

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Dominika Prokšová

Radioterapie nádorů hlavy a krku

(historie a současnost)

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Vlastislav Šrámek Ph.D., MBA

Olomouc 2015

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 11. května 2015

podpis

Děkuji vedoucímu bakalářské práce MUDr. Vlastislavu Šrámkovi Ph.D., MBA za vstřícnost při konzultacích, rady a odborné vedení při zpracování této práce.

Anotace

Typ závěrečné práce:	Bakalářská práce
Téma práce:	Radioterapie nádorů hlavy a krku (historie a současnost)
Název práce:	Radioterapie nádorů hlavy a krku (historie a současnost)
Název práce v AJ:	Radiotherapy of head and neck cancer (history and present)
Datum zadání:	2014-06-23
Datum odevzdání:	2015-05-11
Vysoká škola, fakulta, ústav:	Univerzita Palackého v Olomouci Fakulta zdravotnických věd Ústav radiologických metod
Autor práce:	Prokšová Dominika
Vedoucí práce:	MUDr. Vlastislav Šrámek Ph.D., MBA
Oponent práce:	MUDr. Yvona Klementová
Abstrakt v ČJ:	

Bakalářská práce je zaměřena na vývoj radioterapie nádorů hlavy a krku, cílem bylo na základě dohledaných poznatků nalezených rešeršní činností srovnat radioterapeutické techniky užívané v minulosti a využívané nyní při ozařování nádorů v oblasti hlavy a krku. Aby byly informace celistvé, je první kapitola věnovaná samotnému výskytu, příčinám a projevům nádorů. Druhá kapitola obsahuje poznatky o odlišnostech v plánování radioterapie, třetí kapitola je zaměřena na ozařovací techniky a jejich vývoj od historie po současnost, poslední kapitola je cílena na popis nežádoucích účinků radioterapie.

Abstrakt v AJ:

Bachelor thesis is focused on the development of radiotherapy of head and neck cancer. With the help of technical journals and publications found in the search, the goal is to compare radiotherapy techniques used in the past and those used now

in irradiating head and neck tumors. In order to provide solid information, the first chapter is devoted to the incidence, causes and manifestations of tumors. The second chapter contains information about differences in radiotherapy planning. The third chapter is focused on irradiation techniques and their development from the past to the present and the last chapter is focused on adverse effects of radiotherapy.

Klíčová slova v ČJ: radioterapie, nádory hlavy a krku, ozařovací techniky, brachyterapie, IMRT, IGRT, stereotaxe, elektronová terapie, rentgenová terapie

Klíčová slova v AJ: radiotherapy, head and neck cancer, irradiation techniques, brachytherapy, IMRT, IGRT, stereotaxy, electron therapy, X-ray therapy

Rozsah: 38 s., 4 přílohy

OBSAH

Úvod.....	7
1 Nádory hlavy a krku.....	9
1.1 Etiologie vzniku nádorů.....	9
1.2 Epidemiologie.....	10
1.3 Klinické příznaky nádorů.....	11
2 Plánování radioterapie.....	12
2.1 Dřívější plánování radioterapie.....	12
2.2 Současné plánování radioterapie.....	14
3 Ozařovací techniky nádorů hlavy a krku.....	19
3.1 Ozařovací techniky minulosti.....	19
3.2 Moderní ozařovací techniky.....	21
3.3 Brachyradioterapie nádorů hlavy a krku.....	24
4 Nežádoucí účinky radioterapie v oblasti hlavy a krku.....	26
Závěr.....	29
Referenční seznam.....	32
Seznam zkratek.....	37
Seznam příloh.....	38
Přílohy.....	39

Úvod

Tumory postihující hlavu a krk zastupují v 1,8% zhoubné novotvary vyskytující se v české populaci (Petera, 2012, s. 240). Radioterapie neboli léčba zářením je jednou ze základních léčebných modalit nádorů hlavy a krku, jejím hlavním cílem je aplikovat předepsanou a potřebnou dávku ionizujícího záření do správně a přesně určených cílových objemů při současném šetření zdravých tkání a rizikových orgánů (Vošmik a kol., 2012, s. 247). Radioterapie je součástí komplexní léčby nádorů hlavy a krku, jsou zde využívány techniky teleterapie i brachyterapie, které lze kombinovat vzájemně, ale i s ostatními metodami protinádorové léčby a tím zvýšit jejich léčebný účinek (Mechl a kol., 2012 s. 777). V 90. letech minulého století došlo k velkým technickým inovacím v oblasti ozařování, pokrok byl ovlivněn rozvojem diagnostických zobrazovacích technik, technickým zdokonalením lineárních urychlovačů a počítačové techniky (Vošmik a kol., 2012, s. 247–251).

Na základě těchto informací byly formulovány problémy, jimiž se tato práce zabývá:

1. Jaké jsou informace o příčinách, výskytu a projevech nádorů oblasti hlavy a krku?
2. K jakým došlo změnám v plánování radioterapie?
3. Jak se s postupem času změnilo ozařovací techniky?
4. Ovlivnily modernější ozařovací techniky výskyt poradiačních změn u pacientů s těmito nádory?

Od těchto stanovených problémů byly formulovány jednotlivé cíle bakalářské práce v souladu s položenými otázkami:

1. Předložit poznatky o výskytu, etiologii a příznacích nádorů hlavy a krku.
2. Předložit poznatky týkající se plánování radioterapie v minulosti a dnes.
3. Předložit poznatky o typu ozařovacích technik používaných nyní a v minulosti.
4. Předložit poznatky o vlivu ozařovacích technik na vznik poradiačních reakcí.

K vymezení těchto problémů a cílů byla použita tato vstupní literatura:

SOUMAROVÁ, Renata a HOMOLA, Luboš, 2006. *Intersticiální brachyterapie*. 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita, 151 s. ISBN 80-210-4107-2.

SPURNÝ, Vladimír a ŠLAMPA, Pavel, 1999. *Moderní radioterapeutické metody*. VI. díl. Základy radioterapie. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 118 s. ISBN 80-7013-267-1.

ŠLAMPA, Pavel a kol., c 2005. *Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů*. 1.vyd. Praha: Galén, 167 s. ISBN 80-7262-276-5.

ŠLAMPA, Pavel, 2007. *Radiační onkologie v praxi*. 2. aktual. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 275 s. ISBN 978-80-86793-08-5.

ŠLAMPA, Pavel a PETERA, Jiří, 2007. *Radiační onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén: Karolinum, 457 s. ISBN 978-80-7262-469-0; 978-80-246-1443-4.

Souhrn informací a poznatků vztahujících se k problematice radioterapie nádorů hlavy a krku byl vypracován na základě rešeršní činnosti, která probíhala v období od ledna 2015 do dubna 2015. K vyhledání odborných publikací byly použity databáze EBSCO, PubMed, Medvik a MEDLINE, kromě těchto databází bylo využito internetového vyhledávače Google Scholar. Z důvodu zahrnutí historie do bakalářské práce byly hledány články v rozmezí od roku 1980 do současnosti. Jazyky ve kterých se odborné články vyhledávaly, byly jazyk český a anglický. V českém i anglickém jazyce byla použita pro vyhledávání tato hlavní klíčová slova: radioterapie nádorů hlavy a krku, intersticiální brachyterapie, nádory hlavy a krku, IMRT, IGRT, etiologie nádorů hlavy a krku, CT plánování, moderní ozařovací techniky, elektronová terapie, stereotaxe, kobaltový ozařovač, konformní techniky ozáření, poradiační reakce. Na základě těchto slov bylo nalezeno celkem 70 článků, z nichž bylo použito 24 článků v českém jazyce a 2 články v anglickém jazyce. Zbývající nebyly v práci použity z důvodu nedostatečných informací k dané problematice nebo naopak příliš podrobnému vylíčení. Dokumenty použité z rešeršní činnosti byly doplněny odbornými knihami a internetovými zdroji.

1 Nádory hlavy a krku

Mezi nejčastější nádory této oblasti patří tumory hrtanu, orofaryngu a jazyka. Muži jsou postiženi těmito nádory 2 až 8 krát častěji než ženy. U některých diagnóz je výskyt výraznější, například nádory laryngu jsou u mužů až 11 krát častěji než u žen, naproti tomu nádory slinných žláz jsou až o 15% častěji u žen než u mužů (Šlampa a Petera, 2007, s. 67). Nádory se šíří lokálně a často metastazují do okolních regionálních uzlin, při diagnostice jsou již uzliny napadeny u 50–80 % pacientů. Vzácně vytvářejí vzdálené metastázy nejčastěji do plic (Petera, 2012, s. 240). Při onemocnění nádorem v oblasti hlavy a krku je přežití za jeden rok v 72 % a v 42 % za pět let, přežití má vztah k věku, kdy pacienti ve věku 15 – 45 let mají 54% šanci na pětileté přežití, oproti tomu pacienti starší 75 let mají šanci 35%. Nejčastějším typem z patofyziologického hlediska je spinocelulární karcinom, kterému předchází vývoj z normální histologie k hyperplázii, dysplázii, carcinoma in situ a nakonec k invazivnímu karcinomu (Mechl a Brančíková, 2012, s. 777-786).

1.1 Etiologie vzniku nádorů

Tumory hlavy a krku se řadí mezi exogenní nádory, na vzniku se podílejí zejména faktory vnějšího prostředí. Nejvýznamnější podíl má kouření cigaret, doutníků nebo dýmky, také jiné způsoby konzumace tabáku žvýkání nebo šňupání přispívají ke vzniku nádorů. Druhým významným činitelem je konzumace alkoholu, nezávisí na koncentraci alkoholického nápoje, ale na množství požitého lihu. Při požívání alkoholu a současném kouření cigaret se riziko vzniku nádorů několikanásobně zvyšuje oproti samostatné expozici faktorů, jelikož alkohol funguje jako látka, která posiluje a usnadní působení kancerogenů v cigaretovém kouři (Klozar a Betka, 2002, s. 985-987). Dalším etiologicky významným činitelem je infekce HPV viry, pacienti s HPV pozitivními tumory mají lepší prognózu a jsou odlišní tím, že ve většině případů se nejedná o kuřáky a konzumenty alkoholu. HPV pozitivních nádorů, neustále přibývá, postihují zejména orofaryng. V průzkumu, který probíhal od roku 2002–2008 byl zjištěn zvýšený výskyt HPV pozitivních nádorů v Evropě oproti HPV negativních (Mechl a Brančíková, 2012, s. 777-786). Důležitou roli hraje také sociální prostředí a zázemí, ve kterém se člověk pohybuje. Mezi další možné podílející se vlivy řadíme genetiku, pracovní prostředí, výživu, věk, pohlaví a konzumaci marihuany. Špatný stav ústní hygieny a zubů se mezi samostatný faktor podmiňující vznik nádorů hlavy a krku neřadí, i když se u pacientů s karcinomy této oblasti vyskytuje častěji

než ve zdravé populaci. Typickým pacientem s nádorem postihujícím horní cesty dýchací nebo polykací je muž, kuřák, alkoholik, nad 50 let, rozvedený nebo svobodný a často nezaměstnaný (Klozar, 2012, s. 26-27).

1.2 Epidemiologie

Zhoubné novotvary dutiny ústní

Incidence i mortalita nádorů dutiny ústní od roku 1977 do počátku 21. století mírně stoupala. V následujícím zkoumaném období 2002–2012 se incidence zvyšuje, ale mortalita klesá (viz příloha 1, graf 1). Nejvyšší riziko vzniku nádoru se pohybuje okolo 55-60 let. Do počátku 80. let minulého století převládali pacienti s neznámým klinickým stádiem nemoci, poté do roku 1990 největší zastoupení pacientů diagnostikovaných v I. stádiu nemoci. Od poloviny 90. let do roku 2012 se zvyšuje prevalence nádorů ve IV. stádiu. Česká republika je v celosvětovém žebříčku výskytu těchto nádorů na 26. místě (Dušek a kol., 2007).

Zhoubné novotvary nosohltanu

Incidence a mortalita jsou téměř symetrické do počátku 21. století, kdy dochází k poklesu mortality oproti incidenci (viz příloha 1, graf 2). V 70. letech minulého století diagnostikovány zejména stavy neznámého klinického stádia a IV. stadia nemoci. Od 80. let až do roku 2012 proměnlivý výskyt jednotlivých stádií s největším zastoupením III. a IV. stadia. Nejvíce jsou těmito novotvarami postihnuti lidé ve věku 50-65 let. V incidenci je Česká republika v porovnání s ostatními státy na 80. místě (Dušek a kol., 2007).

