odborné literatuře, která udává, že zvýšený výskyt těchto malignit je zejména pod hladinou 70 let (23). Naprostou většinu tvořili muži (88%), což koresponduje s fakty uváděnými v literatuře, podle níž jsou muži postiženi tímto typem nádorového onemocnění až 4x častěji než ženy (2), v mém souboru se pak převaha mužů projevila ještě výrazněji. Největší zastoupení měli bývalí kuřáci, jež jsem ještě rozdělila na dvě podskupiny, podle toho, jak dlouho se tomuto zlozvyku vyhýbají, v menšině naopak zůstali nekuřáci, což odpovídá obecným tezím, že mezi nejvýznamnější rizikové faktory nádorů hlavy a krku patří zejména kouření (2).

48 % pacientů bylo ozařováno konvenčním způsobem (zejména stádia T1 laryngu, což je v souladu s poznatky uváděnými v odborné literatuře např. Kubešem (17)), 52 % pak technikou IMRT. Při porovnání míry výskytu akutních nežádoucích účinků s publikovanými studiemi, vykazoval mnou zkoumaný soubor menší toxicitu. Studie HARDROCK sledovala RTOG akutní toxicitu konvenční i IMRT techniky dohromady, výskyt nežádoucích účinků v oblasti kůže byl relativně srovnatelný s mým výzkumem, u sliznic HARDROCK vykazoval vyšší toxicitu zejména 3. stupně. Postižení slinných žláz se v projektu HARDROCK objevovalo s výrazně vyšší četností, významnější byl i výskyt dysfagie (42). Pro konvenční radioterapii studie PARSPORT

prezentovala vysokou akutní toxicitu v oblasti kůže, sliznic, slinných žláz a hltanu a to zejména u 2. a 3. stupně. U techniky IMRT to bylo podobné, v malém procentu se dokonce vyskytl 4. stupeň radiodermatitidy, xerostomie však byla menší, i když jen nevýrazně, než v případě konvenčního způsobu aktinoterapie (32). Projekt HARDROCK rovněž mezi oběma technikami neshledal významnější rozdíly v toxicitě (42). Já jsem při svém výzkumu taktéž nezaznamenala podstatnější diferenci v míře akutní toxicity, snad jen paradoxně v kontrastu s poznatky uváděnými v odborné literatuře např. Binarovou (28) se v případě slinných žláz xerostomie u konvenční techniky objevovala méně často, také nežádoucí účinky v oblasti hltanu a u leukocytů se ukázaly celkově lehce vyšší u IMRT. U hltanu se při IMRT s o něco vyšší četností objevovaly závažnější stupně toxicity než u konvenční techniky, což je opět v rozporu s tvrzeními např. Fenga nebo Langendijka v odborných článcích (30, 33), které jsem citovala v obecné části této práce. Co se týká nežádoucích účinků na sliznicích, tak se čteněji vyskytovaly u konvenční techniky, u IMRT jsem naopak shledala vyšší výskyt 2. stupně, 3. stupeň se pak objevil v malém procentu pouze u konvenčního ozařování. Příznaky radiodermatitidy jsem v případě IMRT zaznamenala s menší četností, rozdíl byl však statisticky téměř zanedbatelný. Hypotéza, že výskyt nežádoucích účinků při ozařování hlavy a krku na zkoumaném pracovišti je přibližně stejný, jako udává literatura, se nepotvrdila. Částečně to může být způsobeno tím, že můj soubor, na rozdíl od výše citovaných studií, zahrnoval pouze pacienty s časnými stádii karcinomů, léčených pouze normofrakcionovanou radioterapií, případně v kombinaci s operační léčbou. Taktéž se ukázalo jako problematické vyhledávání dat v dokumentaci pacientů. Každý lékař přistupuje ke sledování nežádoucích účinků radioterapie osobitě, v některých případech byly údaje bohužel nedostatečné nebo neúplné.

Při porovnávání akutních nežádoucích účinků u kuřáků a nekuřáků jsem zjistila, že kůže a sliznice byly o něco více postiženy u nekuřáků, s výjimkou 2. stupně toxicity, jenž byl častěji zaznamenán u kuřáků. Hltan byl o něco zřetelněji zasažen u kuřáků, alespoň se co týká prvního RTOG stupně toxicity a procenta pacientů bez příznaků, 2. stupeň pak byl naopak čtenější u nekuřáků, u nichž se objevoval dokonce i stupeň třetí. Příznaky xerostomie byly hojnější u kuřáků, pouze 2. stupeň se více manifestoval u

nekuřáků. Toxicitu v oblasti hrtanu jsem zaznamenala významněji v kategorii kuřáků. Skupina pacientů nekouřících maximálně 1 rok vykazovala ve srovnání s nekuřáky vyšší míru akutní toxicity u leukocytů a hltanu, v oblasti hrtanu se pak objevoval závažnější stupeň nežádoucích účinků. Kůže a slinné žlázy naopak byly výrazněji postiženy u nekuřáků. 2. stupeň mukositivity jsem shledala čtenější u exkuřáků (do 12 měs.), u nekuřáků se však vyskytoval i stupeň třetí, u 1. stupně nebyly markantní rozdíly. Při konfrontaci nemocných nekouřících déle jak 1 rok s nekuřáky jsem zaregistrovala nižší akutní toxicitu pro leukocyty a hrtan u nekuřáků. Kůže a slinné žlázy byly naopak méně postihnuty u exkuřáků (nad 12 měs.). 2. stupeň mukositivity dle RTOG byl čtenější u exkuřáků (nad 12 měs.), celkově u nich byly ale sliznice zasaženy o něco méně než u nekuřáků. Dysfagie se vyhnula většímu procentu nekuřáků, zato se však u nich ale objevil i 3. stupeň toxicity. 1. stupeň pak byl naopak výrazně čtenější u exkuřáků (nad 12 měs.), 2 stupeň se u obou skupin vyskytoval ve stejné míře.

