



Zdravotně
sociální fakulta
Faculty of Health
and Social Studies

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

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Zdravotně sociální fakulta
Katedra radiologie, toxikologie a ochrany obyvatelstva

Bakalářská práce

Výsledky radioterapie u nádorů hlasivek

Vypracoval: Vojtěch Hrdlička
Vedoucí práce: MUDr. Jana Vančurová

České Budějovice 2015

Abstrakt

Základní poznatky

Maligní nádory hlasivek patří k méně častým, ne však vzácným karcinomům. Nejčastěji je zaznamenán výskyt u mužů, a to v rozmezí 55 – 59 let života, zpravidla kuřáků, kteří jsou léčeni radioterapií, či chirurgickým odnětím hrtanu. Předností radioterapie je možnost zachovat pacientův hrtan, a tedy i jeho hlas.

Cíle práce a hypotéza

Má práce obsahuje údaje o výsledcích radioterapie u nádorů hlasivek z hlediska recidivy a pětiletého přežití u časných stádií onemocnění. Taktéž jsou zahrnuty statistiky obsahující údaje o záchranných totálních laryngektomiích, technikách ozařování a v rámci hypotézy jsou porovnány výsledky radioterapie u technik IMRT a CRT. Také jsou porovnány dávky dodané cílovému objemu. Cílem práce je tyto výsledky následně porovnat s odbornou literaturou a zhodnotit, zda indikovaná dávka ovlivňuje účinnost kurativní radioterapie.

Metodika výzkumu

Tato práce je podložena kvantitativním statistickým šetřením v rozsahu 106 pacientů. Data byla získána v rámci Jihočeského kraje, v archivu Onkologického oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s., v rozsahu let 2000 – 2009. Soubor obsahuje data pacientů všech věkových kategorií i pokročilosti onemocnění, avšak někteří pacienti museli být z výzkumu odebráni pro nekompletnost dokumentace, či nemožnost dohledání jejich současného statusu.

Zkoumaným znakem byla recidiva onemocnění po kurativní léčbě, pětileté přežití pacientů, porovnání technik IMRT a CRT a zhodnocení chirurgického odebrání hrtanu. Byly vyhodnoceny dávky dodané cílovému objemu a výsledky byly porovnány s odbornou literaturou.

Výsledky

V celkovém souboru 91 kurativně zářených pacientů byla zaznamenána 57,54 % převaha T1 zastoupení tumorů a 21,69 % v T2 stádiích tumorů. Pětileté přežití pacientů ve stádiu T1 odpovídá 90,16 % a v T2 stádiu 69,57 %. Záchranných laryngektomií bylo provedeno celkem 12 s průměrným prodloužením života pacienta o 5 let.

Dávky použité IMRT a konformní technikou byly shledány nižší, než doporučuje odborná literatura.

Závěr

Pětileté přežití pacientů ve stádiu T2 neodpovídá odborné literatuře. Pravděpodobně to souvisí s nižšími použitými dávkami dodanými do cílového objemu. Porovnání CRT a IMRT technik bylo pro nedostatek validních dat pouze nastíněno.

Klíčová slova

výsledky, radioterapie, karcinom hlasivek, IMRT, konformní, ozařování

Abstract

Basic knowledge

Malignant tumors of vocal cords are the less common, but not rare carcinomas. Incidence is most commonly recorded in males, ranging 55 – 59 years of age, usually smokers who are treated with radiotherapy or surgical removal of larynx. Radiotherapy advantage is the ability to maintain the patient's larynx and thus his voice.

Aims and hypothesis

My thesis contains information on results of radiotherapy in tumors of the vocal cords in terms of recurrence and five-year survival rates for early stage disease. It's also included statistics containing information about rescue total laryngectomy, radiation techniques and within hypothesis are compared results of radiotherapy of IMRT and CRT techniques. Also compared are doses delivered to the target volume. The aim is then compare results with literature and assess whether the indicated dosage affects the efficacy of curative radiotherapy.

Research procedures

This work is supported by quantitative statistical survey in the range of 106 patients. Data was obtained for South Bohemian Region, in the archive of the Oncology Department in the Hospital České Budějovice, a.s. in the range of 2000 – 2009. The file contains data on patients of all ages and stage of the disease, but some patients had to be removed for research due to documentation incompleteness or inability to trace their current status.

Examined feature was recurrence of disease after curative treatment, the five-year survival of patients, comparing IMRT and CRT techniques, and assessment of surgical removal of larynx. They were evaluated doses delivered to the target volume and the results were compared with literature.

Results

In the total group of 91 curative irradiated patients was found 57,54 % preponderance representation of T1 tumors and 21,69 % of T2 tumors. Five-year survival of patients with stage T1 corresponds to 90,16 % and 69,57 % of T2 stage. Rescue laryngectomy was performed a total of 12 with an average extension of life of patients by 5 years.

A dose used for IMRT and conformal technique was found to be lower than literature recommends.

Conclusion

Five-year survival of patients with T2 stage does not match the literature. It's probably related to lower doses delivered to the target volume. Comparing CRT and IMRT techniques were for lack of valid data only outlined.

Key words

results, radiotherapy, cancer of the vocal cords, IMRT, conformal, irradiation

Prohlášení

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci jsem vypracoval samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to – v nezkrácené podobě – v úpravě vzniklé vypuštěním vyznačených částí archivovaných fakultou – elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích 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 4. 5. 2015

.....

(podpis)

Poděkování

Tímto bych rád poděkoval zejména své vedoucí, paní MUDr. Janě Vančurové za odborný dohled, trpělivost a profesionalitu při tvorbě této bakalářské práce. Dále bych rád poděkoval personálu Onkologického oddělení Nemocnice České Budějovice za zprostředkování zdravotnické dokumentace, ze které tato práce vychází.

Obsah

ÚVOD.....	10
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	11
1. ANATOMIE HRTANU.....	12
1.1 Struktury hrtanu	12
1.2 Regionální uzliny	14
2. VZNIK NÁDORŮ V OBLASTI HRTANU.....	15
2.1 Etiologie a patogeneze	15
2.1.1 Kouření	16
2.1.2 Alkohol	17
2.1.3 Viry	17
2.1.4 Prekancerózy.....	18
2.2 Epidemiologie	18
2.3 Diagnóza	18
2.4 Psychologické dopady léčby	19
3. KLASIFIKACE NÁDORŮ HRTANU.....	21
3.1 Staging tumorů v oblasti hrtanu	21
3.1.1 Nádory supraglotické oblasti	23
3.1.2 Nádory glotické oblasti	23
3.1.3 Nádory subglotické oblasti	25
3.2 Grading.....	26
4. TERAPIE A PROGNÓZA.....	27
4.1 Chirurgická léčba	27
4.1.1 Laserová chirurgie	28
4.1.2 Chordektomie.....	28
4.1.3 Vertikální parciální laryngektomie	29
4.1.4 Horizontální parciální laryngektomie	29

4.1.5	Totální laryngektomie	29
4.2	Radioterapie	30
4.2.1	Konformní radioterapie.....	30
4.2.2	IMRT technika.....	32
4.3	Chemoterapie	32
4.4	Biologická léčba.....	33
4.5	Paliativní léčba	33
4.6	Prognóza.....	34
5.	CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZA.....	35
5.1	Cíle práce	35
5.2	Hypotéza	35
6.	METODIKA.....	36
7.	VÝSLEDKY	37
7.1	Charakteristika datového souboru.....	37
7.2	Porovnání technik.....	41
7.3	Pětileté přežití pacientů	42
7.4	Totální laryngektomie	44
7.5	Profylaktické záření uzlin	45
7.6	Dávka dodaná cílovému objemu	46
8.	DISKUZE	48
9.	ZÁVĚR	51
10.	SEZNAM INFORMAČNÍCH ZDROJŮ	52
11.	PŘÍLOHY.....	56

ÚVOD

V roce 2012 bylo na území České republiky zjištěno maligní nádorové onemocnění hrtanu u 530 nových pacientů, s téměř totožnou incidencí v letech předchozích (1). Navzdory tomu, že v Jihočeském kraji incidence nádorů hrtanu během posledních 30 let průběžně mírně klesá, spojnice trendu mortality vzhledem k incidenci pozvolna roste. (1, 2, příloha č. 1)

Diagnóza C32, která popisuje zhoubný novotvar hrtanu, je následně dle anatomie dělena na lokace supraglottis, glottis a subglottis. Právě nádory glotické oblasti, označené C32.0, jsou předmětem této bakalářské práce.