Zhoubné novotvary orofaryngu a hypofaryngu

U nádorů orofaryngu a hypofaryngu se od 1977 do 2012 zvyšuje počet nově diagnostikovaných onemocnění i počet úmrtí (viz příloha 1, grafy 3 a 4). V letech 1977-1982 je převážně zaznamenán výskyt nádoru neznámého klinického stádia, od 1982-2011 největší zastoupení nádorů IV. stádia. V roce 2012 u nádorů orofaryngu vyšší počet pacientů s neznámým stádiem nádoru oproti hypofaryngu, kde stále převládá IV. stadium. Věk nejvyššího výskytu je mezi 50 a 65 rokem. Nádory oblasti orofaryngu a hypofaryngu jsou řazeny do souboru zhoubných onemocnění jiných částí hltanu a s výskytem tohoto souboru se Česká republika řadí na 17. místě v porovnání s ostatními státy (Dušek a kol., 2007).

Zhoubné novotvary hrtanu

Nádory hrtanu měly v počátku zkoumaného období nejvyšší incidenci i mortalitu, obě tyto křivky s postupem času mírně klesají (viz příloha 1, graf 5). V 70. letech menší zastoupení nádorů IV. stádia, v dalších desetiletích relativně vyvážené zastoupení všech klinických stádií nemoci. Nejčastěji jsou diagnostikovány u pacientů ve věku 50-65 let. Česká republika je na 30. místě v četnosti výskytu k ostatním státům (Dušek a kol., 2007).

1.3 Klinické příznaky nádorů

Až dvě třetiny pacientů jsou diagnostikovány v pokročilém stádiu nemoci již s metastázami krčních uzlin a to z důvodu nespecifity jednotlivých symptomů a pacientovou bagatelizací prvotních příznaků. Časně příznaky jsou neodlišitelné od nezhoubných zánětlivých onemocnění, což je důvodem pozdní diagnostiky. Nádory dutiny ústní se projevují jako bělavé či zarudlé skvrny na sliznici jazyka nebo tváře, nehojícím se zvrhováním, krvácením, nemožností umístit zubní náhradu z důvodu poškození tvrdého patra a dásní. Nádory orofaryngu se v počátku růstu projevují jako chronický zánět. Škrábáním, bolestí a pocitem cizího tělesa v krku, dysfagií, odynofagií, bolesti uší nebo huhňavostí. Čím více nádor progreduje, tím více se symptomy zesilují a objevují se poruchy artikulace, úbytek tělesné hmotnosti, zápach z úst atd. U nádorů nosohltanu jsou prvotními projevy obstrukce nosu a krvácení z nosu. Dále symptomy z uzávěru Eustachovy trubice, zde se řadí zalehnutí ucha, tinitus, středoušní sekrece a poruchy sluchu. S dalším růstem dochází k polykacím potížím, poruchám pohyblivosti jazyka a krčních svalů, výpadky senzitivity v obličejí, atrofie zřetelného nervu a další. Tumory postihující hrtan mají odlišné symptomy podle anatomické lokalizace postižené nádorem. Pacienti s nádory postihující glotis přicházejí v časnějších stádiích nemoci, z důvodu změny hlasu v chrapot způsobené již nepatrnými změnami v tloušťce nebo kontuře sliznice hlasivek. Je obecné pravidlo, že chrapot trvající déle než tři týdny je indikací k laryngoskopickému vyšetření. Supraglotické a subglotické nádory nezpůsobují dlouhou dobu žádné obtíže, proto je včasná diagnostika náročná. Supraglotické tumory se v pozdějším stádiu manifestují polykacími obtížemi, dušností, stridorem a aspirací. Nádory subglotické jsou vzácné a projevují se dysfonií a dyspnoí (Urbanová, 2010, s. 3-5).

2 Plánování radioterapie

Postup léčby nádorů hlavy a krku je stanoven na základě umístění primárního nádoru, TNM klasifikace, gradingu, předcházející léčby a preferencí pacienta. Záměr léčby může být také ovlivněn celkovým stavem pacienta, věkem, stavem výživy a váhovým úbytkem (Mechl, Smilek a Červená, 2008, s. 47-48). Při plánování radioterapie je potřeba také posoudit a srovnat výši rizika nedostatečného ozáření primárního nádoru s jeho úplnou eradikací, která je spjata se závažnými život ohrožujícími komplikacemi. Dále je nutné znát toleranční dávky jednotlivých orgánů a tkání, které se liší nejen v závislosti na druhu tkáně, ale i na velikosti ozářeného objemu, frakcionaci ozařování, energii záření a současné aplikaci radiosenzibilizačních látek (Mechl a kol., 2012, s. 777). Definitivní plán léčby se stanoví na základě rozhodnutí mezioborové komise: diagnostika, radiačního a klinického onkologa, otolaryngologa, patologa, chirurga popřípadě dalších odborníků (Mechl, Smilek a Červená, 2008, s. 47-48). Plán radioterapie sestavuje radiační onkolog spolu s radiologickým fyzikem po předchozím provedení plánovacího CT, zakreslení cílových objemů a rizikových struktur, stanoví uložení izocentra, odchylky referenčního bodu a izocentra v koronární, transverzální a sagitální rovině. Následně se provede simulace a zvolí se ozařovací technika podle vhodné dávkové distribuce (Binarová, 2010, s. 36-38).

2.1 Dřívější plánování radioterapie

Rentgenové vyšetření

Před příchodem výpočetní tomografie byla konstrukce rentgenových snímků nejvíce vytíženou radiodiagnostickou metodou pro plánování radioterapie. Při snímkování pro terapeutické účely se snímkuje současně kontrastní rastr nebo měřítko k přesnému stanovení rozměrů cílové oblasti. Korekce zvětšení je možné vypočítat určením vzdálenosti ohniska rentgenky ke kazetě a vzdáleností nádoru ke kazetě. Další metodou plánování je tomografické zobrazení. Tvorba skiagramů a tomografie se řadí mezi nepřímé způsoby určování lokalizace cílového objemu a to z důvodu zjišťování vztahu a vzdálenosti nádoru k určitým bodům lidského těla v transverzální, sagitální nebo koronární rovině. Nejčastěji používaná je transverzální rovina. Řezná rovina musí procházet středem nádorového ložiska, tvar těla v axiální rovině lze určit několika způsoby, například pomocí olověného drátu, jenž je uložen v gumě či bužírce, obrysovým zařízením atd. Obrys těla získaný těmito metodami se přenese na papír a následuje zakreslení nejdůležitějších orgánů a nádorového

ložiska podle rentgenového vyšetření nebo atlasu průřezů lidským tělem (Zámečník, 1990, s. 41-43). Skiagrafická lokalizace cílového objemu se provádí v poloze, v níž bude pacient uložen při vlastním ozáření. Při ozařování nádorů hlavy a krku je důležité zajistit přesnou a reprodukovatelnou polohu pomocí zhotovených fixačních masek (viz příloha 2, obr. 1). Výrobě samotné masky předchází otisk hlavy nejčastěji zhotovený ze sádry, vosku nebo speciálních otiskovacích hmot užívaných ve stomatologii. Před otiskem je důležité zaznačit na hlavě pacienta rozvrh polí získaných ze zobrazovacího vyšetření a anatomických poměrů. Orientační body by měly být zakresleny tak, aby se alespoň částečně přemístily na otisk. Podle rozvrhnutí polí se zhotoví otisk části nebo celé hlavy, ještě předtím je potřeba namazat vlasaté části hlavy vazelínou nebo překrýt tenkou tkaninou z důvodu rizika zachycení do otiskovací hmoty. Po sejmutí se otisk opět sestaví, interiér se vymaže vazelínou a vylije sádrou. Až sádra zatvrdne, odstraní se původní otisk a vznikne pozitiv – model hlavy, na kterém lze dále pracovat za vlhka i tepla. Pozitiv slouží také k uložení masky v době, kdy se pacient neozářuje. Masky se zhotovuje obdobně jako otisk, vnější povrch masky je upraven aplikací drátů k vyztužení absorpčního materiálu. Hmota, z níž lze masku vytvořit by měla být tepelně zpracovatelná např. plexisklo, zubní modelová hmota aj. K zajištění kolmosti vstupního pole k centrálnímu paprsku se využívají ocelové dráty s montovanými destičkami v přesně kolmé poloze ve velikosti pole (viz příloha 2, obr. 2). Drát imituje centrální paprsek. Touto úpravou vstupního pole se také vyrovnají zakřivení povrchu voskem a tímto je docíleno zpřesnění průběhu izodózních křivek (Zámečník, 1990, s. 179-181).

Simulátor

Jedná se o rentgenový diagnostický přístroj, který umožňuje simulaci ozáření za určitých ozařovacích podmínek (viz příloha 3, obr. 5). Hlavní využití je při plánování léčby a zaměřování svazku paprsků. Předchůdcem podstatně jednodušší přístroj zvaný lokalizátor (Zámečník, 1990, s. 184-188). Zobrazování je umožněno prostřednictvím zesilovače obrazu a uzavřeného TV okruhu. Hlavice má schopnost rotace v rozmezí 360° a nachází se zde dvojice vzájemně kolmých clon, které jsou schopny vymezení jakékoliv velikosti ozařovacího pole. Simulátorem jsou získány snímky vysoké kvality, lze zhodnotit pohyby orgánů prostřednictvím skiaskopie a také provést rychlou úpravu ozařovacích polí (Dobbs a kol., 1992 s. 7-10). Kontrolní skiagramy jsou důležité pro stanovení doby ozáření a výpočtu ložiskové dávky. Někdy se provádějí přímo na kobaltovém ozařovači. Na kobaltogramech ovšem dochází k zániku kontrastu mezi měkkými tkáněmi a kostmi,

ale kontrast mezi dutinami vyplněnými vzduchem a ostatními tkáněmi zůstává (Zámečník, 1990, s. 189).

Tubusy a clony

V počátcích radioterapie bylo vymezení pole založeno na pokrývání těla pacienta olověnými deskami nebo gumou, mimo oblast ozařovaného pole. Technickým pokrokem se začaly využívat tubusy a clony nebo kombinace těchto dvou komponent. Tubusy a clony jsou konstruovány vždy pro určitou vzdálenost ohniska od kůže, clony se nastavují navíc pro vzdálenost ohniska a osy rotace. Tubusy mohou mít tvar válce, hranolu, komolého jehlanu nebo kužele. Stěny jsou ze dřeva nebo plechu s vnitřní olověnou výstelkou. Jsou dodávány v sadách ke každému přístroji, k různým velikostem pole a vzdálenosti ohniska od kůže. Prostřednictvím tubusů a clon je možné další vykrytí a tvarování pole, například úprava jeho středu, rohu nebo vykrytí orgánů, které by měly být ušetřeny ozáření (Zámečník, 1990, s. 172-176).

Realizace ozáření

Pokud je ozařované pole vymezeno otevřeným tubusem nebo jen clonou, využívá se k zaměření svazku pointer, který vymezuje vzdálenost OK. Pointer může být mechanický nebo světelný. Mechanický zaměřovač je pevně nastavitelná tyčinka, na jejímž konci je umístěn tupý bodec, ten při zaměřování symbolizuje centrální paprsek ve stanovené vzdálenosti OK. Poté co je pole zaměřeno se pointer odklápí. Světelný pointer se skládá z kombinace světelného kříže, který vyznačuje střed ozařovaného pole a promítnuté světelné stupnice v centimetrech. Boční pointer neboli back – pointer značí výstup centrálního paprsku z ozařovaného objemu. Je umístěn buďto na hlavici ozařovače, tím je možno jej nastavit na určitou hloubku ozařovaného objemu nebo je připevněn ke zdi v ozařovací místnosti a určuje střed otáčení u přístrojů využívajících techniku izocentrického ozařování (Zámečník, 1990, s. 180-182).