Hypotéza, že nežádoucí účinky radioterapie jsou na zkoumaném pracovišti vyšší u kuřáků, než u nekuřáků se nepotvrdila. U kuřáků, případně exkuřáků se sice ve vyšší míře objevovala toxicita na leukocytech, hrtanu, eventuálně i hltanu, u nekuřáků se ale naproti tomu čteněji manifestovaly nežádoucí příznaky v oblasti kůže, slinných žláz a sliznic. U sliznic a hltanu byl navíc ve skupině nekuřáků zjištěn významnější výskyt 3. stupně toxicity, což neodpovídá citovaným tezím z literatury, kdy rizikovým faktorem vzniku a závažnosti mukositivity je mimo jiné kouření (27). Nezanedbatelný vliv na uvedené výsledky výzkumu však může mít významný rozdíl v početnosti kuřáků a nekuřáků ve zkoumaném souboru. Třebaže jsem kuřáky ještě dále dělila podle toho, zda dosud kouří nebo již ne, i přesto zůstala skupinka nekuřáků ve všech případech ve výrazné menšině a proto může být uvedené porovnávání jednotlivých seskupení lehce zavádějící.

69 % pacientů nebylo operovaných, zbytek podstoupil adjuvantní radioterapii po operační léčbě, porovnání toxicity radioterapie u obou kategorií je opět nutno brát s rezervou z důvodu jejich odlišné velikosti. U neoperovaných nemocných jsem zaznamenala nižší míru toxicity u leukocytů, slinných žláz a kůže, operovaní naproti tomu vykazovali menší výskyt nežádoucích účinků v oblasti hrtanu. Operovaných se

více dotýkala mukositida 2. stupně, u neoperovaných se však v malém procentu vyskytl i 3. stupeň, 1. stupeň se vyskytoval téměř stejnou měrou, o něco málo více bezpříznakových pacientů pak obsahovala kategorie neoperovaných. 1. RTOG stupeň dysfagie jsem shledala významnější u neoperovaných, u nichž se zároveň objevoval i stupeň třetí. Operovaní naproti tomu trpěli 2. stupněm příznaků na hltanu častěji, zato jich ale zůstalo více bez obtíží. Při celkovém pohledu na věc se zdá být výskyt toxicity nižší ve skupině neoperovaných pacientů, i když jen velmi nevýrazně. Na druhou stranu operovaní nebyli zatíženi ani v jednom případě 3. stupněm nežádoucích účinků, neoperovaní ano, třebaže jen v mizivém procentu.

Výskyt pozdní toxicity nebylo možné statisticky zhodnotit, neboť vzniká až s delším časovým odstupem a řada pacientů je po proběhlé léčbě předána k dalšímu sledování do své spádové oblasti.

15 Závěr

Ionizující záření postihuje jak maligní, tak zdravé buňky, proto při ozařování nádoru musíme vždy počítat i se zasažením zdravé tkáně. V zásadě rozlišujeme akutní (časnou) a chronickou (pozdní) toxicitu. S cílem minimalizovat nežádoucí účinky radioterapie na okolních zdravých tkáních a zároveň zlepšit rozložení dávkové distribuce v cílovém objemu, se vyvíjí stále nové konformní ozařovací techniky. Samotný rozsah toxicity však nezáleží pouze na způsobu ozařování, ale i na celkovém stavu pacienta a v neposlední řadě také na případné kombinaci s dalšími léčebnými modalitami.

Ve zkoumaném souboru vytvořeném na podkladě dat sesbíraných z radioterapeutického úseku Nemocnice České Budějovice, a.s. z období let 2009-2011, jsem shledala nižší míru akutní toxicity, než uvádí citované studie (HARDROCK a PARSPORT) z odborných zdrojů. Tento poznatek může být zčásti ovlivněn tím, že moje práce se zabývala pouze časnými stádii onemocnění, léčenými klasickou frakcionací, případně v kombinaci s chirurgickým zákrokem. Taktéž vedení dokumentace pacientů se neukázalo jako úplně ideální.

Vyšší výskyt akutní toxicity u kuřáků se nepotvrdil, naopak u nekuřáků se objevoval i 3. stupeň nežádoucích účinků, jinak jsem však neshledala významnější rozdíly mezi jednotlivými kategoriemi. Malignity v této oblasti jsou úzce spjaty s rizikovým faktorem kouření, proto se šetřený soubor sestával z většiny kuřáků, ať už bývalých nebo současných, a v důsledku odlišné velikosti jednotlivých skupin pak nemusí být jejich srovnávání zcela adekvátní.

U neoperovaných pacientů jsem zaznamenala méně akutních nežádoucích účinků spjatých s radioterapií než u primárně operovaných pacientů, avšak jen nevýznamně. V malém procentu se přitom ale u neoperovaných projevil i 3. stupeň toxicity.