V nynější době se nádory v oblasti hlasivek léčí radioterapií, chemoterapií, chirurgickou léčbou či jejich kombinacemi. V závislosti na gradingu tumoru je prognóza pro časná stádia spíše příznivá a k pětiletému přežití dochází až u 90 % pacientů (3). Slabou předností tohoto typu rakoviny je včasná diagnostika bujení zapříčiněná obtížemi, jako je změna hlasu, chrapot a dušnost, které jsou u pacienta způsobeny morfologickými změnami na hlasivkách. (3, 4)

Téma této bakalářské práce bylo navrženo k zhodnocení výsledků ozařování maligních nádorů hlasivek na oddělení radioterapie nemocnice v Českých Budějovicích. Pro nádorová onemocnění hrtanu jsou fatální výsledky zpravidla zapříčiněny recidivou, která bude v této práci zkoumána v závislosti na změně použitých dávek a ozařovacích technik. Výsledek práce může být zohledněn při terapii nově přichozích pacientů a přispět k edukaci populace.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

CRT – Conformal Radiation Therapy

IMRT – Intensity-Modulated Radiation Therapy

UICC – Union for International Cancer Control

WHO – World Health Organization

TNM – Tumor Nodus Metastasis

G - Grading

ORL – otorhinolaryngologie

OSR – Overall Survival Rate

CSSR – Cancer Specific Survival Rate

1. ANATOMIE HRTANU

Hrtan, který tvoří podstatnou část dýchací trubice, je nezbytný pro základní životní funkce jedince. Pokročilé nádorové onemocnění může zužovat jeho průsvit, utlačovat tepny zajišťující distribuci krve v mozku nebo omezit fonetickou funkci hlasivek, které hrtan obsahuje. Vzhledem k masivnímu vstupu infekčních mikroorganismů je hrtan obklopen množstvím mízních uzlin. Tato obrana s sebou však nese i riziko častých metastáz. (5, Obr. 1.)

1.1 Struktury hrtanu

Základní pevnou konstrukci hrtanu tvoří hyalinní hrtanové chrupavky (cartilagine laryngis), chrupavka štítná (cartilago thyroidea), prstencová (cartilago cricoidea), párové chrupavky hlasivkové (cartilagine arytaenoideae), elastická chrupavka hrtanové příklopky (cartilago epiglottica) a tři drobné párové chrupavky (cartilago triticea, cartilago corniculata a cartilago cuneiformis). Chrupavka hrtanové příklopky slouží k uzavěru hrtanu při polykání sousta a je uložena nejkranálněji ze čtyř hlavních chrupavek. V kaudálním směru je k ní připojena oblá frontální hrana (prominentia laryngea) chrupavky štítné, která je především u mužů signifikantní i na zběžný pohled, jakožto ohryzek. Štítná chrupavka je pomocí vazů zavěšena na jazylku (os hyoideum) a spodními rohy (cornua inferiora) je skloubena s chrupavkou prstencovou (articulatio cricothyroidea). Tato chrupavka tvoří spodní hranici hrtanu a kaudálně na ní již naléhají chrupavky průdušnice (trachea). Mezi štítnou a prstencovou chrupavkou jsou vmezeřeny párové chrupavky hlasivkové, na které se upínají hlasivkové vazy. Baze těchto chrupavek jsou skloubeny s chrupavkou prstencovou (articulatio cricoarytaenoidea), což s pomocí příčně pruhovaných hrtanových svalů (musculus cricoarytaenoideus lateralis a posterior, musculus arytaenoideus, musculus thyroarytaenoideus) umožňuje jejich posuvný a rotační pohyb a současně tak abdukci a

addukci hlasivkových vazů. Hrtanové svalstvo je inervováno hrtanovými nervy (nervus laryngeus), odstupujícími z bloudivých nervů (nervus vagus). (5, 6)

Pevnou chrupavčitou konstrukci chrupavek doplňuje množství vazů, které tak tvoří pohyblivou, ale uzavřenou soustavu dýchací trubice. Hlasivkové vazy (ligamentum vocale) jsou párové a upínají se jedním koncem na dorzální straně štítné chrupavky ve střední linii a druhým koncem na výběžcích příslušné hlasivkové chrupavky (processus vocalis cartilago arytaenoideae). Jejich postavení vůči dýchací trubici je ovládáno hrtanovými svaly, a pokud hlasové řasy (plicae vocales), které se na hlasivkové vazy upínají, zužují průsvit trubice, dochází při proudění vzduchu ke chvění řas a tím vzniká zvuk ve štěrbině (rima glottidis) mezi nimi. Ten pak rezonuje ve vyšších cestách dýchacích a lze ho modifikovat k tvorbě hlasu. (5, 6)

Sliznice hrtanu je převážně tvořena víceřadým cylindrickým řasinkovým epitelem a jedinou výjimkou jsou okrajové části příklopky hrtanové a hlasové řasy, které jsou pokryty mnohvrstevným dlaždicovým epitelem. Díky neustálému proudění vzduchu dýchací trubicí se v hrtanu vyvinuly seromucinozní žlázy (glandulae laryngeae), které zabraňují vysychání především hlasivkových vazů, ale i hrtanové sliznice. (5)

Krevní zásobení hrtanu je zajištěno dvěma tepnami, arteria laryngea superior, odstupující z arteria carotis externa, a tepnou arteria laryngea inferior, odstupující z tepny arteria subclavia. Obě karotidy, probíhající v blízkosti hrtanu, mohou být v pozdních stádiích utlačovány růstem nádoru, což má za následek sníženou krevní distribuci mozku a obličejového svalstva. (5, 6)

K hrtanu, konkrétně ke štítné chrupavce, je vazivem připojena štítná žláza (glandula thyroidea), sahající kaudálně až po tracheu, a na ni nasedající příštítná tělíska (glandulae parathyroideae). Endokrínologická aktivita obou žláz může být ovlivněna nádorovou infiltrací. Další strukturou obklopující hrtan jsou podjazykové svaly krku (musculus sternohyoideus, musculus thyrohyoideus a musculus sternothyroideus), tvořící tenký pás svaloviny mezi jazykou a sternem. Jsou to antagonisté ke zdvihačům jazyky a bývají napadeny při expanzi nádoru skrze štítnou chrupavku. K dorzální straně hrtanu naléhá jícen. Je v těsném kontaktu s páteří, pokrytou prevertebrální svalovinou. (5, 6)

1.2 Regionální uzliny

Mimo kostní dřeň, brzlík, slezinu a diskrétní části dýchacího a trávicího ústrojí je imunita zajištěna lymfocyty a mízními uzlinami, které tvoří rozsáhlý mízní systém. Pokud nejsou uzliny patologicky zvětšené, mají v průměru 5 - 10 mm a obsahují lymfu, bezbarvou tekutinu, bohatou na proteiny, mastné kyseliny a bílé krvinky. (5)

Za běžných, fyziologických podmínek, je lymfa v řečišti drénována pouze jedním směrem. V případě nádorových či infekčních onemocnění může docházet k poruchám směru toku, až k jeho zastavení a následnému městnání v uzlině, což má za následek zvětšování uzliny, lymfadenopatii. Lymfa navíc může obsahovat patologické buňky a nádor může metastazovat z primárního ložiska jak po směru toku, tak retrográdně do periferie v případě opačného směru. (4)