2.2 Současné plánování radioterapie

Plánovací CT

Plánování radioterapie je založeno na základě získaných dat při plánovacím CT vyšetření. Pacientovi se intravenózně aplikuje kontrastní látka a snímkování se provádí v poloze, v níž bude pacient uložen při ozařování i s fixačními pomůckami (Burkoň, 2012,

s. 793-799). Fixační masky zhotovené pro každého pacienta individuálně z termoplastického materiálu (viz příloha 2, obr. 3), který se působením tepla stává formovatelným. Hmota po namočení do lázně s destilovanou vodou o teplotě 70 °C, změkne a přikládá se pacientovi na obličej, formuje se tvar masky. Je potřeba toto provádět rychle, jelikož na vzduchu materiál rychle tuhne, což může zapříčinit nevyhovující formu masky. Tvarování masek se provádí v pozici, ve které bude pacient uložen při ozařování. Nejvyužívanější jsou dva typy masek, pro hlavu a pro hlavu s úchytem ramen. Masky slouží také jako nosič pozičních značek, které jsou důležité při plánování i samotném ozařování. Při plánování i ozařování je upevněna do tzv. Headstepu, který zajišťuje úplnou fixaci pacientovi hlavy a tím je redukován pohyb pacienta během ozařování (viz příloha 2, obr. 4), (Binarová, 2010, s. 36). Rozvoj diagnostických technologií přinesl možnost využití magnetické rezonance a pozitronové emisní tomografie s fluorodeoxyglukózou v plánovacích systémech radioterapie, které jsou vybaveny softwarem umožňujícím fúzi obrazů z MR nebo FDG-PET s daty z plánovacího CT. Magnetická rezonance má své využití při definici cílových objemů v oblasti vedlejších dutin nosních a orofaryngu (Vošmik a kol., 2012, s. 247-251). Pomocí těchto diagnostických modalit je přesně detekováno ložisko nádoru a rizikové orgány v jeho okolí. Fúzí obrazů jednotlivých diagnostických metod se v plánovacím systému vytvoří trojrozměrné obrazy, do kterých jsou zakresleny jednotlivé cílové objemy, poté se stanoví požadované dávky do těchto objemů a dávkové limity pro okolní zdravé orgány a tkáně (Burkoň, 2012, s. 793-799). V oblasti hlavy a krku jsou rizikovými orgány zejména krční mícha, oči, oční nervy, mozkový kmen, parotidy a další (Mechl a kol., 2012, s. 777).

Frakcionace

Účinek záření na tkáně a orgány není dán jen celkovou výší aplikované dávky, ale také jejím načasováním neboli frakcionací. Normofrakcionace, což znamená aplikaci dávky 1,8-2,0 Gy denně 5 dní v týdnu se obvykle volí při kurativní radioterapii (Burkoň, 2012, s. 793-799). Při výběru frakcionačního režimu je potřeba určit radiosenzitivitu nádorových buněk vůči ionizujícímu záření, což je schopnost buněk opravit neboli reparovat zejména zlomy v DNA, tato schopnost opravy je dána poměrem α/β , čím nižší je poměr, tím je nádor více citlivý k dávce na frakci. U nádorů hlavy a krku se tento poměr během frakcionace mění z 2 na začátku léčby až na 40 na konci radioterapie, změna poměru α/β je dána reoxygenací, proliferací a repopulací nádorových buněk. Důležitá je také citlivost zdravých tkání, určována α/β poměrem pro konkrétní kritický orgán, rozdíl mezi poměry nádoru a kritického orgánu

pomáhá stanovit typ frakce z hlediska terapie nádorů a rizika poškození zdravých struktur. Velmi významným faktorem volby frakcionace je také fáze buněčného cyklu nádorových buněk, nejcitlivější jsou ve fázi G2 a M, méně citlivé G1 a časná S fáze ještě méně v pozdní S fázi a nejvíce radiorezistentní v G0 fázi. Pro radiosenzitivní fáze stačí menší dávka na frakci k dosažení letálního efektu léčby. Během radioterapie se zastoupení buněk v jednotlivých fázích mění. Kinetiku nádorových buněk vyjadřuje T_{eff} (effective doubling time) a T_{pot} (potential doubling time), tyto faktory závisí na délce buněčného cyklu a na velikosti růstové frakce nádoru. U karcinomů hlavy a krku se T_{eff} během radioterapie mění z 20 dnů až na zkrácené hodnoty okolo 2 dnů. Akcelerovaná repopulace nádorových buněk je dalším ukazatelem pro výběr frakcionačního režimu, je to stav při kterém dochází k rychlému nárůstu nádorových klonogenních buněk. Doba nástupu akcelerované repopulace u nádorů hlavy a krku je mezi 14-28 dny. Na základě těchto radiobiologických poznatků se při radioterapii karcinomů hlavy a krku začíná kromě normofrakcionace využívat alternativních frakcionačních režimů. Hyperfrakcionační režimy, se snaží využívat poměru α/β pro nádor a okolní tkáň se záměrem redukce pozdních nežádoucích účinků ozařování. Jednotlivá aplikovaná dávka je menší, ale několikrát denně, čili více než 5 frakcí za týden. Celková aplikovaná dávka je vyšší než u normofrakcionace, ale doba trvání se o moc neliší, proto nevýhodou tohoto režimu je nezamezení akcelerované repopulace. Akcelerovaná frakcionace brání akcelerované repopulaci nádorových buněk, zkrácením celkové doby radioterapie anebo aplikací vyšší dávek v jednotlivých frakcích. Concomitant boost a technika CHART jsou hybridními režimy, které kombinují akcelerovanou frakcionaci s hyperfrakcionací. Alterované režimy se v radioterapii nádorů hlavy a krku ukázaly jako účinnější v lokální kontrole nádoru než normofrakcionace (Kubeš a Dědečková, 2006, s. 1-8).

CT simulátor

Před samotným ozářením je plán radioterapie a technika ozáření simulován na simulátoru. Simulátor je nedílnou součástí správného provedení radioterapie, na základě simulace léčebného plánu se provádí také zakreslení izocentra (Binarová, 2010, s. 41-45). CT simulátor se využívá k tzv. virtuální simulaci. Simulační zařízení se skládá z CT přístroje s dostatečně velkým otvorem gantry umožňující provést řezy v identické poloze jako při ozáření, součástí musí být vhodná deska pro připevnění fixačních pomůcek (viz příloha 3, obr. 6). Další důležitou součástí je počítač a software, sloužící ke konturování CT obrazů,

zadávaní ozařovacích polí s využitím bloků nebo MLC v geometrii svazku záření a tvoření 3D rekonstrukcí z CT řezů. Software umožňuje také provádět fúze obrazů získaných z CT s obrazy z PET nebo MR. Posledním prvkem komplexu umožňující virtuální simulaci je laserový poziční systém, který je tvořen počítačem a lasery ve třech osách X, Y a Z. Pacient se ukládá do polohy, v níž bude ozařován se všemi fixačními pomůckami, na masku se následně zakreslí tzv. nulová poloha, která je stanovena umístěním pozičních laserů v blízkosti předpokládaného ozařovaného objemu, provedou se CT skeny, jež se odesílají k dalšímu zpracování. Propojením s plánovacím systémem lze rovnou zhotovit ozařovací plán. Jestliže je to možné, pacient zůstává ležet v identické poloze na CT simulátoru do doby, než je zvolena ozařovací technika. Pokud tato možnost není, pacient stůl opouští a před vlastní virtuální simulací je opětovně uložen do stejné polohy s využitím pozičních značek. Ozařovací plán je po zpracování převeden online do systému pozičních laserů, převedená data určují pozici izocentra a vstupu centrálních paprsků vzhledem k nulové poloze. Polohy izocenter a vstupních polí se zakreslí na masce pomocí LPS, kontrola zakreslení je provedena CT řezem v místě izocentra, kde jsou kontrastním materiálem zaznačeny body na kůži, ten je následně porovnáván s plánovacím řezem a uložení značek s místy vstupu polí a izocentry na ozařovacím plánu (Hlávka a kol., 2003, s. 17-20).

Vykrývací bloky a mnoholistý kolimátor

Vykrývací bloky jsou vyrobeny ze slitin těžkých kovů a uloženy na polykarbonátové desce, která je připevněna ke kolimačnímu systému ozařovače. Ten umožňuje vymezení svazku ve tvaru čtverce nebo obdélníku. Vykrývací bloky zajišťují přesnější vymezení svazku podle tvaru nádoru, jsou zhotoveny individuálně pro každého pacienta na základě informací získaných z CT plánování. Pro každé pole je vytvářena jiná deska s různě uloženými bloky. Nevýhodou je ruční výměna bloků při střídání jednotlivých polí (Šeneklová a Šimíček, 2005, s. 33). Modernější alternativou vykrývacích bloků je mnoholistý kolimátor tvořen kovovými lamelami, které mají po stranách výstupky, jež do sebe zapadají. Lamely vykonávají na sobě nezávislý pohyb, který je zajišťován elektromotorem, definování pozic jednotlivých lamel vede k určení tvaru a velikosti ozařovaného objemu. V průběhu radioterapie je jejich pozice kontrolována pomocí vysílaného signálu, pokud dojde k poruše signálu, systém ozařování přeruší. Nezbytný pro IMRT techniku (Binarová, 2010, s. 32-33). Radioterapie s modulovanou intenzitou může probíhat ve dvou časových režimech. První z nich je technika mnoha statických polí neboli Step and Shoot, každé pole je rozděleno na jednotlivé segmenty,

MLC lamely jsou v pohybu mezi jednotlivými těmito segmenty, ozařování se přerušuje a MLC vytváří dané pole, po jeho vytváření ozařování pokračuje. Druhou technikou je Sliding Windows neboli kontinuální režim, tvarování požadovaného pole probíhá kontinuálně v průběhu ozáření, synchronizace je dána příslušným softwarem (Binarová, 2010, s. 78-83).

Realizace ozáření

Zaměřovací systémy přístrojů zabezpečují správné a identické uložení pacienta před každým ozářením. Pacienta lze nastavit do ozařovací polohy dvěma způsoby. Metodou vzdálenosti zdroje záření k povrchu pacienta tzv. SSD nebo metodou vzdálenosti zdroje a izocentra tzv. SAD. Při nastavování pacienta SAD je využito pozičních laserů ve třech rovinách, které se promítají do pozičních značek na fixační masce. Metodou SSD se nastavení orientuje pomocí světleného pointeru, který promítá na ozařovaný povrch číselnou stupnici a při správné číselné hodnotě dojde k protnutí pozičních laserů v jednom bodě na povrchu masky. Po nastavení pacienta do takto určené pozice proběhne ozáření zvolenou radioterapeutickou technikou (Binarová, 2010, s. 44-45).

3 Ozařovací techniky nádorů hlavy a krku

Volba ozařovacích technik závisí na tvaru, velikosti a lokalizaci cílových objemů. U časných nádorů se ozařuje většinou technikou dvou protilehlých nebo konvergentních polí, v případě pokročilých nádorů při použití těchto technik nastává z důvodu elektivního ozáření uzlin obtížná situace volby mezi dodržením tolerančních dávek míchy a poddáváním cílového objemu (Kubeš a Cvek, 2008, s. 79-81). Moderní ozařovací techniky se snaží o co největší snížení toxicity léčby a tím i zlepšení klinických výsledků (Vošmik a kol., 2012, s. 247-251).

3.1 Ozařovací techniky minulosti

Konvenční ozařovací techniky

Nejvíce využívaných technik při ozařování nádorů hlavy a krku je ozařování jedním přímým, nebo dvěma protilehlými poli. Při ozařování dvěma poli je možno využít nestejného zatížení dávkou v těchto polích a zvýšit tím léčebný efekt a to tak, že v poli blíže ložisku se zvýší dávka dvojnásobně až trojnásobně oproti protilehlému. Další technikou, která má své uplatnění je metoda ozařování pomocí klínových polí, při níž je využito klínových filtrů, zejména u rakoviny čelistní dutiny a hrtanu (Zámečník, 1990, s. 114-147).

Rentgenová terapie

V 50. letech minulého století byla rentgenová terapie nerozšířenější a nejdostupnější prostředek v léčbě zhoubných novotvarů. Rentgenová terapie se rozděluje na povrchovou, polohloubkovou a hloubkovou. Povrchovou metodou jsou ozařována ložiska do hloubky několika mm až 2 cm, polohloubkovou do 5 cm a hloubkovou ložiska uložená hlouběji než 5 cm. Hloubková terapie byla plně využívána před příchodem kobaltových ozařovačů a lineárních urychlovačů. I přes dosažení potřebné dávky do ložiska například metodou klínových polí docházelo k velkému poškození okolních zdravých struktur. Dnes se využívá v léčbě kožních nádorů a pro nenádorovou terapii (Zámečník, 1990, s. 190-214).