Seznam informačních zdrojů

1. JURGA, Ľudovít et al. *Klinická onkológia*. 1. vyd. Bratislava: Slovac Academic Press s.r.o., 2000. s.177-698. ISBN 80-88908-71-X.
2. ŠLAMPA, Pavel. PETERA, Jiří et al. *Radiační onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén, Karolinum, 2007. s.17-104. ISBN 978-80-7262-469-0.
3. ADAM, Zdeněk. VORLÍČEK, Jiří. KOPTÍKOVÁ, Jana. *Obecná onkologie a podpůrná léčba*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, a.s., 2003. s.233. ISBN 80-247-0677-6.
4. ADAM, Zdeněk. KREJČÍ, Marta. VORLÍČEK, Jiří. *Obecná onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2011. s.106-146. ISBN 978-80-7262-715-8.
5. BINAROVÁ, Andrea. *Radioterapie*. 1. vyd. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, 2009. s.26-198. ISBN 978-80-7368-701-4.
6. HUŠÁK, Václav et al. *Radiační ochrana pro radiologické asistenty*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2009. s.13-39. ISBN 978-80-244-2350-0.
7. FREITINGER, SKALICKÁ, Zuzana. HALAŠKA, Jiří a kol. *Radiobiologie* [online]. [cit. 2012-08-30]. Dostupné z: <<http://fbmi.sirdik.org/>>
8. KUNA, Pavel. NAVRÁTIL, Leoš et al. *Klinická radiobiologie*. 1.vyd. Praha: Manus, 2005. s.13-138. ISBN 80-86571-09-2.
9. PETERA, Jiří. *Moderní radioterapeutické metody, V. díl. Brachyterapie*. 1.vyd. Brno: IDVPZ, 1998. s.4-12. ISBN 80-7013-266-3.
10. ŠÍP, Miroslav. *Molekulární radiobiologie. Učební text pro posluchače kombinovaného studia*. České Budějovice: Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta., 2007. s.10-15.
11. NAVRÁTIL, Leoš. ROSINA, Jozef et al. *Medicínská biofyzika*. 1.vyd. Praha: Grada Publishing, a.s., 2005. s. 331-375. ISBN 80-247-1152-4.
12. FELTL, David. CVEK, Jakub. *Klinická radiobiologie*. 1.vyd. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2008. s.12-60. ISBN 978-80-7311-103-8.
13. SPURNÝ, Vladimír. ŠLAMPA, Pavel. *Moderní radioterapeutické metody, VI. díl. Základy radioterapie*. 1.vyd.. Brno: IDVPZ, 1999. s. 40-105. ISBN 80-7013-267-1.

14. CHAO, K.S. Clifford. PEREZ, A. Carlos. BRADY, W. Luther. *Radiation Oncology – Management Decisions*. 2.vyd. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002. s.41-43. ISBN 0-7817-3222-0.
15. HYNKOVÁ, Ludmila. DOLEŽELOVÁ, Hana. Nežádoucí účinky radioterapie a podpůrná léčba u radioterapie nádorů hlavy a krku. *Onkologie*, 2008, roč. 2, č. 2, s. 88-89. ISSN 1802-4475.
16. KUBEŠ, J. DĚDEČKOVÁ, K. Alternativní frakcionační režimy v radioterapii – proč a kdy je využívat? *Radiační onkologie*, 2006, sv. 6, č.1, s. 1-8. ISSN 1213-1695.
17. KUBEŠ, Jiří. CVEK, Jakub. Konformní radioterapie v léčbě nádorů hlavy a krku. *Onkologie*, 2008, roč. 2, č. 2, s. 79-81. ISSN 1802-4475.
18. ULLMANN, Vojtěch. *Detekce a aplikace ionizujícího záření*. [online]. [cit. 2012-09-30]. Dostupné z: <http://astronuklfyzika.cz/JadRadMetody.htm#PlanovaniRadioterapie>
19. VOŠMIK, Milan. Radioterapie s modulovanou intenzitou v léčbě karcinomů hlavy a krku. *Onkologie*, 2008, roč. 2, č. 2, s. 82-84. ISSN 1802-4475.
20. KOLÁŘOVÁ, Iveta. VAŇÁSEK, Jaroslav. ODRÁŽKA, Karel a kol. Nové metody radioterapie. *Vojenské zdravotnické listy*, 2008, roč. 78, č. 3, s. 93-97. ISSN 0372-7025.
21. EISBRUCH, Avraham. Reducing Xerostomia by IMRT: What May, and May Not, Be Achieved. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2007, vol. 25, no. 31, p. 4863-4864. ISSN 1527-7755. [cit. 2012-09-24]. Dostupné z: <http://jco.ascopubs.org/content/25/31/4863.full.pdf+html?sid=cc4c7404-74a4-405d-9fa8-ee878db432b0>
22. VOŠMIK, Milan. ZOUL, Zdeněk a kol. IMRT v léčbě nádorů hlavy a krku – úskalí plánování. *Radiační onkologie*, 2004, roč. 4, s. 35-40. ISSN 1213-1695.
23. MECHL, Zdeněk. Karcinomy hlavy a krku: aktuality zo zahraničnej tlače. *Onkológia* [online]. 2009, roč. 4, č. 4, s.258. [cit. 2012-09-20]. Dostupné z: www.solen.sk/index.php?page=pdf_view&pdf_id=3985&magazine_id=10
24. MECHL, Zdeněk. ČERVENÁ, Renata a kol. Nádory hlavy a krku. *Zdravotnické noviny, příloha Lékařské listy* [online]. 2012, č. 2. s.10-14. [cit.2012-10-16]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/nadory-hlavy-a-krku-463620>

25. *Medical Tribune*. Jak se chovat k HPV pozitivnímu ca orofaryngu [online]. 5.4.2012. [cit. 2012-09-27]. Dostupné z: <<http://www.tribune.cz/clanek/26281-jak-se-chovat-k-hpv-pozitivnimu-ca-orofaryngu>>
26. MARUR, Shanthi. D'SOUZA, Gypsyamber et al. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *The Lancet Oncology* [online]. 2010, Vol. 11, No. 8, p.781-789. [cit. 2012-10-17]. Dostupné z: <[http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(10\)70017-6/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(10)70017-6/fulltext)>
27. VOKURKA, Samuel. Mukozitida dutiny ústní a gastrointestinálního traktu u pacientů po chemoterapii – přehled. *Klinická onkologie* [online]. 2007, roč. 20, č. 1, s.23-28. ISSN 1802-5307. [cit. 2012-10-17]. Dostupné z: <<http://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/57/1313.pdf>>
28. BINAROVÁ, Andrea. Xerostomie jako ukazatel toxicity radioterapeutické léčby u nádorů HNC a možnosti jejího překonání. *Praktická radiologie*, 2010, roč. 15, č. 3, s. 14-18. ISSN 1211 – 5053.
29. EPSTEIN, B. Joel. THARIAT, Juliette et al. Oral Complications of Cancer and Cancer Therapy. *A Cancer Journal for Clinicians* [online]. 2012. doi: 10.3322/caac.21157. [cit. 2012-10-18]. Dostupné z: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21157/full>>
30. FENG, Y. Felix. KIM, M. Hyungjin et al. Intensity-Modulated Chemoradiotherapy Aiming to Reduce Dysphagia in Patients With Oropharyngeal Cancer: Clinical and Functional Results. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2010, vol. 28, no. 16, p. 2732-2738. ISSN 1527-7755. [cit. 2012-10-31]. Dostupné z: <<http://jco.ascopubs.org/content/28/16/2732.full>>
31. ROH, Jong-Lyel. KIM, Ah-Young. CHO, Moon, June. Xerostomia Following Radiotherapy of the Head and Neck Affects Vocal Function. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2005, vol. 23, no. 13, p. 3016-3023. ISSN 1527-7755. [cit. 2012-11-05]. Dostupné z: <<http://jco.ascopubs.org/content/23/13/3016.full.pdf+html?sid=bac05e41-7492-4b3d-b0d9-c24924cc9ac5>>