Regionální uzliny pro oblast hrtanu jsou součástí mízního systému hlavy a krku, který je rozdělen na několik samostatných lokalit, obsahující oblasti od spodiny dolní čelisti po uzliny obklopující tracheu a štítnou žlázu. Patří mezi ně povrchové uzliny (nodi cervicales superficiales), které shromažďují mízu z podkoží krku, včetně struktur okolo baze lební, a hluboké krční uzliny (nodi cervicales profundi), probíhající v blízkosti vnitřní hrdelní žíly (v. jugularis interna), skrze které protéká míza ze všech uzlin hlavy, jazyka, tonsil, hltanu, hrtanu a štítné žlázy. Mimo uzliny hlavy a krku nádory hrtanu mohou metastazovat i do podpažních uzlin (nodi axillares) nebo do uzlin mezihrudí (nodi mediastinales). (4, 5)

Metastatické šíření v regionálním významu zapříčiní usazení nádorové buňky do uzliny, kde se jí organismus pokouší zlikvidovat. Pokud neuspěje, dochází ke změně struktury uzliny a k dalšímu rozsevu po lymfatickém systému, ale i mimo něj.

2. VZNIK NÁDORŮ V OBLASTI HRTANU

Nádory hlasivek spadají do samostatné kapitoly nádorů laryngu. Ať jde o benigní, či maligní onemocnění, nádory hrtanu specifikujeme třemi podkapitolami podle počáteční lokalizace patologického bujení, tedy supraglotickou, glotickou a subglotickou oblast. Každá z těchto tří oblastí se liší různým způsobem léčby a odlišným progresem onemocnění. Při pozdějších stádiích maligního bujení běžně dochází k infiltraci patologických buněk z jedné oblasti do druhé s postupem mimo hrtan do přilehlých sliznic a tkání, ať už byl primární výskyt založen v jakékoliv ze tří zmiňovaných oblastí. Současně však toto pravidlo samozřejmě platí i naopak, kdy může dojít k prorůstání primárního ložiska například ze štítné žlázy či hrtanových chrupavek do blízkosti hlasivek. Není pak vzácné rozsáhlé napadení celého hrtanu, zahrnující sliznici jazyka, štítnou chrupavku, tracheu, krční svalstvo, jícen, mediastinum či jiné přilehlé struktury krku. (4, 5)

Nádory supraglottis a subglottis díky bohatému prokrvení a masivní lymfatické drenáži brzy metastazují do lymfatického systému a zakládají nová ložiska ve spádových krčních uzlinách. Oblast glottis v takové míře drénována není, a proto je průběh onemocnění co se týče metastáz pro pacienta příznivější a obvykle je i ušetřen chemoterapeutické léčby. (3, 4, 7)

2.1 Etiologie a patogeneze

Nádory hrtanu postupují pro všechny tři oblasti obdobně a napadání jednotlivých struktur se ve většině případů liší pouze chronologicky. Pro oblast hlasivek vznikají tumory na jedné z hlasivkových řas a šíří se k přední či zadní komisuře, přes kterou napadají i druhou hlasivku. Tumor pokračuje infiltrací paraglotických prostor, štítné chrupavky a ve svislé rovině prorůstá kranálně do supraglotické oblasti, přes kterou se šíří do svaloviny jazyka, či kaudálně do subglotické oblasti s následnou infiltrací do

průdušnice. Nádor v tomto rozsahu již opouští anatomii hrtanu, napadá přilehlé tkáně, a jelikož je bohatě lymfaticky zásoben, metastazuje regionálně do lymfatických uzlin a zakládá vzdálená ložiska, nejčastěji v plicních lalocích. Recidivy onemocnění se liší podle stagingu onemocnění, jsou nejčastěji zaznamenávány ve 2. – 3. roce po ukončení terapie a po 5. roce jsou už velmi vzácné. (3, 7, 8)

Karcinomy hrtanu nejčastěji vznikají bujením z dlaždicobuněčného epitelu, „méně časté jsou nediferenciovány karcinom, papilokarcinom nebo verukózní karcinom (*Ackermanův tumor*)“ (4, s. 242)

Rizikové faktory spojené se vznikem maligních nádorů hrtanu jsou snadno předvídatelné. Nejčastějším vnějším původcem onkologických onemocnění hrtanu je nepochybně kouření, umocňováno současným požíváním alkoholu. Tato fakta jsou ověřena množstvím statistik a lze z nich tedy vyčíst i prevenci proti nádorovému onemocnění.

2.1.1 Kouření

Na prvním místě pro hlavní rizikový faktor příčiny vzniku karcinomu hlasivek je zcela jistě kouření v přímé úměře k aktivitě kuřáka, a to stejnou měrou platí i pro pasivní kouření, tedy výskyt nekouřící osoby v zakouřeném prostředí. Dříve byl tabák výsadou mužů, kteří tím v nádorovém onemocnění hrtanu výrazně převyšovali ženy, avšak tento rozdíl se kvůli narůstajícímu počtu kuřáček pozvolna vytrácí. Kouření a dráždivé tabákové plyny, například amoniak, způsobují vysychání sliznic dýchací trubice a chronické záněty, které zhruba pěti až desetinásobně zvyšují pravděpodobnost vzniku tumoru v hrtanu při konzumaci 20 - 40 cigaret denně. Tabákový kouř však obsahuje především průmyslové jedy, dehet, arzen a chrom, jedny z nejvýznamnějších systémových karcinogenů. Tyto jedy působí při kontaktu na buňky tkání, ve kterých se rozeběhne dlouhodobý fibrotizující proces s následnou tvorbou nádoru po skončení latentní fáze. (9, 10, 11)

2.1.2 Alkohol

Stejně jako kouření je alkohol systémovým toxinem, který mimo množství neoncologických chorob stojí za velkým procentem nádorového onemocnění, a pokud uživatel požívá obě tyto drogy současně, je náchylnost ke vzniku tumoru několikanásobná. V oblasti hrtanu konzumace alkoholu zvyšuje riziko vzniku zejména potenciací karcinogenních účinků cigaretového kouře. Tkáně dýchací a trávicí soustavy jsou vystaveny přímé toxicitě alkoholu i žaludečním kyselinám při zvrácení žaludečního obsahu, které je při otravě alkoholem běžné, a jejich plyny pak jedinec vdechuje. Euforickou podstatu konzumace alkoholu tvoří toxický ethanol, který však současně dráždí sliznice, jež jsou mu vystaveny, překrývá je a jejich chronické poškození při nadměrném užívání může vyústit v patologické bujení. (9, 10, 11)

2.1.3 Viry

Lidské papilomaviry jsou vysoce nakažlivé, avšak organismem obvykle dobře eliminované. V souvislosti s rakovinou hrtanu napadají sliznice dýchací trubice, kde podnítlí patologické bujení. Tyto malé nádorky bývají zpravidla benigní a imunitním systémem spolehlivě zneškodněny, avšak při častém napadání nebo při oslabeném organismu mohou vzniknout i maligní formy. (12, 13)

Herpes simplex viry patří mezi méně častý patogenní původ nádorů hrtanu. Invazí své DNA do hostitelské buňky způsobují zvýšenou proliferaci sliznic, která taktéž může vyústit v maligní nádorový růst. (12)

Virus Epstein-Barrové, označovaný za nejčastější lidský herpes virus, se do organismu dostává respiračním systémem a napadá mízní systém. Množí se v uzlinách i v infikovaných bílých krvinkách a vzhledem k lymfatické drenáži hrtanu zde může zakládat své kolonie. (4, 12)

2.1.4 Prekancerózy

Zhoubné nádory se mohou vyvinout z prekanceróz vzniklých chronickým drážděním epitelu ústí v chronické laryngitidy, kdy hyperplazie epitelu předchází vzniku karcinomu in situ. Tyto nádory se vyznačují poruchami buněčného dělení a mohou malignizovat. (13)