Radioterapie kobaltovým ozařovačem

Zdrojem záření kobaltového ozařovače je radioaktivní kobalt ^{60}Co , který emituje gama záření s poločasem rozpadu 5,26 let. Kobalt je ve formě na sebe naskládaných penízků nebo drobných 1,1 mm válečků, neprodyšně uzavřen v pouzdru z nerezavějící oceli. Kobalt je uložen v hlavici ozařovače, která má tvar koule, je vyrobena z absorpčního materiálu

např. wolframu a má zeslabující a krycí funkci. Zdroj je mechanismy uveden z klidu do pracovní polohy a zpátky. Při převodu do pracovní pozice se otevře clona nebo uzávěr, která vymezení užitečný svazek záření v daném směru. Kobaltových ozařovačů se začalo využívat ve 20. století a v 50. letech se staly součástí radioterapeutických pracovišť. Ozařovače jsou zdrojem pro megavoltovou terapii, která má oproti rentgenové terapii několik specifíků a to zejména nízkou povrchovou dávkou, čímž je dána větší tolerance kůže, dále větší procentuální hloubkovou dávkou, hloubková dávka je závislá zejména na energii záření než na velikosti pole a také se stejně absorbuje v měkkých tkáních i kostech. V oblasti hlavy a krku se využívaly malé kobaltové ozařovače, jimiž se ozařovalo ze vzdálenosti do 20 cm, indikací byla povrchová a polohloubková terapie v místech blízkého styku povrchu s kostí. Vývojem technologií se v těchto indikacích již využívá elektronová terapie (Zámečník 1990, s. 216-248).

Elektronová terapie

Elektrony jsou záporně nabitě částice, které lze využít k léčbě zářeními přímo anebo formou brzdného vysokoenergetického záření, to vzniká po dopadu urychlených elektronů na wolframový terč, jenž je umístěn na konci urychlovací trubice v urychlovači. Přístroje umožňující toto urychlení jsou lineární akcelerátory, betatrony nebo mikrotrony. Lineární akcelerátory se stojatou vlnou a nosnou vlnou, jejichž vysokofrekvenčním zdrojem je magnetron nebo klystron se dělí pro radioterapeutickou praxi na malé a velké. Urychlovače mají oproti kobaltovým ozařovačům několik výhod, vymezují ostrý svazek záření bez polostínu, mají vyšší dávkový příkon, umožňují vytvářet variabilně velké elektronové svazky s různými energiemi a tvorbu fotonových svazků vyšších energií. Elektronová terapie je při energiích do 20 MeV využívána pro povrchovou a polohloubkovou terapii a v hodnotách 35-45 MeV pro hloubkovou terapii. Elektronová terapie je indikována zejména při ozařování rozsáhlých povrchových ploch nebo ložisek v neveliké hloubce, které lze ozářit jen jedním přímým polem v místech, kde se pod ozařovaným objemem nachází kritické orgány. V oblasti hlavy a krku při ozařování regionálních uzlin na krku, především paravertebrálního řetězce. Pro svou jednoduchost, přesnost v zaměření a nízkou integrální dávku se indikuje také při ozařování nádorů rtu a tvářové sliznice. Elektronovou terapii lze kombinovat také s fotonovou terapií. Ložiska, která byla ozářena megavoltovou fotonovou terapií, se dosytí elektrony nebo naopak. Této kombinace se nejvíce využívá při ozařování nádorů hlavy a krku (Zámečník, 1990, s. 248-271).

3.2 Moderní ozařovací techniky

Konformní techniky ozáření

Trojrozměrná konformní radioterapie se stala standardem v kurativní léčbě nádorů hlavy a krku. Principem této metody je rekonstrukce a vymezení ozařovaného objemu v trojrozměrném obrazu na základě dat získaných z CT. Způsoby zakreslování cílových objemů se liší podle využívaných ozařovacích technik, pokud pracoviště používá techniky dvou laterálních polí a jednoho přímého pole pro nadkličkovou oblast, konturuje se jako jediný kritický orgán mícha, při použití více polí lze modifikovat distribuci dávky z pohledu šetření kritických orgánů a dávky v cílových objemech. Proto je doporučena i konturace mozkového kmene, očí, optických nervů, chiasma opticum a dalších (Kubeš a Cvek, 2008, s. 79-81). Konformní techniky ozařování využívají přesného vymezení svazku pomocí individuálně konstruovaných vykrývacích bloků zhotovených na základě CT plánování pro jedno ozařovací pole, což vyžaduje manuální výměnu mezi jednotlivými ozařovacími poli. Moderní alternativou jsou mnoholisté kolimátory (Šeneklová a Šimíček, 2005, s. 33).

IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy)

Radioterapie s modulovanou intenzitou má velké zastoupení v ozařování nádorů hlavy a krku. Do běžné klinické praxe vstoupila koncem 90. let minulého století. Oproti 3D-CRT umožní dosáhnout optimálnější distribuce dávky v cílovém objemu, zejména v oblastech konkavit při současném šetření okolních tkání a rizikových orgánů. V oblasti hlavy a krku zejména mícha, mozkový kmen, optické nervy (Vošmik, 2008, s. 82-84). Optimální distribuce dávky záření je dána rozložením intenzity záření v jednotlivých svazcích. K zajištění nejvhodnějšího rozložení aktivit se využívá tzv. inverzní plánování. Plánování se provádí pomocí plánovacího softwaru, do kterého se zadávají požadované dávky pro jednotlivé cílové objemy a rizikové struktury (Vošmik a kol., 2012, s. 247-251). Na základě těchto informací software navrhne distribuci intenzity záření v jednotlivých svazcích, tento návrh je optimalizován do té doby, než prostorové rozložení dávky vyhovuje požadavkům lékaře. Po nalezení vhodného řešení se intenzity jednotlivých paprsků převádí do pohybů mnoholistého kolimátoru. Při technikách IMRT je důležitá kontrola distribuce dávky do cílového objemu. Pacienti s nádory v oblasti hlavy a krku často ubývají na váze, což může zapříčinit změnu lokalizace cílového objemu i rizikových struktur. V rámci optimalizace se provádí kontrolní CT, které se porovnává s plánovacím CT většinou po 19 až 21 frakcích

(Binarová, 2010, s. 78-83). Užití IMRT techniky v oblasti hlavy a krku přineslo snížení akutních i pozdních nežádoucích účinků záření bez snížení jejího efektu na nádor. Zejména šetřením příušních slinných žláz se významně snižuje riziko pozdní xerostomie, také šetřením faryngozofageální oblasti přináší snížení rizika pozdní dysfagie (Burkoň, 2012, s. 793-799).

IGRT(Image Guided Radiotherapy)

Radioterapie řízená obrazem je úzce spjata s technikou IMRT, prostřednictvím IGRT je zajištěna kontrola možných nepřesností, chyb v nastavení, pohyby pacienta a orgánů. V oblasti hlavy a krku může dojít k špatnému uložení pacienta z důvodu úbytku na váze a následnému nedostatečnému přilnutí fixační masky. Aby bylo možné správné uložení všech těchto modalit kontrolovat technikou IGRT je zapotřebí zdokonalení konstrukce lineárních urychlovačů (Vybíralová a Feltl, 2009, s. 303-307). Lineární urychlovače jsou obohaceny o radiodiagnostický zobrazovací systém, prostřednictvím kterého je kontrolována pozice pacienta nebo cílové tkáně před vlastním ozářením nebo v průběhu radioterapie (viz příloha 4, obr. 7), (Binarová, 2010, s. 84-88). Nejvíce využívanou technikou IGRT je cone – beam CT, součástí systému je rentgenka a protilehlý detektor. Během jediné rotace kolem pacienta je pořízena série snímků. Pomocí rekonstrukčního algoritmu se získá 3D obraz oblasti, která byla snímána. Tato rekonstrukce slouží k rozlišení anatomických struktur a dále k porovnání s referenčním snímkem z CT simulátoru. Na základě tohoto porovnání se vyhodnotí velikost a směr odchylek, a to buď manuálně personálem, nebo automaticky speciálním softwarem (Vybíralová a Feltl, 2009, s. 303-307). Alternativou cone – beam CT je kontrola pomocí statického rentgenového snímku. IGRT se provádí buďto v režimu online nebo offline. On-line se provádí, pokud je očekávaný posun sledovaných struktur předpokládaný a menší, oprava poté zahrnuje pouze modifikaci svazku MLC nebo pohyby stolu a následně se pokračuje v ozáření. Off-line je způsob převedení zjištěných změn v anatomii pacienta, provedení korekcí a vytvoření nového ozařovacího plánu, ten zahrnuje úpravy polohy, změny tvarovacích clon, jednotlivých polí i jejich zatížení (Binarová, 2010, s. 84-88). Nádory hlavy a krku byly jednou z prvních diagnóz, u nichž se tato technika začala využívat a to hlavně z důvodu vysokých dávek aplikovaných do cílového objemu a blízkosti velkého množství rizikových struktur (Vybíralová a Feltl, 2009, s. 303-307).

Stereotaktické ozařování

Principem stereotaktického ozáření je dodání vysoké dávky s co největší přesností do malého cílového objemu, se zaručením vysokého poklesu dávky v okolních strukturách.

Z hlediska času se dělí stereotaxe na radiochirurgii a radioterapii. Radiochirurgie je aplikace vysoké dávky pouze jedenkrát do nádorového ložiska, oproti tomu radioterapie je aplikace dávky v několika frakcích. Stereotaktická radioterapie má své kořeny již v 50. letech 20. století. S postupným vývojem techniky se zdokonalily přístroje pro stereotaxi. Gama nůž byl prvním konstruovaným stereotaktickým přístrojem, zdrojem záření je Cobalt, nevýhodou je ozáření otevřeným zářičem, což sebou nese výměnu zdroje a větší zátěž. Kromě gama nože přinesl technický rozvoj CyberKnife a stereotaktický lineární urychlovač. CyberKnife je lineární urychlovač speciálně uzpůsobený pro stereotaxi, zdrojem záření jsou uměle vyrobené fotony. Stereotaktický lineární urychlovač se liší od běžného urychlovače tím, že má v hlavici uložen: tzv. micro – mnoholistý kolimátor, který slouží k přesnému vytvarování cílového objemu. V oblasti hlavy a krku je tato metoda ozařování využívána zejména k reiradiaci a to v případech kdy je nádor ještě ovlivnitelný, ale zatížení kritických orgánů předchozí radioterapií je již pro konvenční reiradiaci nadmíru velké. U lokálně recidivujících nádorů má paliativní záměr. Léčebná odpověď je okolo 80%, tolerance léčby je velice dobrá a střední doba přežití se pohybuje okolo 1 až 1,5 roku (Feltl a Skácelíková, 2013, s. 290-294).

Radiochemoterapie

Léčebná metoda mající své místo v ozařování nádorů hlavy a krku, zejména v konkomitantním podání těchto dvou modalit. V klinické praxi již během 70. let 20. století. Z důvodu rizika závažných reakcí na léčbu, způsobených nedokonalostí cytostatik bylo širší využití této metody až koncem 80. let a to zásluhou zavedení méně toxických cytostatik s radiosenzibilizačním účinkem. U nádorů hlavy a krku současné podání cytostatik s aplikací ionizujícího záření dosahuje často kurativního výsledku bez nutnosti chirurgického zákroku. Většinou je indikováno u lokoregionálně pokročilých nádorů, efektivita léčby závisí na celkovém stavu pacienta, přístupu nemocného k léčbě, interkurentních nemocech a také na volbě preparátu, dávky záření a postupu terapie (Šlampa a kol., 2005, s. 17). Nejčastěji užívaným preparátem jsou deriváty platiny, 5-fluorouracil, Mitomycin C a taxany. Cisplatina a karboplatina blokuje opravu poruch NK vzniklých ionizujícím zářením v nádorových buňkách, hlavním účinkem 5-fluorouracilu je synchronizace buněk nádoru, paclitaxel blokuje stabilizaci mikrotubulů dělicí vřeténka, je to inhibitor mitózy, předpokladem je zvýšení radiosenzitivity buněk v G2-M fázi jejich synchronizací. Kromě konkomitantní aplikace radiochemoterapie je také využíváno indukční chemoterapie. Smyslem indukční chemoterapie je podání chemoterapie v několika etapách u doposud

neléčených pacientů, následně se zhodnotí efekt léčby a pacient je předán k chirurgickému zákroku nebo k radioterapii. Na celé této strategii se podílí multidisciplinární tým. Studie prokázaly, že podaná chemoterapie vede ke značné regresi pokročilých inoperabilních nádorů hlavy a krku, zejména se používá u nádorů hypofaryngu (Burkoň, 2008, s. 85-87). Vyšší efektivita u indukční chemoterapie je zaznamenána při podání trojkombinace cytostatik: cisplatina + 5-fluorouracil + taxany (Pála, 2012, s. 257-259). Konkomitantní radiochemoterapie dosahuje vyššího procenta pětiletého přežití, na rozdíl od aplikace jednotlivých modalit zvlášť. Při konkomitantním podání je vyšší riziko vzniku akutních nežádoucích účinků léčby, z důvodu vyšší toxicity oproti podání samostatné radioterapie a chemoterapie (Soumarová a Horová, 2005, s. 95-102).