- 32.** NUTTING, M. Christopher. MORDEN, P. James et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* [online]. 2011, vol. 12, no. 2, p.127-136. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70290-4. [cit. 2012-11-05]. Dostupné z: <[http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(10\)70290-4/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(10)70290-4/fulltext)>
- 33.** LANGENDIJK, A. Johannes. DOORNAERT, Patricia et al. Impact of Late Treatment-Related Toxicity on Quality of Life Among Patients With Head and Neck Cancer Treated With Radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2008, vol. 26, no. 22, p. 3770-3776. ISSN 1527-7755. [cit. 2012-11-05]. Dostupné z: <<http://jco.ascopubs.org/content/26/22/3770.full?sid=8c212774-f9a3-4ff4-aed3-622c078e0869>>
- 34.** WEBB, Steve. VMAT: its role in radiotherapy. *Medical Physics Web* [online]. Datum publikování 8.10.2009, poslední revize 9.10.2009 [cit. 2012-11-17]. Dostupné z: <http://medicalphysicsweb.org/blog/MPWRwinter09_digitalPDF.pdf>
- 35.** DOORNAERT, Patricia. VERBAKEL, Wilko et al. Sparing the contralateral submandibular gland without compromising PTV coverage by using volumetric modulated arc therapy. *Radiation Oncology* [online]. 2011, vol. 6, no. 74, doi:10.1186/1748-717X-6-74. [cit. 2012-11-17]. Dostupné z: <<http://www.ro-journal.com/content/6/1/74>>
- 36.** SCORSETTI, Marta. FOGLIATA, Antonella et al. Early clinical experience with volumetric modulated arc therapy in head and neck cancer patients. *Radiation Oncology* [online]. 2010, vol. 5, no. 93, doi: 10.1186/1748-717X-5-93. [cit. 2012-11-18]. Dostupné z: <<http://www.ro-journal.com/content/5/1/93>>
- 37.** ALVAREZ-MORET, Judith. POHL, Fabian et al. Evaluation of volumetric modulated arc therapy (VMAT) with Oncentra MasterPlan[®] for the treatment of head and neck cancer. *Radiation Oncology* [online]. 2010, vol. 5, no. 110, doi: 10.1186/1748-717X-5-110. [cit. 2012-11-19]. Dostupné z: <<http://www.ro-journal.com/content/5/1/110>>

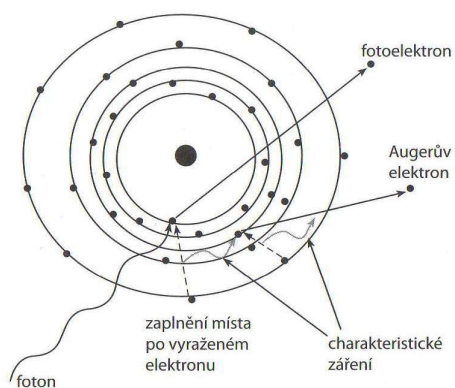
38. MECHL, Zdeněk. Nahradí bioradioterapie v léčbě nádorů hlavy a krku chemoradioterapii? *Remedia* [online]. 2010, roč. 20, č. 1, s.78-80. [cit. 2012-12-04]. Dostupné z: <<http://www.remedia.cz/Clanky/Prehledy-nazory-diskuse/Nahradi-bioradioterapie-v-lecbe-nadoru-hlavy-a-krku-chemoradioterapii/6-F-Qt.magarticle.aspx>>
39. MECHL, Zdeněk. BRANČÍKOVÁ, Dagmar. Nádory hlavy a krku – pohled onkologa. *Postgraduální medicína* [online]. 2012, roč. 14, č. 7. [cit. 2012-12-11]. Dostupné z: <<http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/nadory-hlavy-a-krku-pohled-onkologa-466760>>
40. FELTL, David. Nádory hlavy a krku. *Postgraduální medicína* [online]. 2008, roč. 10, č. 3. [cit. 2012-12-12]. Dostupné z: <<http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/nadory-hlavy-a-krku-350887>>
41. PETRUŽELKA, Luboš. Možnosti cílené biologické léčby zhoubných nádorů hlavy a krku. *Zdravotnické noviny, příloha Lékařské listy* [online]. 2010, č. 3. [cit.2012-12-13]. Dostupné z: <<http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/moznosti-cilene-biologicke-lecby-zhoubnych-nadoru-hlavy-a-krku-449627>>
42. HALÁMKA, M. FELTL, D. et al. Projekt HARDROCK: parametrický sběr a analýza dat pacientů s nádory hlavy a krku na Klinice onkologické FN Ostrava – důraz na význam frakcionace a definice cílového objemu v radioterapii. *Klinická onkologie* [online]. 2012, roč. 4, č. 25. [cit. 2013-02-11]. Dostupné z: <<http://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/171/4018.pdf>>