Je vhodné zmínit také maligní formu leukoplakie, bílé erozivní skvrny na sliznici hlasivek. „*Vyskytují se častěji u mužů, a to většinou ve věku 30 – 70 let.*“ (14, s. 14)

2.2 Epidemiologie

Na území České republiky nepatří nádory hrtanu k nejčastějším, ze světového hlediska jsme až na 38. místě. Přesto v roce 2011 bylo zaznamenáno 526 nových případů nádorových maligních novotvarů hrtanu s obdobnou incidencí v letech předchozích. (2)

Je-li 60 % z nich lokalizováno na hlasivkových řasách, četnost odpovídá zhruba 300 případům v oblasti glottis. Statisticky každý 3. ze 100 000 obyvatel tedy onemocní nádorem hlasivek, a přestože v Jihočeském kraji v letech 1980 – 2011 incidence nádorů hrtanu v Jihočeském kraji pozvolna klesá, mortalita si drží stabilní hodnoty a má tím pádem vzhledem k incidenci vzestupný trend (viz příloha č. 1). Tumor je pak zpravidla diagnostikován u pacientů od 30. do 90. roku života dle Gaussovského rozdělení s nejvyšší incidencí v 55 - 59 letech. (2, 15, 32)

2.3 Diagnóza

Nádory hlasivek se diagnostikují díky chrapotu a změnám na hlase převážně včas. Odborná literatura uvádí 60 % nález v počátečních stádiích. Pokud se u pacienta tyto

symptomy projeví a trvají déle než tři týdny, není vhodné je podceňovat a měl by navštívit otorinolaryngologického lékaře. Ten může na základě odebrané anamnézy spolu s běžným klinickým vyšetřením pacientovi indikovat podrobnější vyšetření či laryngoskopii. (4, 7, 16, 33, Obr. 2.3a)

Dalším symptomem u pokročilých nádorů bývá dušnost, způsobená progresí onemocnění, kdy dochází k bujení nádoru do volného prostoru, kterým je v tomto případě právě dýchací trubice. Pružnost hlasivkových vazů je v těchto stádiích už velmi omezena a štěrbina, kterou za fyziologických podmínek proudí do plic vdechovaný vzduch, je zúžena pouze na malé procento původní velikosti. (4, 7, Obr. 2.3b)

Následnou možností, při podezření na nádorové onemocnění hrtanu, je indikace laryngoskopie s výhodou odebrání biologického materiálu. V případě patologického a histologicky ověřeného nálezu následuje vyšetření radiologickými metodami, výpočetní tomografií nebo magnetickou rezonancí v oblasti krku, sloužící k lokalizaci nádoru a určení jeho vztahu k okolním strukturám. Případný doplňující rentgenový snímek plic a ultrazvukové vyšetření krčních uzlin, břicha a jater indikuje lékař pro vyhledávání metastáz. (4, 17)

2.4 Psychologické dopady léčby

Pozdní stádium onemocnění hrtanu s sebou nese vysoké riziko ztráty hlasu. Samotné diagnostikování rakoviny je pro pacienta vysoce traumatizující a chirurgické řešení ovlivní i jeho sociální život. Blízké okolí pacienta má sice obvykle pro nemoc pochopení, avšak ten se často za svou odlišnost stydí, odmítá vyjít z domu a stává se závislým na pomoci druhých. (18)

Před, i po radikálním chirurgickém výkonu je ze strany zdravotnického zařízení pacientovi i jeho rodině nabídnuta podpora psychologa, profesionální přístup a umožnění či navrnutí nových směrů seberealizace. (18)

„Začalo to nenápadně, jako všechno co jednou začíná, a byl to fofr. Bulka na krku, vyšetření a varování, že to vypadá na operaci, při které můžu přijít o hlas. Co teď? Stojíte před nemocnicí a nevíte kam jít. K rodině, do divadla nebo rovnou na hřbitov? Chtěl jsem hrát ještě aspoň do konce sezóny, byly to už jen dva měsíce. A pak naposledy spadla opona, poslední potlesk a cesta z divadla domů.“ Stanislav Fišer.

3. KLASIFIKACE NÁDORŮ HRTANU

Pro odbornou identifikaci vlastností a rozsahu, tedy staging anatomických změn u pacienta, byly zavedeny stupnice Tumor – Nodus – Metastasis (dále jen TNM) pro obecné zhodnocení rozsahu tumorů v onkologii a grading, který určuje stupeň malignity tumoru, čímž napovídá prognózu onemocnění a jeho agresivitu. (3, 7)

TNM klasifikace byla zavedena již ve 40. letech 20. století, aby usnadnila identifikaci vlastností tumoru, rozhodla o následující léčbě, částečné prognóze a tedy i zlepšila kvalitu dorozumívání mezi zdravotnickým personálem. Následně její podstata vyniká při plánování léčby a zhodnocení progresu onemocnění v průběhu terapie. Pod dohledem UICC a WHO byla několikrát upravena, až do současné podoby 7. vydání z roku 2009. (7)

TNM klasifikace popisuje klinické stádium progresu karcinomu a jsou zde použity tři základní rozměry. Tumor popisuje rozsah či infiltraci primárního nádoru, hodnota Nodus určuje, zda onemocnění postihuje i regionální uzliny, a specifikum Metastasis popisuje existenci vzdálených metastáz v těle pacienta. (3, 7, 17)

Pooperační histopatologická verze TNM klasifikace, pTNM, bere v úvahu patologické výsledky z histologického vyšetření, ze vzorku získaného při chirurgickém výkonu či bioptického sběru tkáně. Hodnoty pro pTNM pak zůstávají stejné, avšak jsou přesnější a spolehlivější, jelikož jsou obohacené o laboratorní výsledky. Klasifikace pTNM slouží především pro plánování adjuvantní léčby. (7)

3.1 Staging tumorů v oblasti hrtanu

Nejvíce o povaze nádoru hrtanu rozhoduje lokalizace tumoru, která se, jak již bylo popsáno v předchozích kapitolách, dělí na tři skupiny. Supraglotickou, glotickou a subglotickou oblast. Při pokročilém onemocnění může primární nádor v rámci těchto

lokací prorůstá, stejně jako může napadat i jiné okolní tkáně, či metastazovat do vzdálených struktur. (3, 4, 7)

Šíření patologických buněk mízním řečištěm je vzhledem k podobnosti pozdějších stádií tumorů obdobné pro všechny tři lokace vzniku primárního nádoru a liší se pouze časovou prodlevou, kdy k metastatickému šíření dochází. Hodnotí se pak velikost ložiska v uzlině a počet napadených žláz. V případě vzdálených struktur se zhodnocení metastatického šíření řídí dle všeobecných pravidel. (7)

Tumor
T1 - T4 – určuje velikost nádoru a infiltraci do přilehlých struktur: čím vyšší je hodnota, tím je nádor agresivnější
Nodus
NX – napadení regionálního mízního řečiště nelze zhodnotit
N0 – regionální uzliny nejsou napadeny
N1 – je napadena jediná mízní uzlina, největší rozměr tumoru nepřesahuje 3 cm
N2a – je napadena jediná uzlina, její rozměr je větší než 3 cm, menší než 6 cm
N2b – je napadeno více uzlin ve stejném řečišti, tedy pouze na jedné straně, ale nepřesahuje svým rozměrem 6 cm
N2c – metastázy napadají obě strany párové uzliny, počet metastáz není pro tuto klasifikaci omezený, avšak nepřesahují 6 cm
N3 – metastázy jsou zaznamenány v jedné či více uzlinách a přesahují 6 cm ve svém rozměru
Metastasis
MX – vzdálené metastázy nelze zhodnotit
M0 – vzdálené metastázy nebyly zaznamenány
M1 – vzdálené metastázy jsou zaznamenány