3.3 Brachyradioterapie nádorů hlavy a krku

Brachyterapie neboli vnitřní ozáření umožňuje aplikaci vysoké dávky záření přímo do nádorového ložiska se zajištěním maximálního šetření okolních zdravých tkání. Limitace provedení brachyterapie spočívá ve velikosti cílového objemu a v technické dostupnosti určitých lokalit (Feltl, 2008, s. 331-335). V oblasti hlavy a krku je nejvíce využívána intersticiální brachyterapie a to samostatně nebo v kombinaci s chirurgickou léčbou či teleterapií (Soumarová, 2007, s. 11-12). Plánování brachyterapie spočívá zejména v organizaci, umístění a stanovení počtu aplikátorů na základě velikosti nádoru, jeho uložení a blízkosti rizikových orgánů. Strategie rozmístění je důležitá z hlediska homogenity dávky záření (Petera, 2012, s. 252-255). Zdroje záření pro brachyterapii se v průběhu vývoje změnilo, zpočátku bylo hlavní využití radia ve formě tub a jehel, z důvodu radiační ochrany se radium začalo nahrazovat cesiem a jinými zářiči. V intersticiální brachyterapii je nejvíce využito iridium, výhodou je poměrně krátký poločas rozpadu oproti radia a také menší tloušťka olova potřebná ke stínění záření (Dobbs a kol., 1990, s. 28-35). Intersticiální technika je prováděna aplikací jehel do oblasti nádorového ložiska, jejichž umístění odpovídá předem daným pravidlům např. vzdálenost mezi jednotlivými jehlami apod. (Soumarová, 2007, s. 11-12). Před začátkem užívání iridia a zavedení afterloadingu se prováděla punktura radiových jehel, kdy z důvodu radiační zátěže byla nutná rychlost a přesnost, aby zdravotnický personál byl co nejkratší dobu vystaven záření (Zámečník, 1990, s. 280-316). Prostřednictvím aplikovaných jehel se provádí zavedení aplikátorů (plastikové trubičky) do cílového objemu, poté je aplikováno technikou afterloadingu záření s určitým dávkovým příkonem (Soumarová, 2007, s. 11-12). Aplikátory jsou většinou zaváděny

v celkové anestezii, po zavedení se provede kontrola lokalizace. Mohou se zhotovovat snímky ve dvou navzájem kolmých projekcích, většinou předozadní a bočný snímek, které jsou pořízeny na simulátoru nebo na pojízdném C rameni, dříve RTG snímky. Druhou metodou je kontrola pomocí CT řezů. Po nasnímání oblasti jsou snímky převedeny do plánovacího systému, lékař s fyzikem vyznačí cílový objem, rozmístění zářiče v aplikátorech, body pro definování dávky a referenční body pro stanovení dávky v kritických orgánech. Provede se rekonstrukce polohy uvedených bodů, lékař určí požadovanou dávku a stanoví limity pro kritické orgány, následně je proveden výpočet distribuce dávky a její optimalizace (Petera, 2012, s. 252-255). Brachyterapii lze použít v léčbě recidiv, kurativní i adjuvantní terapii. Důležitou výhodou oproti teleterapii je nepřítomnost xerostomie. Nejčastější indikací jsou nádory předních dvou třetin jazyka, u nichž je spolu s nádory rtů dosaženo nejlepších kosmetických a funkčních výsledků i vynikající lokální kontrola srovnatelná s chirurgickým zákrokem (Soumarová a Homola, 2009, s. 288-294). K brachyterapii jsou indikovány také nádory spodiny ústní menší než 3 cm a ve vzdálenosti větší než 5 mm od dolní čelisti, nádory bukální sliznice do 4 cm umístěné mimo gingivovaginální sulkus, pokud je jejich lokalizace v těsné blízkosti mandibuly nebo snad zasahující do kosti je zde riziko osteonekrózy a přednost má chirurgické řešení (Petera, 2012, s. 252-255).

4 Nežádoucí účinky radioterapie v oblasti hlavy a krku

Při radioterapii je nemožné se zcela vyhnout rozvoji změn ve zdravých okolních tkáních, které tvoří v různé míře součást cílových objemů. Z časového hlediska se dělí tyto nežádoucí účinky na akutní a chronickou toxicitu. Akutní vzniká v průběhu ozařování a maximálně do 3 měsíců po léčbě, nežádoucí účinky jsou reparabilní a dočasné, mohou však způsobit přerušování či ukončení léčby z důvodu jejich závažnosti. Při přerušování léčby na delší dobu než 7 dnů vede u pacientů s nádory hlavy a krku k významnému snížení místní kontroly nádoru a celkového přežití. Chronická toxicita se projeví od 3 měsíců do jednoho roku, nebo i více let po léčbě. Chronické změny jsou většinou neopravitelné, následně negativně ovlivňují kvalitu života. V oblasti hlavy a krku se nacházejí různé tkáňové struktury, kůže, sliznice, slinné žlázy a kosti (Hynková a Doležalová, 2008, s. 88-90). Závažnost vzniku orálních komplikací je vztahována k radiační jednotlivé i celkové dávce potřebné pro léčbu, která je založena na umístění a typu nádoru, zda radioterapie bude použita samostatně nebo v kombinaci s jinou modalitou léčby. U většiny pacientů s nádory hlavy a krku se aplikuje dávka 2 Gy na frakci 5 krát v týdnu až do dodání celkové dávky 64–70 Gy (Sciubba a Goldenberg, 2006, 175-183).

Mukozitida

Mukozitida vzniká jako následek poškození sliznic v souvislosti s náročnou onkologickou léčbou. Je definována jako zánětlivé a vředové onemocnění sliznice. V oblasti hlavy a krku postihuje nejvíce dutinu ústní (Hercová, 2009, s. 127-128). Mezi příznaky iradiační mukozitidy se řadí intenzivní bolest, která často způsobí nemožnost příjmu potravy dutinou ústní, dysfagie a odynofagie vedoucí k úbytku váhy a potíže s mluvením, také se objevuje zarudnutí a vředy. Možnost vzniku nekrózy a krvácení (Sciubba a Goldenberg, 2006, s. 175-183). Rozsah akutní mukozitidy je závislý na objemu a lokalizaci nádoru, a také na objemu ozářené sliznice. U pacientů, kteří jsou léčeni teleterapií standardní frakcionací se klinické projevy mukozitidy objevují okolo 2.– 4. týdne při dávce vyšší než 30 Gy, doba zhojení se pohybuje okolo 2-6 týdnů i později. Léčba brachyterapií zaznamenává symptomy mukozitidy za 7-10 dní s vrcholem kolem 2 týdnů. Alterované frakcionační režimy a chemoradioterapie zvyšují vznik, trvání a závažnost akutního zánětu sliznice. Z hlediska snížení a zamezení vzniku mukozitidy, je v radioterapii využíváno konformních technik ozařování, tyto techniky umožní přizpůsobení ozařovaného objemu

nepravidelnému objemu nádoru a tím dosáhnout šetření zdravých tkání. Zejména IMRT technika má schopnost omezit celkový objem sliznice a omezit dávku na slinné žlázy a hrtan (Hynková a kol., 2012, s. 26-30).

Xerostomie

Xerostomie patří mezi nejvýznamnější poradiační komplikace u nádorů hlavy a krku. Zářením vyvolané poškození slinných žláz mění objem, konzistenci a pH sekretovaných slin. Dochází k proměně sekretu, který se stává hustší a jeho pH již není neutrální, ale zvyšuje se procento acidity. Xerostomie má negativní dopad na kvalitu života. Pacienti pociťují ústní nepohodlí nebo bolest, je zde zvýšené riziko zubního kazu nebo ústní infekce, mají obtíže s mluvením, žvýkáním a polykáním. V konečném důsledku tyto potíže mohou vést k úbytku váhy. Stimulované sliny vyrábí z 50–60 % příušní žláza, 20–30 % submandibulární žláza a 2–5 % sublingvální žlázy (Dirix a Nuyts, 2010, s. 85-91). Při ozařování jedním nebo dvěma poli konvenční technikou, může dojít k poklesu slinných průtoků o 50–80 %, pokud byly při ozařování součástí ozařovaného pole i hlavní slinné žlázy výskyt xerostomie se pohybuje mezi 94–100 % (Sciubba a Goldenberg, 2006, s. 175-183). Konformní techniky radioterapie, zejména technika IMRT, umožňují částečně ušetřit alespoň jednu příušní žlázu. Vysoká dávka záření je podávána pouze do malé části příušní žlázy, která je nejbližší k cílovému objemu. Zbytek žlázy dostane velice nízkou nebo žádnou dávku a slinné funkce jsou tedy částečně zachovány. Toto šetření se ukázalo jako dostačující při zábraně vzniku trvalé xerostomie. IMRT technika se ukázala účinnou i v zábraně poškození submandibulární žlázy (Dirix a Nuyts, 2010, s. 85-91). Ovlivnění výskytu a závažnosti xerostomie je nejen záležitostí zvolené ozařovací techniky, ale také předradiační péče o dutinu ústní. Zhodnocení stavu je ideální provádět 2 až 3 týdny před zahájením radioterapie týmem dentálních odborníků v oblasti orální onkologie. Součástí je provést potřebné zubní a ústní intervence, zhodnocení stavu ústní hygieny, stavu dásní a výskytu zubního kazu (Sciubba a Goldenberg, 2006, s. 175-183).

Dysfagie

Dysfagie neboli potíže s polykáním je dalším nežádoucím účinkem radioterapie v oblasti hlavy a krku. Podílí se na zhoršení kvality života a může vést až k závažné komplikaci, aspirační pneumonii. Riziko vzniku se v posledních letech zvyšuje v závislosti s užitím alterovaných frakcionačních režimů a konkomitantní chemoradioterapie. Při konkomitantní chemoradioterapii se vyskytuje jak časná tak i pozdní dysfagie,

kdy závislost výskytu není přímo spjata s užitím preparátu nebo režimu. Omezením dávky záření na faryngeální svaly a hrtan se předpokládá snížený výskyt pozdní dysfagie. Limitace dávky na tyto struktury smí být pouze do takové míry, aby byla zachována žádoucí dávka v cílových objemech (Dirix a Nuyts, 2010, s. 85-91).

Trismus

Nežádoucí následek radioterapie, dochází k postupné nemožnosti otevřít ústa. Záření má za následek kontrakce a fibrózy žvýkacích svalů, může také dojít k degenerativním změnám čelistního kloubu doprovázené bolestmi a zánětem. Tyto změny se začínají vytvářet v průběhu 9. týdnů po ukončení léčby, postupně dochází k redukci otevření úst. Jejich neřešení může vést až k trvalým následkům. Prevence je možná zvolením vhodných ozařovacích polí s vymezením svazku mimo žvýkací svaly a temporomandibulární kloub (Sciubba a Goldenberg, 2006, s. 175-183).