Přílohy

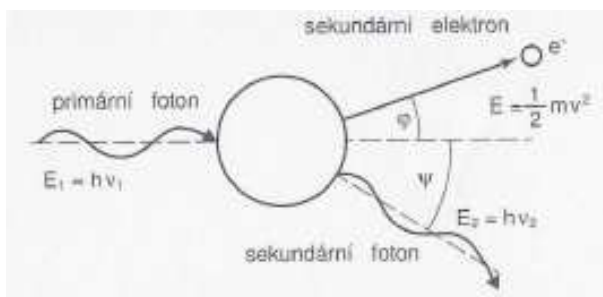
Tab. 1 Druhy ionizujícího záření (6)

druh záření	korpuskulární	elektromagnetické
přímo ionizující	elektrony protony deuterony částice alfa těžké ionty	
nepřímo ionizující	neutrony	fotony rentgenového záření fotony záření gama

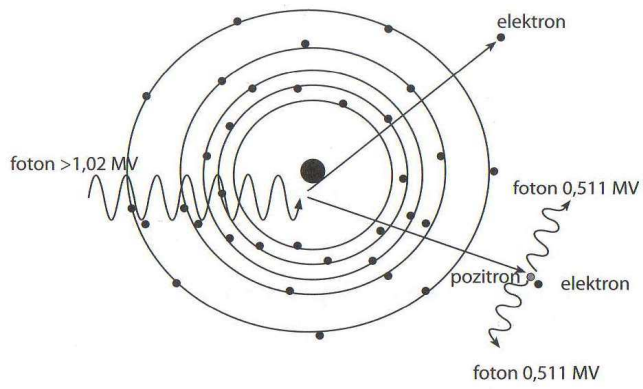
Obr. 1.1 Fotoefekt (2)



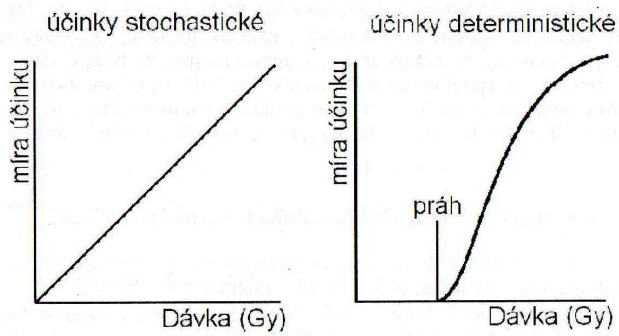
Obr. 1.2 Comptonův rozptyl (11)



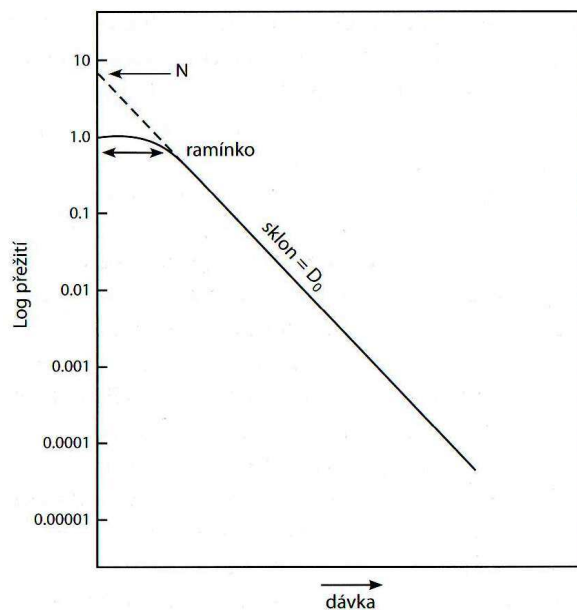
Obr. 1.3 Vznik elektron-pozitronového páru (2)



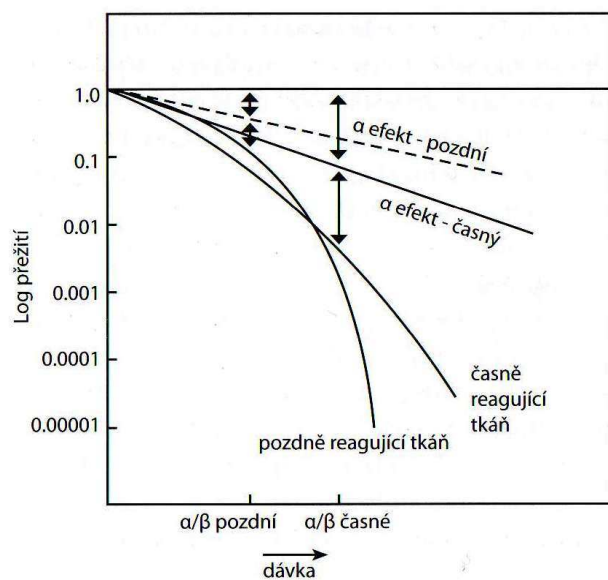
Obr. 2.3 Stochastické a deterministické účinky (8)



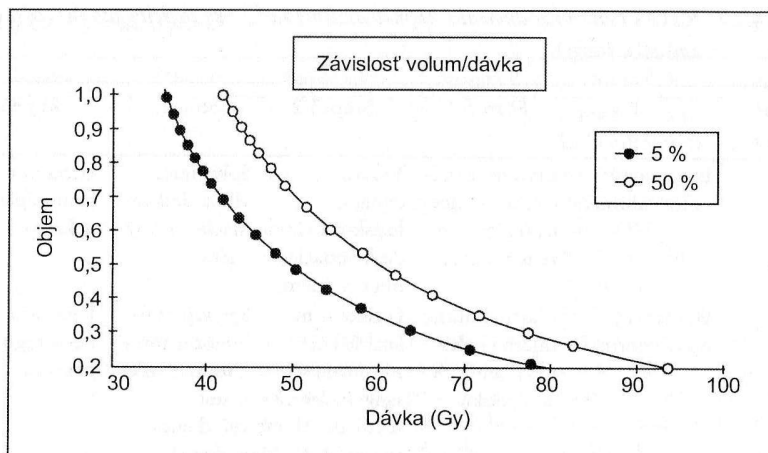
Obr.3.1 Křivka buněčného přežití v semilogaritmickém měřítku (2)