Tabulka č. 1 – Tumor Nodus Metastasis klasifikace pro oblast hrtanu (3, 7)

3.1.1 Nádory supraglotické oblasti

Supraglotické nádorové bujení zaujímá v incidenci druhé místo za glotickou oblastí, avšak vzhledem k menší diferenciaci buněk je agresivnější, jak z hlediska tkáňové infiltrace, tak metastazováním do mízního řečiště. Nejčastěji napadenými uzlinami jsou v tomto případě jugulární uzliny. Bujení začíná v supraglottis a pacient může mít pocit přítomnosti cizího tělesa v hrtanu s obtížemi při polykání. Později se začne šířit směrem ke glottis, či ke kořeni jazyka nebo na pyriformní výběžek. Následně dochází k znehybnění hlasivky, šíří se do postkrikoidní oblasti a do spodiny jazyka. Ve finálním stádiu napadá přilehlé chrupavky, tracheu, hlasivkové svaly a vazy, jícen, prevertebrální prostory či utlačuje karotidy. Pokud je nádor dostatečně objemný, může i zužovat průsvit hrtanu, což vede k dušnosti pacienta. (3, 4, 7, 13)

Tumor
T1 – sublokace supraglottis, hlasivky nejsou napadeny
T2 – nádor se šíří na sliznice sousedící s napadeným místem – kořen jazyka, valemuly, pyriformní sinus
T3 – nádor stále neprorostl struktury mimo larynx, avšak hlasivky jsou znehybněny, napadá oblast za cartilago cricoidea a spodinu jazyka
T4 – nádor napadá štítnou chrupavku a tkáň mimo hrtan, může se šířit tracheou do plic, prorůstá do svalů hlasivek, krčního svalstva, jazyka či jícnu, napadá struktury mediastina a může způsobit stenózy arterií carotis, zúžení dýchacích cest

Tabulka č. 2 – Popis jednotlivých T stádií pro nádory supraglottis (3, 7)

3.1.2 Nádory glotické oblasti

V oblasti glottis primární nádor postihuje přímo hlasivkové vazy. Z onkologických onemocnění hrtanu jsou nádory glottis nejčastější, avšak jelikož lymfatický systém do

svého řečiště hlasivkové vazy téměř nezahrnují, nedochází v časných stádiích ani k metastázám do regionálních uzlin, což vede i k pozitivním prognózám, které se zhoršují až při pozdějším prorůstání primárního tumoru do okolních, hustěji lymfaticky zásobených struktur. (4, 7, 13)

V raných stádiích ještě nejsou slyšitelné změny na hlase, nádor zpravidla vzniká ve střední části jednoho z vazů a odtud se šíří nejčastěji ventrálně na přední komisuru, o něco méně na zadní komisuru. Není však vzácný ani vznik tumoru přímo na komisurách. Následně prorůstá i na druhý hlasivkový vaz, omezuje jejich funkčnost, infiltruje se do supraglottis, či subglottis a na pacientovi již lze slyšet chrapot či změny v hlase. Při dalším progresu onemocnění jsou hlasivky znehybněny a může být napadena štítná chrupavka. Ve finálním stádiu jsou podobně jako u tumorů supraglottis a subglottis napadeny blízko ležící struktury, konkrétně trachea, jazykové svalstvo, prevertebrální prostor, mediastinum či dochází k utlačování karotid nebo dýchacím obtížím při zúžení dýchacích cest. (3, 7, Obr. 2.3a, Obr. 2.3b)

Tumor
T1a – napadena je jen jedna hlasivka v oblasti přední nebo zadní komisury
T1b – napadení obou hlasivek, stále však není slyšitelně omezena jejich funkce
T2 – napadení sousedních struktur kraniálně či kaudálně – supraglottis, či subglottis, jsou zaznamenány změny na hlase
T3 – hlasivky jsou znehybněny a nádor prorůstá do paraglottických prostor nebo napadá štítnou chrupavku
T4 – nádor prorostl štítnou chrupavkou a pokračuje do tkání mimo hrtan, šíří se tracheou směrem do plic, napadá přilehlou svalovinu jazyka a hlasivkové svaly, obrůstá arterie carotis, zúžení dýchacích cest, napadá mediastinum

Tabulka č. 3 – Popis jednotlivých T stádií pro oblast glottis (3, 7)

3.1.3 Nádory subglotické oblasti

Primární bujení v oblasti subglottis je velmi vzácné a patologická aktivita zde obvykle vzniká až infiltrací tumoru v pozdějších stádiích onemocnění jiných struktur, předně infiltrací z glotické oblasti. Časná stádia se chovají relativně asymptomaticky, za současného běžného šíření do lymfatických uzlin, což má kvůli časté pozdní diagnóze negativní dopad i na prognózu. (4, 7)

Pokud zde i přes svou nízkou incidenci vznikne primární nádor, jeho bujení je v počátcích omezeno na subglotickou oblast, následně se rozrůstá na jeden, méně často na oba hlasivkové vazy a způsobuje jejich znehybnění, které na sebe upozorňuje chrapotem, či dušností. Infiltrace pokračuje do struktur okolo chrupavek, prstencové a štítné, a šíří se kaudálně do sousedící trachey. Napadá glossální svaly, jícen a svalovinu jazyka. Stejně jako předchozí dvě formy napadá i prevertebrální prostory, obrůstá svalovinu karotických tepen a zužuje dýchací trubici. (3, 7)

Regionálně metastazuje do dolních hlubokých krčních, pretracheálních a paratracheálních uzlin. (4, 7)

Tumor
T1 – nádor postihuje subglotickou oblast
T2 – nádor se šíří na jednu, či obě hlasivky
T3 – nádor fixuje hlasivky
T4 – nádor napadá okolní struktury, zpravidla cartilago cricoidea či thyroidea, napadá tracheu, okolní svalovinu hlasivek, svaly jazyka, utlačuje arterie carotis, dušnost

Tabulka č. 4 – Popis jednotlivých T stádií pro oblast subglottis (3, 7)

3.2 Grading

Grading (dále jen G) popisuje histopatologickou diferenciaci tumoru a jeho chování na základě mikroskopické stavby. Nese informaci o vlastnostech nádoru a jeho schopnosti metastazovat, což umožňuje přesnější prognózu. (3)

Kromě stupně G-X, kdy pokročilost diferenciaci tumoru nelze spolehlivě určit, nabývá obdobně jako TNM klasifikace hodnot od G-I, ve které je nádor dobře diferencovaný, a tedy méně agresivní, do G-IV pro nediferencovaný a agresivní, avšak dobře ovlivnitelný radioterapií. Ze základního radioterapeutického pravidla „k radiosenzitivním tkáním patří tkáně rychle rostoucí a málo diferencované, k radiorezistentním patří naopak dobře diferencované a pomalu rostoucí“ (3, s. 32) pak vyplývá i prognostická a prediktivní schopnost gradingu zhodnotit tumor a jeho citlivost na ozáření. (3)

4. TERAPIE A PROGNÓZA

Prostředky pro terapii malignity, podle standardních postupů léčby nádorů hrtanu, zůstávají pro oblast hlasivek obdobné jako pro ostatní indikace v lidském těle a současně se ke stádiu onemocnění liší i prognóza. Nádory lokalizované pouze na hlasivkových řasách jsou dobře léčitelné pomocí radioterapie s příznivou prognózou. Ty pokročilé, infiltrující většinu struktur hrtanu, je pro záchranu pacientova života již nutné řešit chirurgicky s následnou radioterapií. (3, 4, 13, 16)