Osteoradionekróza

Patří mezi pozdní nežádoucí účinky radioterapie, manifestace probíhá v intervalu 6-24 měsíců po léčbě, pokud je však v krátké době po radioterapii provedena např. extrakce zubů, může se osteoradionekróza objevit dříve. Jedná se o hypocelulární a hypovaskulární kostěný defekt s dominujícím erytémem sliznice s ulcerací a nekrózou kosti (Hodan a kol., 2009, s. 62-65). Častěji postihuje dolní čelist než horní a to v poměru 24:1, důvodem je rozdílné cévní zásobení. Zvýšené riziko výskytu osteoradionekrózy je při ozařování celkovou dávkou vyšší než 60 Gy. Brachyterapie, konkomitantní chemoradioterapie a hypofrakcionace rovněž zvyšují nebezpečí vzniku nekrózy. Mezi další rizikové faktory se řadí také velikost a umístění nádoru a v neposlední řadě celkový stav dutiny ústní a hygiena (Hodan a kol. 2010, s. 338-342). Preventivní opatření mohou razantně snížit výskyt osteoradionekrózy na cca 2 %. Součástí těchto opatření je stomatologické vyšetření včetně rentgenového snímku s pečlivým ošetřením chrupu, po tomto ošetření je možné započít radioterapii, a to za 7 až 10 dnů. Radioterapii předchází pečlivé plánování, se stanovením dávek na základě radiobiologických poznatků a volbou vhodné ozařovací techniky (Hodan a kol., 2009, s. 62-65).

Závěr

První cíl byl zaměřen na problematiku nádorů hlavy a krku. Na základě dohledaných poznatků bylo zjištěno, že nejčastějším nádorem hlavy a krku je spinocelulární karcinom. (Mechl a Brančíková, 2012, s. 777-786). Faktory podmiňující vznik nádorů jsou zejména z vnějšího prostředí, největší vliv má kouření a kombinace kouření s alkoholem, dále infekce viry, sociální prostředí, ale také genetika, pohlaví a věk (Klozar a Betka, 2002, s. 985-987). Klozar uvádí, že typickým pacientem je muž ve věku 50-ti let, kuřák, alkoholik, rozvedený nebo svobodný a nezaměstnaný (Klozar, 2012, s. 26-27). Časně klinické příznaky jsou podobné zánětu a pacienti bagatelizovány, což je důvodem stanovení diagnózy v pozdních stádiích (Urbanová, 2010, s. 3-5). Podle dohledaných graficky zpracovaných analýz SVOD, bylo možné uvést zastoupení klinických stádií onemocnění, věk nejčastějšího výskytu nádorů, umístění České republiky vzhledem k ostatním státům a variabilitu v incidenci a mortalitě u nádorů od roku 1977–2012. Incidence se zvyšuje u všech typů zhoubných novotvarů kromě nádorů hrtanu, kde dochází k mírnému poklesu. Pokles mortality nastal u tumorů dutiny ústní, nasofaryngu a hrtanu, ale naopak došlo ke zvýšení mortality u nádorů orofaryngu a hypofaryngu (Dušek a kol., 2007).

Druhým stanoveným cílem bylo uvést rozdíly v plánování radioterapie související s technickým rozvojem. Prostřednictvím dohledaných poznatků bylo zjištěno, že na plánování celkové léčby nádorů hlavy a krku se podílí multidisciplinární tým specialistů. Je důležité stanovit rozsah nádoru, určit okolní rizikové struktury, zhodnotit zdravotní stav pacienta a riziko pro pacienta (Mechl, Smilek a Červená, 2008, s. 47- 48; Mechl a kol., 2012, s. 777). V plánování samotné radioterapie došlo k několika změnám vlivem technického zdokonalování. Původně bylo založeno na provádění skiagrafičkových snímků, kdy k přesnému stanovení rozměrů cílové oblasti bylo využíváno kontrastního rastru. Provedl se tomografičkový řez tělem v axiální rovině procházející nádorem. Obrys těla byl získán dostupnými metodami a přenesen na papír. Zakreslení rizikových orgánů a nádorového ložiska bylo provedeno na základě RTG vyšetření nebo atlasu průřezů lidského těla (Zámečník, 1990, s. 41-43). Technickým vývojem tomografie se v současnosti od tohoto plánování upustilo a je prováděno pomocí CT. Dalším vývojem došlo k možnosti fúze dat z CT s daty z MR nebo FDG – PET (Vošmik a kol., 2012, s. 247-251). Fúzí obrazů jednotlivých diagnostických metod dojde k vytvoření 3D plánu snímané oblasti, do které lze zakreslit cílové objemy, rizikové orgány a stanovit dávky (Burkoň, 2012, s. 793-799). V minulosti i dnes je potřeba

zajistit při plánování stabilní a reprodukovatelnou polohu pacienta pomocí fixačních pomůcek. U nádorů hlavy a krku se využívají individuálně zhotovené fixační masky. Princip použití se nezměnil, ale technologie výroby masky se zdokonalila. Došlo k zjednodušení zhotovení, v minulosti předcházela samotné výrobě masky otisk ze sádry a následná konstrukce masky např. z plexiskla (Zámečnick, 1990, s. 179-181). Nyní je proces mnohem jednodušší z pohledu personálu a příjemnější z hlediska komfortu pacientů. Otisky se již neprovádí a na pacientovu hlavu je přikládán nahřátý termoplastický materiál. Tvaruje se individuálně podle tvaru hlavy pacienta a při formování tuhne (Binarová, 2010, s. 36). V plánování není důležité jen vymezení cílového objemu, ale také stanovení dávky a času aplikace neboli frakcionace. Při ozařování nádorů oblasti hlavy a krku alterovanými režimy byla prokázána lepší lokální kontrola než u normofrakcionace (Kubeš a Dědečková, 2006, s. 1-8). Před samotným ozářením se provádí simulace na simulátoru. Konvenční RTG simulátor byl nahrazen CT simulátorem. Virtuální simulátor oproti konvenčnímu simulátoru má několik výhod, zejména možnost vizuální kontroly lokalizace vstupních i výstupních polí, volbu nastavení a zobrazení MLC kolimátoru, bloků atd. Další výhodou je možnost propojení s plánovacím systémem, což vede k urychlení plánování a nedochází k eventuelně možné neshodě uložení pacienta jako u konvenčního simulátoru. Nevýhodou oproti RTG simulátoru je nemožnost zobrazení orgánové dynamiky (Hlávka a kol., 2003, s. 17-20). Proběhly také změny ve vymezení ozařovaného pole ozařovačem, zpočátku byly konstruovány pouze tubusy a clony (Zámečnick, 1990, s. 172-176). Následně vykrývací bloky ve tvaru čtverce nebo obdelníku, které byly nahrazeny mnoholistým kolimátorem s pohyblivými lamelami zajišťující vyšší přizpůsobení svazku tvaru nádoru a vyšší ochranu rizikových orgánů (Binarová, 2010, s. 78-83).

Třetím cílem bylo pomocí dohledaných informací zjistit rozdíly v ozařovacích technikách současnosti a historie. Ozařovací technikou využívanou i v současnosti je ozařování ze dvou protilehlých polí (Zámečnick, 1990, s. 114-147). Zpočátku se v radikální léčbě nádorů hlavy a krku využívalo zejména rentgenové záření, dnes se využívá spíše pro nenádorovou terapii. Kobaltové ozařovače byly nahrazeny elektronovou terapií a využívají se spíše pro paliaci. Elektronového záření se využívá zejména při ozařování jedním přímým polem nebo v kombinaci s fotony. Indikací je ozařování regionálních uzlin paravertebrálního řetězce, nádory rtu a tvářové sliznice (Zámečnick 1990, s. 216-248). Dnešním zdrojem záření v radikální terapii jsou zejména lineární urychlovače. Se zdokonalením ozařovacích přístrojů

došlo k vývoji technik šetřících co nejvíce rizikové struktury. Nejvytíženější metodou je IMRT technika a dále s ní úzce související IGRT technika (Vošmik, 2008, s. 82-84; Vybíralová a Felzl, 2009, s. 303-307). Stereotaktické ozáření prodělalo vývoj od kobaltového zdroje k fotonům. Využívá se zejména k reiradiaci (Felzl a Skácelíková, 2013, s. 290-294). Radiochemoterapie se nejčastěji uplatňuje v konkomitantním podání, kdy dosahuje kurativních výsledků i bez chirurgie (Šlampa, 2005, s. 17). Brachyterapije je uplatňována technikou intersticiální brachyterapie, která se provádí aplikací jehel do nádorového objemu v celkové anestezii (Soumarová, 2007, s. 11-12). Po aplikaci byly dříve provedeny RTG snímky ve dvou na sebe kolmých projekcích pro zjištění uložení jehel, v současnosti snímky pomocí C ramena nebo CT. Indikována je u nádorů jazyka, rtu, tváře a spodiny dutiny ústní (Petera, 2012, s. 252-255; Soumarová, Homola, 2009, s. 288-294). Vývojem došlo ke změnám zdroje pro brachyterapii, radium bylo nahrazeno iridiem. Změnil se také princip aplikace záření, od manuálního zavádění zářiče s vysokou radiační zátěží pro personál k afterloadingu (Zámečník, 1990, s. 280-316).

Posledním cílem bylo zjistit, zda novější techniky zmírňují výskyt poradiačních reakcí v oblasti polykacího a dýchacího traktu. Bylo zjištěno, že závažnost orálních komplikací radioterapie úzce souvisí s frakcionací a také zda je kombinována s jinou léčebnou modalitou (Sciubba a Goldenberg, 2006, 175-183). Byl zaznamenán pokles vzniku mukozitidy při ozařování technikou IMRT, naproti tomu alterované frakcionační režimy a radiochemoterapie i přes svou účinnost v lokální kontrole, zvyšují výskyt mukozitidy, z důvodu vysoké toxicity (Hynková a kol., 2012, s. 26-30). IMRT technika se prokázala účinnou i při výskytu xerostomie, kterou díky možnosti chránění slinných žláz srazila na minimum oproti využití konvenčních technik, kdy se xerostomie pohybovala okolo 90% (Dirix a Nuyts, 2010, s. 85-91; Sciubba a Goldenberg, 2006, s. 175-183). Konkomitantní chemoradioterapie zvyšuje výskyt dysfagie a osteoradionekrózy dolní čelisti, na které se podílí také brachyterapie (Hodan a kol. 2010, s. 338-342; Hodan a kol., 2009, s. 62-65).

Referenční seznam

BINAROVÁ, Andrea, 2010. *Radioterapie*. 1. vyd. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě. 253 s. ISBN 978-80-7368-701-4.

BURKONĚ, Petr, 2012. Radioterapie nádorů hlavy a krku. *Postgraduální medicína*. [online] **14**(7), 793-799. [cit. 20.1.2015] ISSN: 1212-4184. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/radioterapie-nadoru-hlavy-a-krku-466763>

DOBBS, Jane a kol., 1992. *Praktické plánování radioterapie*. Praha: Anomal. 302 s. ISBN 80-900235-8-4; (OCoLC)39585289.

DIRIX, Piet a NUYTS, Sandra, 2010. Evidence- based organ- sparing radiotherapy in head and neck cancer. *The Lancet Oncology*. **11**(1), 85-92. ISSN 1470-2045.

DUŠEK, Ladislav, MUŽÍK, Jan, KUBÁSEK, Miroslav, KOPTÍKOVÁ, Jana, ŽALOUĐÍK, Jan, VYZULA, Rostislav. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 3.4.2015]. Dostupný z: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.

FELTL, David a SKÁCELÍKOVÁ, Eva, 2013. Stereotaktická radioterapie. *Postgraduální medicína*. [online] **15**(3), 290-294. [cit. 15.2.2015] ISSN 1212-4184. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/stereotakticka-radioterapie-469561>

HERCOVÁ, Kamila, 2009 Mukozitida dutiny ústní při radioterapii v oblasti hlavy a krku. *Onkologie*. [online] **3**(2), 127-128. [cit. 23.3.2015] ISSN 1802-4475. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-200902-0016.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3Dn%E1dory%20hlavy%20a%20krku%26sfrom%3D0%26spage%3D30>

HLÁVKA, Aleš a kol., 2003. Virtuální simulátor. *Radiační onkologie*. **3**(1), 17-20. ISSN 1213-1695.

HODAN, Radomír, MENDREKOVÁ, Maryla, GRUNA, Josef a CVEK, Jakub, 2009. Prevence osteonekrózy čelistí před onkologickou léčbou. *Onkologie*. [online] **3**(1), 62-65. [cit. 23.3.2015] ISSN 1802-4475. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/artkey/xon->

200901-

[0012.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3Dprevence%20osteoradionekr%F3zy%26sfrom%3D0%26spage%3D30](http://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-200802-0012.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3Dprevence%20osteoradionekr%F3zy%26sfrom%3D0%26spage%3D30)

HODAN, Radomír, CVEK, Jakub, GRUNA, Josef a DVOŘÁČKOVÁ, Jana, 2010. Osteonekrózy čelistí u onkologicky nemocných. *Remedia*. **20**(5), 338-342. ISSN 0862-8947.