Obr.3.2 Křivka buněčného přežití podle LQ modelu (2)



Obr.4.2 Vztah ozařovaného objemu a dávky pro 5% a 50% míru komplikací (1)



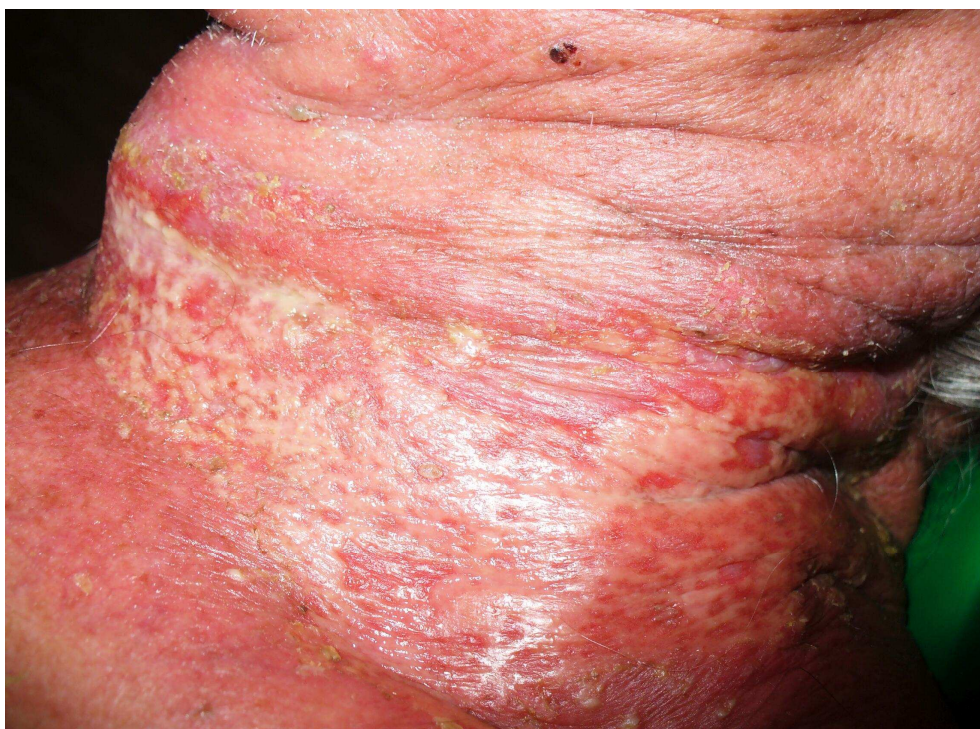
Tab.4.1a Toleranční dávky $TD_{5/5}$ vybraných orgánů při konvenční frakcionaci (1)

Orgán	$TD_{5/5}$ k objemu 1/3	$TD_{5/5}$ k objemu 2/3	$TD_{5/5}$ k objemu 3/3
Temporomand. kloub	65	60	60
Kůže	70 (pro 10cm ²)	60 (pro 30 cm ²)	55 (pro 100 cm ²)
Mozek	60	50	45
Mozkový kmen	60	53	50
Nervus opticus	X	X	50
Mícha	50 (na 5 cm)	50 (na 10 cm)	47 (na 20 cm)
Oční čočka	X	X	10
Sítnice	X	X	45
Příušní žláza	X	32	32
Střední ucho	30	30	30
Larynx (nekróza)	79	70	70
Larynx (edém)	X	45	45

Tab.4.1b Toleranční dávky $TD_{50/5}$ vybraných orgánů při konvenční frakcionaci (1)

Orgán	$TD_{50/5}$ k objemu 1/3	$TD_{50/5}$ k objemu 2/3	$TD_{50/5}$ k objemu 3/3
Temporomand. kloub	77	72	72
Kůže	X	X	70 (pro 100 cm ²)
Mozek	75	65	60
Mozkový kmen	X	X	65
Nervus opticus	X	X	65
Mícha	70 (na 5 cm)	70 (na 10 cm)	X
Oční čočka	X	X	18
Sítnice	X	X	65
Příušní žláza	X	46	46
Střední ucho	40	40	40
Larynx (nekróza)	90	80	80
Larynx (edém)	X	X	80

Obr. 5.1.1.1 Akutní radiodermatitida 2. stupně



Tab. 5.1.1.7a Akutní toxicita u studie HARDROCK (42)

Výskyt akutní toxicity u studie HARDROCK				
Grade dle RTOG	G0	G1	G2	G3
kůže	0	51%	44%	5%
sliznice	0	24%	40%	53%
slinné žlázy	1%	57%	42%	0%
hltan a jícen	4%	58%	29%	8%

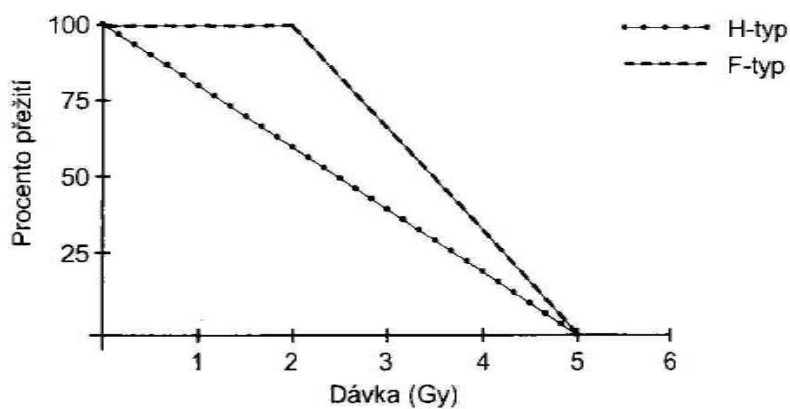
Tab. 5.1.1.7b Akutní toxicita konvenční RT u studie PARSPORT (32)