V supraglotických a subglotických formách se v mírně pokročilých stavech s metastázami užívá radioterapie s cytostatickou chemoterapií a v pokročilých stavech se stejně jako v pokročilém stádiu nádorů glottis přistupuje k chirurgickému řešení, chordektomii nebo v kritických případech i k částečné či totální laryngektomii. Tyto chirurgické výkony mohou být doplněny o chemoterapii či radioterapii. Jelikož při laryngektomiích dochází ke ztrátě hlasivkových řas, je následně ovlivněn život pacienta a laryngektomie je tak podstoupena až jako poslední pokus o jeho záchranu v případech, že radioterapie selže, z čehož plyne hlavní pravidlo radioterapie hrtanu, tedy zachovat komunikační funkci a současně neohrozit pacienta progresí a recidivou. (3, 4, 17, 24)

I přesto, je-li pacientovi totální laryngektomie provedena, je mu zavedena trvalá tracheostomie a komunikaci může nacvičit polykáním vzduchu a jeho uvolňováním přes jícnový svěrač, takzvaným jícnovým hlasem. Alternativním řešením je vytvoření tracheozofageální píštěle nebo s pomocí elektronického přístroje, elektrolaryngu, který převádí vibrace svalstva spodiny dutiny ústní na řeč. (4, 17)

4.1 Chirurgická léčba

Pro svou komplikovanou a stísněnou strukturu hrtanu je chirurgická léčba nepokročilých nádorů hlasivek mírně pozadu oproti radioterapeutickému řešení. Dominuje spíše v benigní etiologii a v terapii maligních tumorů se uplatňuje pouze

v málo diseminovaných nádorech stupně T1 a T2 nebo naopak ve velmi pozdních a paliativních onemocněních, kdy je nutno odebrat část nebo celý hrtan, často v případech, ve kterých radioterapie selhala. Tyto výkony však mohou za cenu snížení životního komfortu skutečně zachránit pacientův život. (4, 13, 17)

Podstatnou výhodou chirurgického řešení je oproti radioterapii nižší recidiva onemocnění, navzdory odebrání velkého objemu zdravé tkáně, což v rozsáhlých formách nádoru může znamenat ztrátu hlasu pacienta a zavedení trvalé tracheostomie. Chirurg navíc může být nucen vyjmout spádové uzliny u hrozících regionálních metastáz, s následnou adjuvantní radioterapií na oblast uzlin a zbytku hrtanu. (4, 17)

Oproti radioterapii nese radikální operace více kontraindikací, musí se brát v potaz pacientova celková způsobilost k chirurgickému výkonu a následné pooperační komplikace. (4)

4.1.1 Laserová chirurgie

Nejkonzervativnější a tedy i nejlépe snášený výkon spočívající v odstranění tumoru laserovým zářením. Lze jej provádět endoskopicky a terapie je nejčastěji omezena na různé typy chordektomií či parciálních laryngektomií. (4, 13)

4.1.2 Chordektomie

Tento výkon je indikován k odstranění postižené hlasivky. Lze jej provádět endoskopicky, a to nejčastěji u stádií T1a. Tento výkon je možné provádět laserovou terapií i klasickým chirurgickým postupem po otevření pacientova hrtanu skrze štítnou chrupavku. (4, 13)

4.1.3 Vertikální parciální laryngektomie

Svislý řez umožňuje chirurgovi za předpokladu, že nejsou postiženy hlasivky, odstranit tumor tak, aby zůstala zachována jejich hlasová funkce, stejně jako průchodnost a celistvost dýchací trubice. (4, 13)

4.1.4 Horizontální parciální laryngektomie

Výkon supraglotické horizontální parciální laryngektomie je indikován pouze v případech T1 a T2 nádorů supraglottis, a spočívá v odstranění supraglotického tumoru zakončeným resekci dýchací trubice. Pacientovi je tak zachována funkce hlasivek, následně je mu často indikováno i doplňující chirurgické odstranění regionálních uzlin pro časté metastázy, chemoterapeutická či radioterapeutická léčba. (4, 19)

4.1.5 Totální laryngektomie

Nejradikálnější způsob léčby karcinomu hrtanu, totální laryngektomie, přichází v úvahu až jako poslední možnost záchranu života pacienta či zmírnění jeho obtíží. Zakončením laryngektomie je zavedení trvalé tracheostomie, takzvaný slavík, který umožňuje alespoň zachování respirace pacienta. Kvůli odebrání hlasivkových vazů je pacient odkázán na alternativní komunikaci, kterou může nacvičit polykáním vzduchu, kdy zvuk tvoří jeho opětovné uvolňování skrze jícnový svěrač. Alternativně pacientovi může být provedena tracheozofageální píštěl vedoucí z pozůstatku průdušnice do jícnu. „*Tato píštěl funguje jako pseudoglotis*“ (4, s. 244). Poslední možností je použití elektronické tvorby hlasu pomocí elektrolaryngu. Ten zaznamenává vibrace svaloviny zbylých tkání a interpretuje je jednoduchou elektronickou řečí. (4, 20)

4.2 Radioterapie

Pro svou konzervativitu, vysokou efektivitu a především schopnost zachovat hlasovou funkci hrtanu je radioterapie v počátečních stádiích onemocnění, T1 a T2, nejčastější terapií maligních nádorů hlasivek a své místo zastupuje i v chirurgicky neřešitelných formách onemocnění. Radioterapie může být v léčebné strategii postavena adjuvantně s cílem ozářit zbylou tkáň po chirurgickém vyjmutí vlastního nádoru, aby se předešlo riziku recidivy. Nebo naopak neoadjuvantně, kdy je cílem radioterapie snížit objem tumoru pro následný chirurgický výkon. Z terapeutického významu pak může být terapie kurativní i paliativní. Pro pokročilé nádory, T3 a T4, je vhodná chemoradioterapie. (21)

Před vlastním ozařováním je pacientovi, který leží na zádech, na simulátoru vytvořena ozařovací maska se zaměřovacími značkami pro snadnou rekonstrukci ozařovací polohy. Při plánování distribuce dávky je nutno vzít v úvahu, že hrtan je součástí dýchací trubice, během ozařování se mírně hýbe a je tomu tedy nutno přizpůsobit i ozařovací pole. Kritickými orgány je zde především krční mícha, štítná žláza a karotické tepny. (3, 22, Obr. 4.2a, Obr. 4.2b)

4.2.1 Konformní radioterapie

Pokud je nádor rozšířen na oba hlasivkové vazy, tedy T1b, používá se k radioterapii konformní technika (dále jen CRT) dvou kontralaterálních, či konvergentních ventrálních polí s 15° a 30° klíny, podle směru šíření tumoru a zakřivení povrchu, tvarovaných pomocí vícelamelového kolimátoru. Pokud je nádor omezen jen na jeden vaz, T1a, může terapeut přistoupit k jednostrannému ozařování pro dosažení většího šetření kritických orgánů, avšak nádor nesmí omezovat pružnost hlasivky nebo se nesmí šířit k přední komisuře. Tvar polí je pak přizpůsoben rozsahu cílového objemu, který musí obsahovat současně hlasivky s celou štítnou a prstencovou chrupavkou. (19, 22, Obr. 4.2.1a, Obr. 4.2.1b, Obr. 4.2.1c, Obr. 4.2.1d, Obr. 4.2.1e)

V případě incidence T2, N0, M0 nádoru glottis je ozařovací pole rozšířeno v ose pacienta tak, aby zahrnovalo celý hrtan až po horní hrudní aperturu. Při těchto pokročilejších stádiích glotických nádorů či při lokalizaci nádoru v oblastech supraglottis a/nebo subglottis se používají dvě tvarovaná laterolaterální pole, která mohou být „*eventuálně při anatomicky krátkém krku*“ (22, s. 79) doplněna o jedno přímé vertikální pole, s cílovým objemem v dolní části krku a nadklíčkových uzlinách. Častou příčinou přidání vertikálního pole je indikace profylaktického ozařování spádových uzlin pro možný výskyt metastáz, které jsou zde, jde-li o progresi nádoru do supraglottis, přítomny se 70 % pravděpodobností. Poté je ozařování uzlin společně s primárním nádorem nutností. (8, 22)