HYNKOVÁ, Ludmila a DOLEŽELOVÁ, Hana, 2008. Nežádoucí účinky radioterapie a podpurná léčba u radioterapie nádorů hlavy a krku. *Onkologie*. [online] **2**(2), 88-90.[cit. 23.3.2015] ISSN 1802-4475. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-200802-0006.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3Dn%20E1dory%20hlavy%20a%20krku%26sfrom%3D0%26spage%3D30>

HYNKOVÁ, Ludmila, ŠLAMPA, Pavel, ČERVENÁ, Renata a kol., 2012. Mukozitida dutiny ústní u onkologických pacientů. *Remedia*. **22**(1), s. 26-30. ISSN 0862-8947.

KLOZAR, Jan a BETKA, Jan, 2002. Epidemiologie a rizikové faktory nádorů hlavy a krku: Hlavní téma: Onkologie v otorinolaryngologii. *Postgraduální medicína*. [online] **4**(9), 985-987. [cit.1.4.2015] ISSN 1212-4184. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/epidemiologie-a-rizikove-factory-nadoru-hlavy-a-krku-150736>

KLOZAR, Jan, 2012. Epidemiologie nádorů horních cest dýchacích a polykacích. *Lékařské listy*. [online] **2012**(11), 26-27.[cit.1.4.2015] ISSN 0044-1996. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/epidemiologie-nadoru-hornich-cest-dychacich-a-polykacich-468323>

KUBEŠ, Jiří a CVEK, Jakub, 2008. Konformní radioterapie v léčbě nádorů hlavy a krku. *Onkologie*. [online] **2**(2), 79-81.[cit. 20.1.2015] ISSN 1802-4475. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-200802-0003.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3Dn%20E1dory%20hlavy%20a%20krku%26sfrom%3D0%26spage%3D30>

KUBEŠ, Jiří a DĚDEČKOVÁ, Kateřina, 2006. Alternativní frakcionační režimy v radioterapii - proč a kdy je využívat?. *Radiační onkologie*. **6**(1), 1-8. ISSN 1213-1695.

MECHL, Zdeněk, BRANČÍKOVÁ, Dagmar, MECHL, Marek a BURKONĚ, Petr, 2012. Nádory hlavy a krku. *Postgraduální medicína*. [online] **14**(7), 777. [cit.28.1.2015] ISSN

1212-4184. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/nadory-hlavy-a-krku-466759>

MECHL, Zdeněk a BRANČÍKOVÁ, Dagmar, 2012. Nádory hlavy a krku - pohled onkologa. *Postgraduální medicína*. [online] **14**(7), 777-786. [cit.1.4.2015] ISSN: 1212-4184. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/nadory-hlavy-a-krku-pohled-onkologa-466760>

MECHL, Zdeněk, SMILEK, Pavel a ČERVENÁ, Renata, 2008. Současné strategie léčby karcinomů ORL oblasti. *Klinická onkologie*. **21**(2), 45-52. ISSN 0862-495X.

PÁLA, Miloslav, 2012. Současná úloha chemoterapie a cílené biologické léčby v kurativní a paliativní léčbě spinocelulárního karcinomu hlavy a krku. *Onkologie*. [online] **6**(5), 257-259. [cit.15.2.2015] ISSN 1802-4475. Dostupné z: http://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-201205-0006_Soucasna_uloha_chemoterapie_a_cilene_biologicke_lecby_v_kurativni_a_paliativni_lecbe_spinocelularniho_karcinomu.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3Dn%Edory%20hlavy%20a%20krku%26sfrom%3D0%26spage%3D30

PETERA, Jiří, 2012. Nádory hlavy a krku – slovo úvodem. *Onkologie*. [online] **6**(5), 240. [1.4.2015] ISSN 1802-4475. Dostupné z: http://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-201205-0002_Nadory_hlavy_a_krku_8211_slovo_uvodem.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3Dn%Edory%20hlavy%20a%20krku%26sfrom%3D0%26spage%3D30

PETERA, Jiří, 2012. Brachyterapie nádorů ORL oblasti. *Onkologie*. [online] **6**(5), 252-256. [cit. 20.1.2015] ISSN 1802-4475. Dostupné z: http://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-201205-0005_Brachyterapie_nadoru_ORL_oblasti.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3Dn%Edory%20hlavy%20a%20krku%26sfrom%3D30%26spage%3D30

SCIUBBA, James, J a GOLDENBERG, David, 2006. Oral complications of radiotherapy. *The Lancet Oncology*. **7**(2), s. 175-183. ISSN 1470-2045.

SOUMAROVÁ, Renata, 2007. Brachyterapie v léčbě nádorů hlavy a krku. *Onkologická péče*. **11**(4), 11-12. ISSN 1214-5602.

SOUMAROVÁ, Renata a HOMOLA, Luboš, 2009. Nové indikace a techniky brachyterapie. *Postgraduální medicína*. [online] **11**(3), 288-294. [cit. 20.1.2015] ISSN 1212-4184. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/nove-indikace-a-techniky-brachyterapie-414586>

SOUMAROVÁ, Renata a HOROVÁ, Hana, c2005. Chemoradioterapie nádorů hlavy a krku. In: ŠLAMPA, Pavel a kol. *Chemoradioterapie solidních nádorů*. 1. vyd. Praha: Galén. s. 95-102. ISBN 80-7262-276-5.

ŠENEKLOVÁ, Zuzana a ŠIMÍČEK, Jiří, c2005. Konformní radioterapie. In: ŠLAMPA, Pavel a kol. *Chemoradioterapie solidních nádorů*. 1. vyd. Praha: Galén. s. 33. ISBN 80-7262-276-5.

ŠLAMPA, Pavel a kol., c2005. Vzájemné působení konkomitantní chemoradioterapie. In: *Chemoradioterapie solidních nádorů*. 1. vyd. Praha: Galén. s. 17. ISBN 80-7262-276-5.

ŠLAMPA, Pavel a PETERA, Jiří, 2007. *Radiační onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén: Karolinum, 457 s. ISBN 978-80-7262-469-0; 978-80-246-1443-4.

URBANOVÁ, Markéta, 2010. Varovné příznaky v ORL oblasti - příznaky onkologických onemocnění. *Lékařské listy*. **59**(3), 3-5. ISSN 0044-1996.

VOŠMIK, Milan, 2008. Radioterapie s modulovanou intenzitou v léčbě karcinomů hlavy a krku. *Onkologie*. [online] **2**(2), 82-84. [cit. 20.1.2015] ISSN 1802-4475. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-200802-0004.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3Dn%E1dory%20hlavy%20a%20krku%26sfrom%3D0%26spage%3D30>

VOŠMIK, Milan, HODEK, Miroslav, SIRÁK, Igor, a kol., 2012. Moderní technologie v radioterapii nádorů hlavy a krku. *Onkologie*. [online] **6**(5), 247-251. [cit. 28.1.2015] ISSN 1802-4475. Dostupné z: http://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-201205-0004_Moderni_technologie_v_radioterapii_nadoru_hlavy_a_krku.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3Dn%E1dory%20hlavy%20a%20krku%26sfrom%3D0%26spage%3D30

VYBÍRALOVÁ, Martina a FELTL, David, 2009. Radioterapie řízená obrazem. *Postgraduální medicína*. [online] **11**(3), 303-307. [cit. 28.1.2015] ISSN 1212-4184. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/radioterapie-rizena-obrazem-414588>

ZÁMEČNÍK, Jiří, 1990. *Radioterapie: učebnice pro střední zdravotnické školy*. 2. vyd.
Praha: Avicenum. 476 s. ISBN: 80-201-0051-2.

Seznam zkratek

3D	trojrozměrné zobrazení
3D – CRT	trojrozměrná konformní radioterapie
CHART	akcelerovaná hyperfrakcionace
CT	computer tomography / výpočetní tomografie
DNA	kyselina deoxyribonuklidová
FDG – PET	fluorodeoxyglukóza – pozitronová emisní tomografie
HPV	human papilomavirus/ lidský papilomavirus
IGRT	Imagine guided radiotherapy/ radioterapie řízená obrazem
IMRT	Intensity modulated radiotherapy/ radioterapie s modulovanou intenzitou
LPS	laserový poziční systém
MLC	multileaf colimator/ mnoholistý kolimátor
MR	magnetická rezonance
NK	nukleové kyseliny
OK	ohnisko – kůže
RTG	rentgen
SAD	vzdálenost zdroje záření a izocentra
SSD	vzdálenost zdroje záření k povrchu pacienta
TNM	tumor, nodes, metastazy/ klasifikace nádorů