Akutní toxicita u konvenční RT, studie PARSPORT					
Grade dle CTC	G0	G1	G2	G3	G4
dermatitida	0	7%	39%	55%	0
mukositida	0	2%	36%	61%	0
xerostomie	0	9%	80%	11%	0
dysfagie	0	2%	59%	39%	0

Tab. 5.1.1.7c Akutní toxicita IMRT u studie PARSPORT (32)

Akutní toxicita u IMRT, studie PARSPORT					
Grade dle CTC	G0	G1	G2	G3	G4
dermatitida	2%	19%	45%	32%	2%
mukositida	2%	4%	30%	63%	0
xerostomie	0	30%	43%	28%	0
dysfagie	2%	13%	36%	49%	0

Obr. 5.2 Porovnání modelových křivek přežití pro tkáně typu H a F (12)



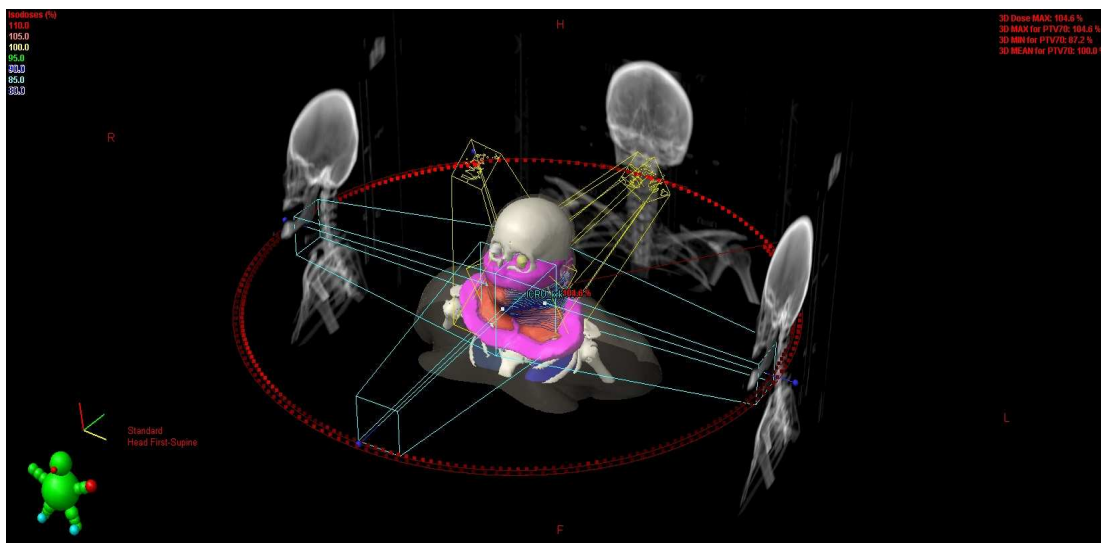
Obr. 9.2a Obličejová maska



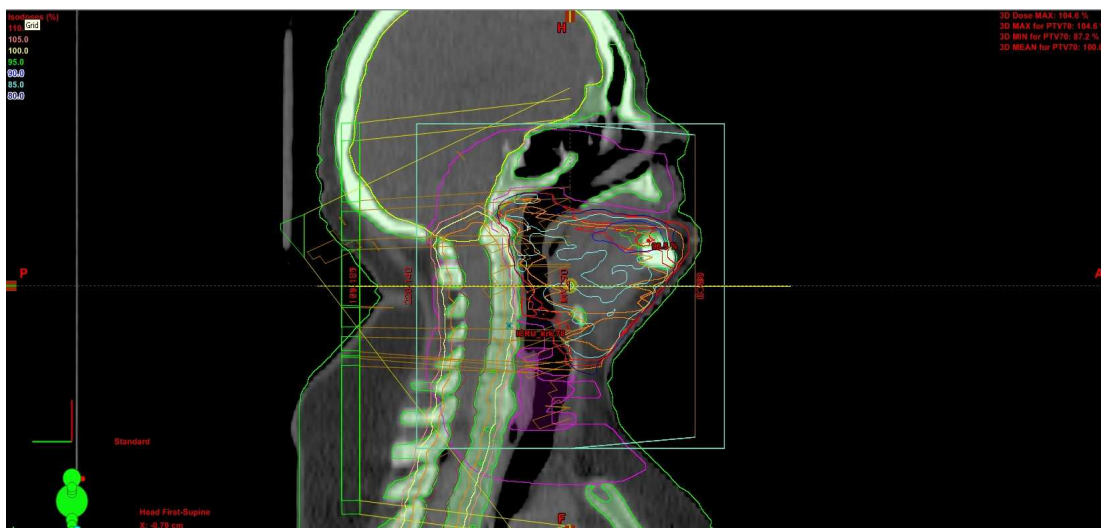
Obr. 9.2b Obličejová maska



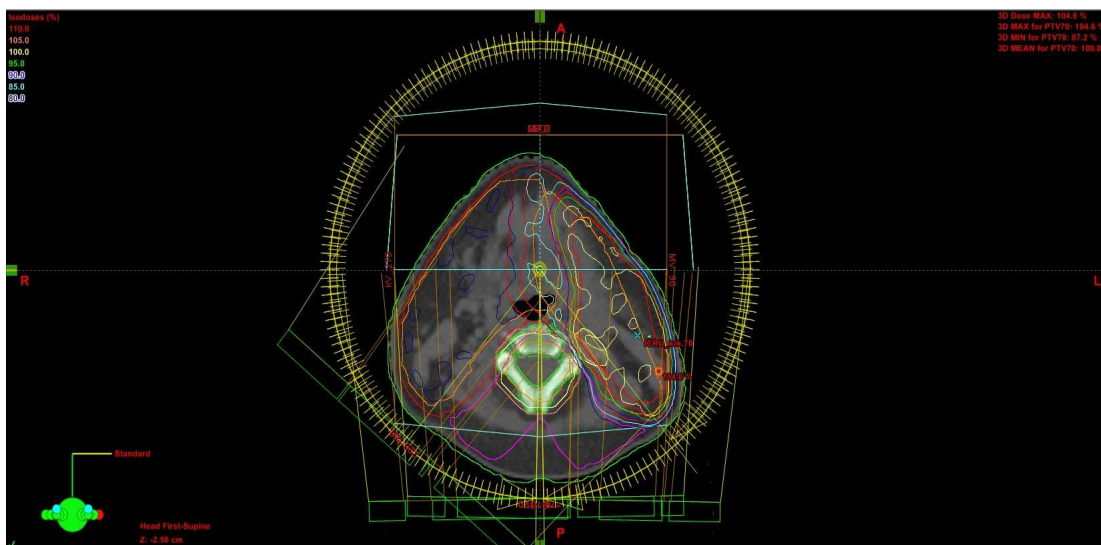
Obr. 9.2.3a VMAT plánování (3D)



Obr. 9.2.3b VMAT plánování (sagitální řez)



Obr. 9.2.3c VMAT plánování (transverzální řez)



RTOG kritéria pro hodnocení akutních nežádoucích účinků při ozařování oblasti hlavy a krku

Kůže ozařované oblasti

- ✚ **1. stupeň:** vzniká erytém, epilace a suchá deskvamace (olupování), případně pokles činnosti potních žláz
- ✚ **2. stupeň:** se vyznačuje již výrazným erytémem a ložiskovou vlhkou deskvamací, případně mírným edémem
- ✚ **3. stupeň:** splývající vlhká deskvamace, zjevný edém
- ✚ **4. stupeň:** ulcerace, nekróza, hemoragie (1)

Sliznice

- ✚ **1.st.:** zčervenání a mírný edém („nastříknutí“), mírná bolest nevyžadující analgetika
- ✚ **2.st.:** ložisková mukozitida se zánětlivou sérosangvinolentní sekrecí, bolest vyžadující analgetika

✚ **3.st.:** splývající fibrinózní mukozitida, krutá bolest vyžadující opioidní analgetika

✚ **4.st.:** ulcerace, nekróza, hemoragie (1)

Oko

✚ **1.st.:** mírná konjunktivitida bez postižení bělimy, zvýšené slzení

✚ **2.st.:** středně závažná konjunktivitida se zánětlivou sérosangvinolentní sekrecí, bolest vyžadující analgetika

✚ **3.st.:** závažná keratitida (zánět oční rohovky) s ulcerací rohovky, zmenšení zrakové ostrosti nebo zorného pole, akutní glaukom, panoftalmitida (nejtěžší a nejrozsáhlejší forma nitroočního zánětu)

✚ **4.st.:** slepota (1)

Ucho