Nádory glottis T3 a T4 bývají už velmi často doprovázeny metastázami do spádových krčních uzlin a původ tumoru může pocházet infiltrací z okolních struktur. V těchto případech je efektivita radioterapie srovnatelná s chirurgickým výkonem, pacientovi hrozí ztráta hrtanu a při suspekci na existenci vzdálených metastáz je adekvátní podat cytostatickou léčbu spolu s ozařováním uzlin. Adjuvantní ozařování po totální laryngektomii má výhodu v nižší recidivě, avšak pacient je zbaven možnosti kvalitní komunikace. V praxi je proto často upřednostňována neoadjuvantní radioterapie před chirurgickým výkonem a laryngektomie je podstoupena, až když se radioterapie neprokáže validní. Tento způsob umožňuje zachování hlasu u zhruba 60 % pacientů, avšak recidiva je vysoce pravděpodobná. Především zde by proto měl být důsledně kladen důraz na poučení pacienta o možnostech léčby a jeho svobodné volbě. (8, 19, 22)

Při kurativním ozařování, fotony o energii 4 – 6 MV, se dodržuje běžný standard dávkové distribuce o dvou protilehlých polích 6 x 6 cm na oblast hrtanu. Po dosažení dávky 40 Gy je nutno zmenšit ozařované pole z důvodu šetření kritických orgánů, v tomto případě zejména krční míchy, a teleterapie T1 nádorů pokračuje až do celkové dávky 66 Gy. U kurativní terapie pokročilých nádorů je dodaná dávka ještě o 4 Gy vyšší, tedy 70 Gy, a stejná dávka platí i pro hyperfrakcionovaný režim při jednotlivých frakcích 2x denně po 1,4 – 1,6 Gy. Ozáření krčních uzlin se provádí přidáním jednoho přímého pole a kurativní dávka se pohybuje mezi 60 – 70 Gy. Pro profylaktické ozáření uzlin je doporučena dávka 50 Gy. (13, 19, 23)

4.2.2 IMRT technika

Intensity-Modulated Radiation Therapy (dále jen IMRT), tedy terapie modulovaným svazkem záření, vyniká možností šetření některých kritických orgánů oproti konformnímu způsobu ozařování ze dvou až tří polí. Běžný plán ozařování IMRT technikou je složen ze sedmi polí, připomínajících rozvinutý vějíř, s průsečíkem v tumoru. Tato dávková distribuce umožňuje šetření kritických orgánů měkkých tkání krku, krční míchy, štítné žlázy a karotid. (24, Obr. 4.2.2a, Obr. 4.2.2b, Obr. 4.2.2c, Obr. 4.2.2e)

Dávka na tumor je u IMRT techniky zpravidla používána vyšší v hodnotě 66 – 70 Gy po 33 frakcích, při ozařování 6 MV fotonovým svazkem. (25)

4.3 Chemoterapie

Systémová cytostatická chemoterapeutika mají schopnost zastavit buněčný cyklus v určité fázi dělení buňky, a to jak u patologických, tak u zdravých buněk po celém těle. Jsou tedy škodlivé pro organismus, avšak při riziku metastatického šíření, především při suspekci na vznik metastázy neznámé lokalizace, je vhodné jejich použití. (26)

Postavení k radioterapii, či chirurgickému výkonu, určuje jejich smysl. Cytostatická léčba může být postavena neoadjuvantně, kdy je cílem eliminace metastáz a zmenšení objemu nádoru. Adjuvantní podání má za úkol likvidovat „*tzv. zbytkovou nemoc, tj. nerozpoznané zbylé části nádoru a mikrometastázy*“ (27, s. 457). Maximálního terapeutického účinku se pak dosahuje podáním několika sérií různých cytostatických látek o odlišném mechanismu působení. (26, 27)

Z terapeutického hlediska může být chemoterapie indikována jak v kurativní, tak paliativní medicíně, která je nasazena u terminálních metastazujících nádorů pro pohodlnější dožití pacienta. (27)

Pacient pak chemoterapeutika, například přípravek cisplatin, požívá per os nebo jsou mu podávána intravenózně každé 3 týdny po třech dávkách. (26)

4.4 Biologická léčba

Nádorové buňky se podobně jako bakterie nebo viry vyznačují specifickými antigeny, jež je odlišují oproti zdravým buňkám. Intravenózně podaný prostředek pak může působit buď na cévy vyživující nádor, nebo přímo na jeho buňky a označí je pro imunitní systém, který je na takto označené buňky citlivější. Je zde využito přirozené obranyschopnosti pacienta, kdy imunitní systém za ideálních podmínek sám eliminuje onemocnění. (28)

K využití v praxi dochází kvůli vysoké ceně a špatné dostupnosti zřídka, tím spíše u nádorů hrtanu, které jsou touto modalitou léčeny raritně. K nasazení se přesto v této lokalizaci můžeme setkat u lymfomu krčních uzlin, který může infiltrovat struktury hrtanu, včetně glottis. (28, 29)

4.5 Paliativní léčba

V terminálních stádiích onemocnění, kdy primární nádor metastazoval do jiných struktur a jeho samotný objem působí pacientovi polykací či dýchací potíže, je nutno provést totální laryngektomii. Na zbylý pahýl hrtanu nebo u inoperabilních typů nádorů je pacientovi indikována paliativní radioterapie až do celkové výše 40 – 60 Gy dodaných do cílového objemu. Podání systémové chemoterapie je v rozsáhlých metastázách zřejmé. *„Léčebné odpovědi se dosáhne zhruba u 30 % paliativně léčených“* (30, s. 253). Frakcionační režimy paliativního ozařování bývají přizpůsobeny maximálnímu účinku radioterapie při minimálních komplikacích života pacienta. Taktéž dávky na frakci bývají vyšší, jelikož jsou stochastické účinky vzhledem ke špatné prognóze onemocnění méně relevantní než u kurativního záměru radioterapie. (27, 30)

4.6 Prognóza

Tumory glotické oblasti ve stádiu T1 – T2 jsou prognosticky velmi příznivé. V případě, že nedojde k napadení uzlin, tedy N0, je pětileté přežití bez recidivy zaznamenáno zhruba u 75 – 95 % pacientů. Recidiva onemocnění je v těchto případech také příznivá a dochází k ní jen v 10 – 20 %. (8, 13, 19, 23, 32)

V oblastech supraglottis a subglottis, které jsou náchylné k brzkému metastazování, se pětileté přežití snižuje na 40 - 50 % pacientů právě kvůli napadení spádových uzlin, které je diagnostikováno až u 70 % pacientů, a pozdější diagnóze, kdy bývají nádory už ve stádiích T3 až T4. Včasné nálezy v těchto oblastech bývají spíše náhodné, avšak včasná terapie vede i k dobrým prognózám, podobně jako u nádorů glottis. (8, 19)

V T3, N0/1, M0/1 případech nádorů hrtanu hrozí pacientovi indikace totální laryngektomie. Ten má právo ji při obavě ze ztráty hlasu zavrhnout a zvolit radioterapii i přesto, že takto pokročilé onemocnění hrozí vysokou pravděpodobností recidivy a špatné progrese. Pětileté přežití pacientů se zde pohybuje pod hranicí 40 %. Vysoce pokročilá stádia nádorů hrtanu, T3 – T4, se odvíjí od napadení lymfatického systému a i přes provedení totální laryngektomie se pětileté přežití rapidně snižuje. (8, 19, 23)

I přes úspěšně vyléčení jsou pacienti podrobováni pravidelným kontrolám na otorinolaryngologických odděleních kvůli recidivám, které nejvíce hrozí ve 2. – 3. roce po vyléčení. (4, 13)

5. CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZA

V této bakalářské práci byly stanoveny následující cíle a hypotézy:

5.1 Cíle práce

Cíl 1: Zpracovat a vyhodnotit výsledky radioterapie nádorů hlasivek.