Seznam příloh

Příloha 1: Epidemiologie nádorů hlavy a krku

Graf 1 Incidence a mortalita zhoubných nádorů dutiny ústní v čase

Graf 2 Incidence a mortalita nádorů nosohltanu v čase

Graf 3 Incidence a mortalita nádorů orofaryngu v čase

Graf 4 Incidence a mortalita nádorů hypofaryngu v čase

Graf 5 Incidence a mortality nádorů hrtanu v čase

Příloha 2: Fixační masky

Obrázek 1 Sádrový odlitek se zhotovenou plexisklovou maskou

Obrázek 2 Ověření polohy pacienta zafixovaného v podložce

Obrázek 3 Fixační maska zhotovená z termoplastického materiálu

Obrázek 4 Uložení pacienta v Headstepu

Příloha 3: Simulátory

Obrázek 5 Konvenční RTG simulátor

Obrázek 6 CT simulátor sloužící k virtuální simulaci

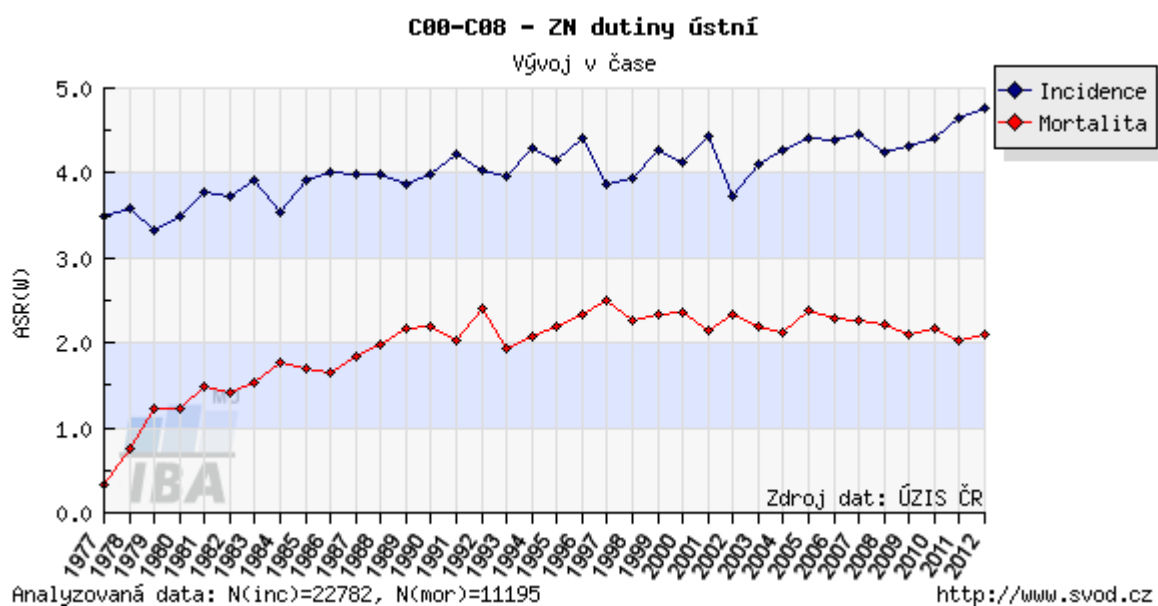
Příloha 4: Lineární urychlovač

Obrázek 7 Zdokonalený lineární urychlovač umožňující techniku IGRT

Přílohy

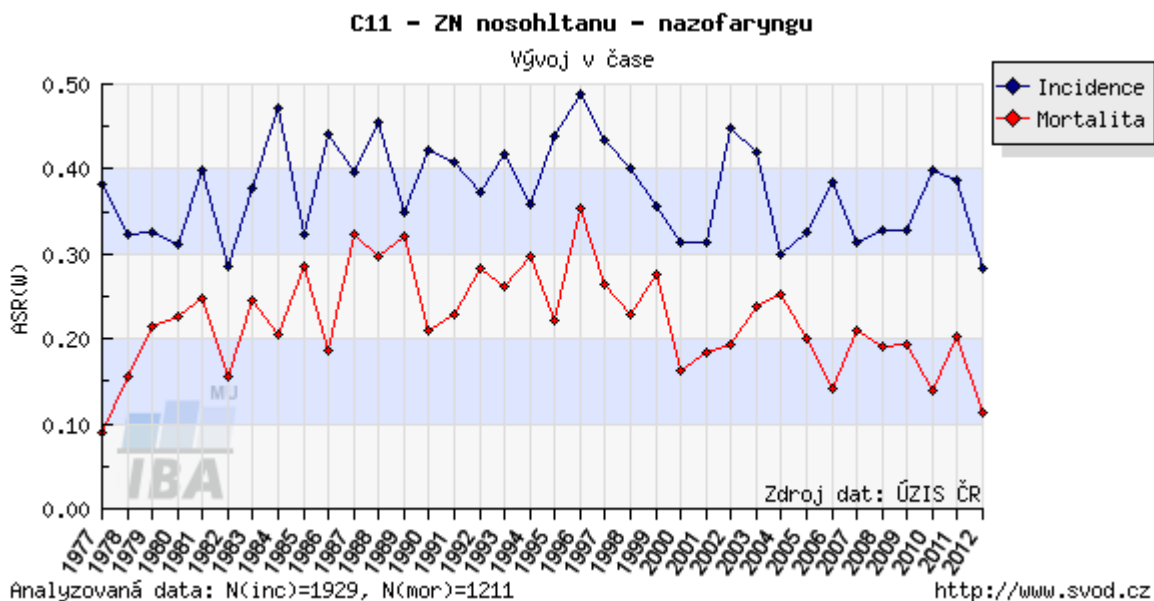
Příloha 1: Epidemiologie nádorů hlavy a krku

V grafech je uvedena hrubá incidence (počet nově vzniklých případů na 100 000 obyvatel) a hrubá mortalita (počet úmrtí na danou diagnózu na 100 000 obyvatel) pro dané nádorové onemocnění v celé populaci za časové období 1977–2012 (Dušek a kol., 2007).



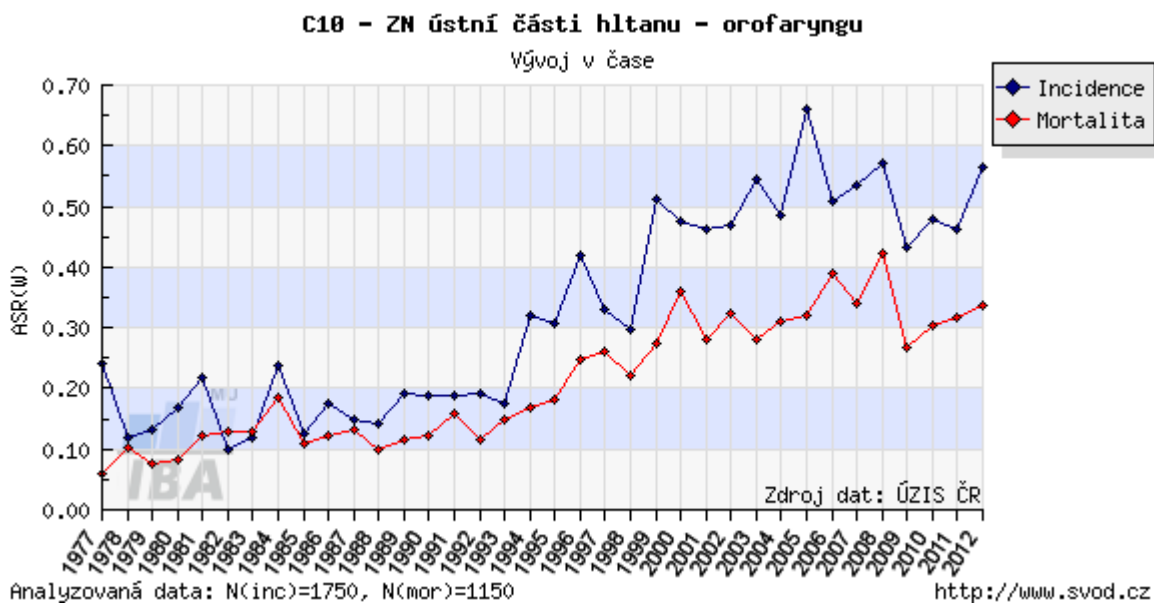
Graf 1 Incidence a mortalita zhoubných nádorů dutiny ústní v čase

Zdroj: (Dušek a kol., 2007)



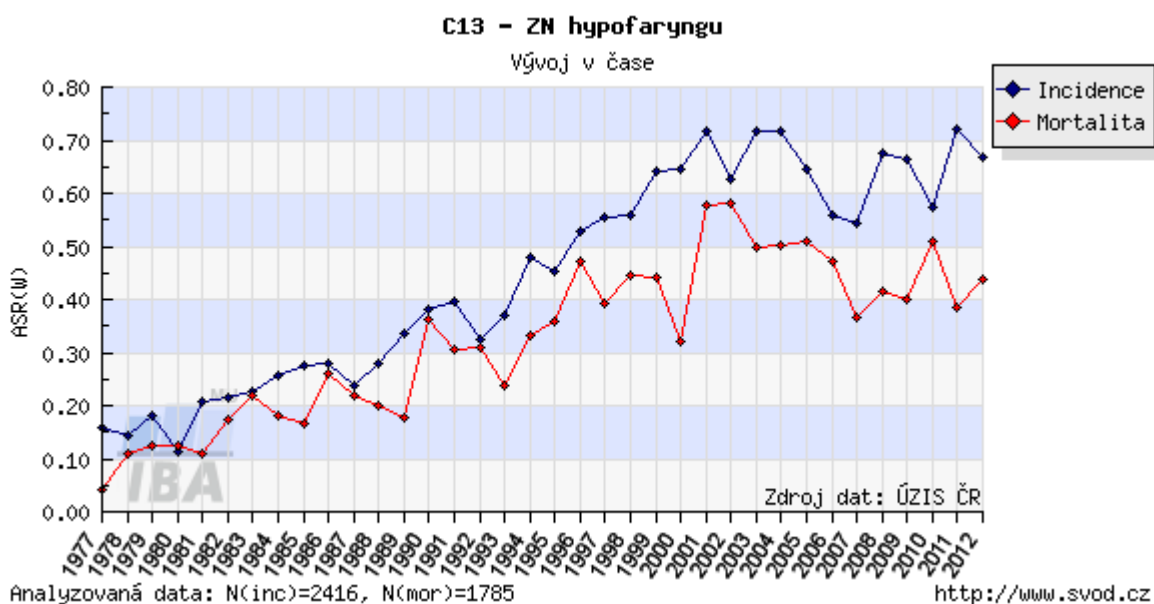
Graf 2 Incidence a mortalita nádorů nosohltanu v čase

Zdroj: (Dušek a kol., 2007)



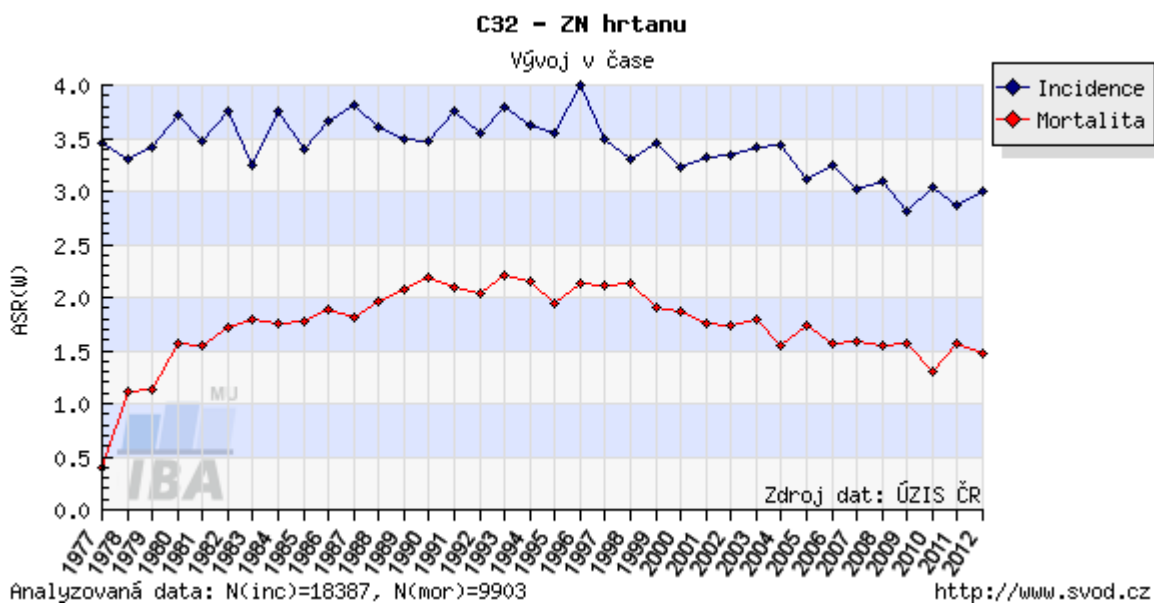
Graf 3 Incidence a mortalita nádorů orofaryngu v čase

Zdroj: (Dušek a kol., 2007)



Graf 4 Incidence a mortalita nádorů hypofaryngu v čase

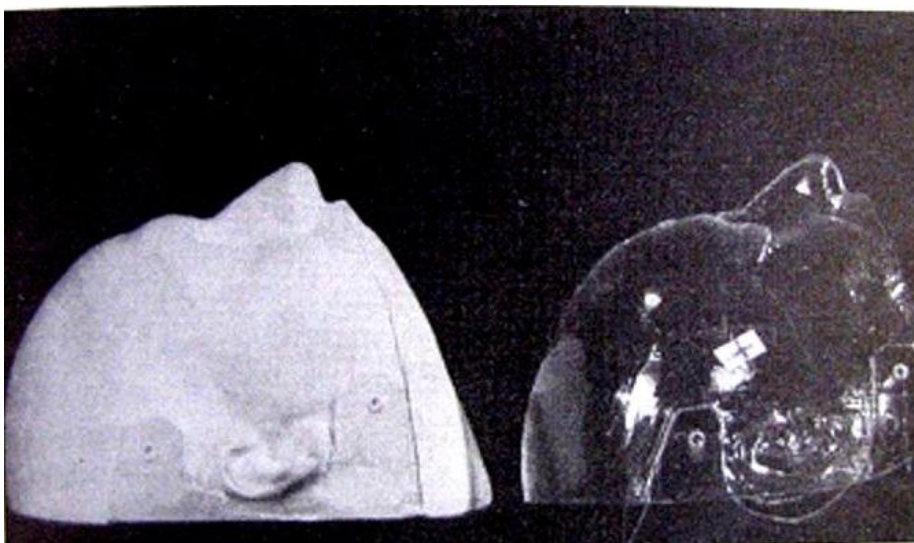
Zdroj: (Dušek a kol., 2007).



Graf 5 Incidence a mortality nádorů hrtanu v čase

Zdroj: (Dušek a kol. 2007)

Příloha 2: Fixační masky



Obrázek 1 Sádrový odlitek se zhotovenou plexisklovou maskou

Zdroj: (Dobbs a kol., 1992, s. 3)



Obrázek 2 Ověření polohy pacienta zafixovaného v podložce

Zdroj: (Dobbs a kol., 1992, s. 23)



Obrázek 3 Fixační maska zhotovená z termoplastického materiálu

Zdroj: (Binarová, 2010, s. 36)



Obrázek 4 Uložení pacienta v Headstepu

Zdroj: (Šlampa a kol., 2005, s. 86)

Příloha 3: Simulátory



Obrázek 5 Konvenční RTG simulátor

Zdroj: (Šlampa a kol., 2005, s. 53)



Obrázek 6 CT simulátor sloužící k virtuální simulaci

Zdroj: (Šlampa a kol., 2005, s. 53)

Příloha 4: Lineární urychlovač



Obrázek 7 Zdokonalený lineární urychlovač umožňující techniku IGRT

Zdroj: (Šlampa a kol., 2005, s. 55)