✚ **1.st.:** mírný zánět zevního zvukovodu s erytémem a svěděním v důsledku suché deskvamace, audiogram v normě

✚ **2.st.:** středně závažná otitida vyžadující lokální léčbu, při vyšetření hypacusis

✚ **3.st.:** závažná externí otitida s výtokem nebo vlhkou deskvamací, symptomatická hypacusis, tinnitus

✚ **4.st.:** hluchota (1)

Slinné žlázy

✚ **1.st.:** mírné sucho v ústech, mírně zahuštěné sliny, metalická pachut' v ústech

✚ **2.st.:** středně závažná až úplná suchost v ústech, lepkavé sliny, výrazně změněné vnímání chutí

✚ **3.st.:** nepopisujeme

✚ **4.st.:** akutní nekróza slinné žlázy (1)

Hltan a jícn

✚ **1.st.:** mírná dysfagie (pocit váznutí sousta) nebo odynofagie (bolestivé polykání), vhodná jsou lokální anestetika nebo analgetika, vhodná je kašovitá strava

- ✚ **2.st.:** středně závažná dysfagie nebo odynofagie, vyžadující opioidních analgetik, vhodná je kašovitá a tekutá strava
- ✚ **3.st.:** závažná dysfagie či odynofagie s dehydratací nebo s úbytkem hmotnosti o více jak 15% oproti hmotnosti před léčbou, výživa sondou, podávání tekutin i.v., vhodná je hyperalimentace
- ✚ **4.st.:** kompletní obstrukce, ulcerace, perforace, píštěl (1)

Hrtan

- ✚ **1.st.:** mírný nebo intermitentní chrapot, kašel nevyžadující antitusika, erytém sliznice
- ✚ **2.st.:** trvalý, stálý chrapot, pacient je ale schopen hovořit, iradiace bolesti do ucha, bolest hrdla nevyžadující opioidní analgetika, lokalizovaná fibrinózní exudace nebo mírný arytenoidní edém, kašel nevyžadující antitusika
- ✚ **3.st.:** šeptavá řeč, iradiace bolesti hrdla do ucha, vyžadující opioidní analgetika, splývající fibrinózní exudace, výrazný arytenoidní edém
- ✚ **4.st.:** výrazný dechová insuficience, hvízdavý nádech (stridor) nebo hemoptýza, nevyhnutelná je intubace nebo tracheotomie (1)

CNS

- ✚ **1.st.:** plná funkčnost pouze s minimálním neurologickým nálezem
- ✚ **2.st.:** neurologický nález vyžadující domácí péči s asistencí ošetřovatelky, vhodné je podávání kortikoidů a antikonvulziv
- ✚ **3.st.:** neurologický nález indikovaný k hospitalizaci
- ✚ **4.st.:** závažné neurologické poškození (paralýza, kóma, záchvatovité stavy) (1)