Cíl 2: Porovnat skutečné výsledky radioterapie nádorů hlasivek s výsledky udávanými odbornou literaturou.

5.2 Hypotéza

Skutečné výsledky radioterapie se liší od výsledků udávaných odbornou literaturou. Pravděpodobně to souvisí s použitím menších dávek s příchodem nových ozařovacích technik.

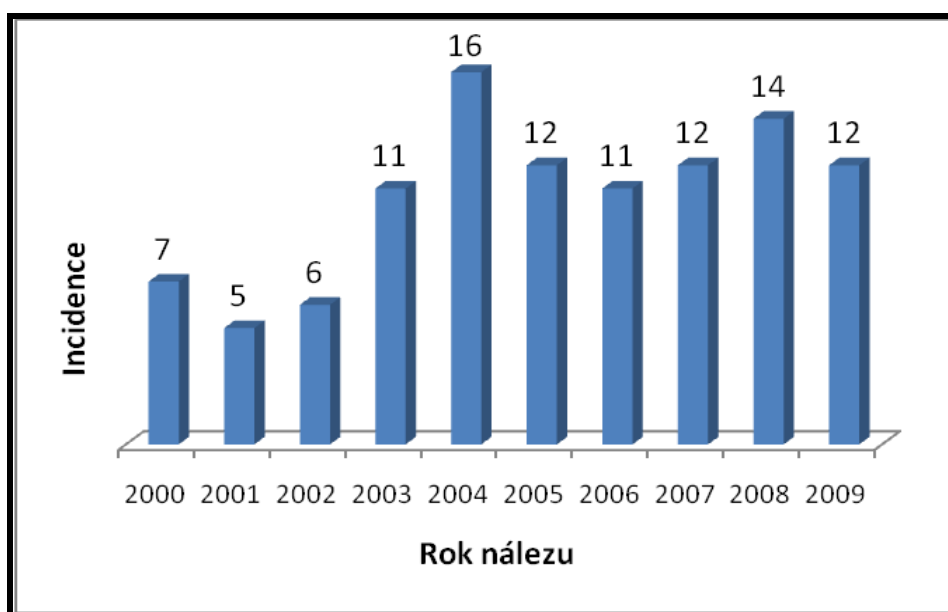
6. METODIKA

K vyhodnocení dat byl použit kvantitativní výzkum podložený daty získanými ze zdravotnické dokumentace, chorobopisů shromážděných Onkologickým oddělením Nemocnice České Budějovice, a.s. Soubor obsahuje informace o léčbě pacientů Jihočeského kraje, pouze s diagnózou C32.0, karcinomem hlasivek, v letech 2000 - 2009. Tato data byla shromážděna v neomezené množině pacientova věku, TNM klasifikace i pohlaví, avšak někteří pacienti museli být z výzkumu odebráni pro nekompletnost dokumentace nebo nemožnost dohledat jejich současný status.

Zkoumaným znakem byla především recidiva onemocnění po kurativní léčbě tumorů ve stádiích T1 a T2, dále bylo hodnoceno pětileté přežití pacientů, porovnání technik IMRT a CRT a úspěšnost chirurgického odebrání hrtanu. Taktéž byly hodnoceny dávky dodané cílovému objemu. Tyto výsledky byly poté porovnány s odbornou literaturou.

7. VÝSLEDKY

Hodnocen byl soubor 106 pacientů, kteří podstoupili radioterapii pro karcinom hlasivek v rozmezí let 2000 až 2009. Kurativní léčbu podstoupilo z tohoto souboru 91 pacientů. Zbýlých 15 pacientů podstoupilo léčbu paliativní, nebo jim byla nejprve provedena záchranná totální laryngektomie s následnou radioterapií. Těchto 15 případů je proto z některých výsledků vyjmutu.



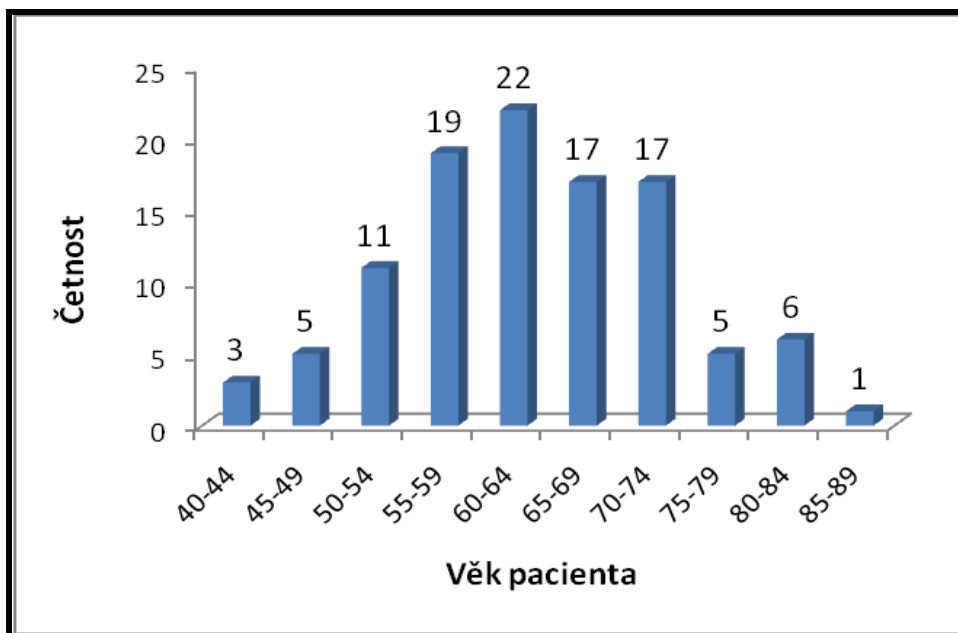
Graf č. 1 – Celková incidence onemocnění ve sledovaných letech

Sledování pacientů proběhlo v minimálním rozsahu po 1 měsíc, maximálním přes 15 let a medián sledování je roven 6 let.

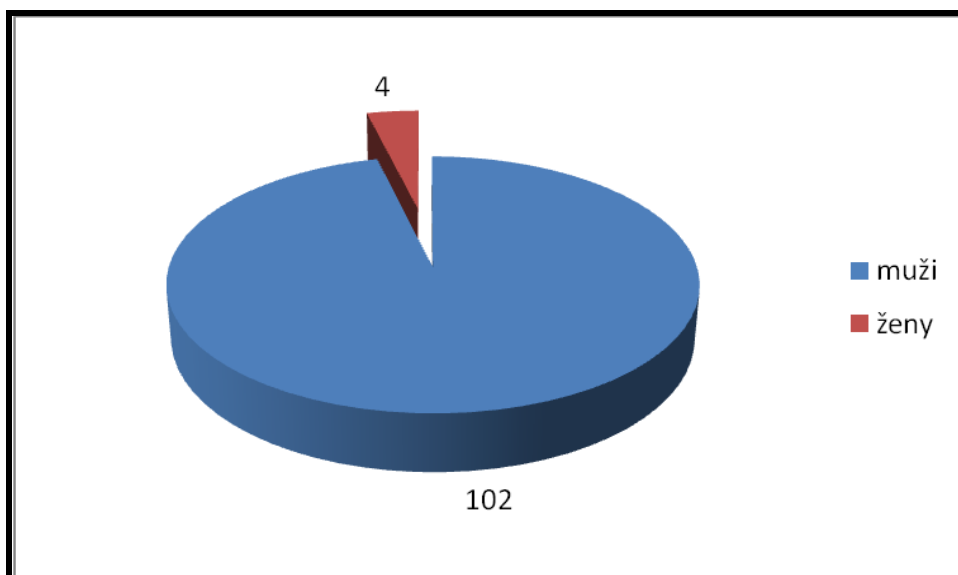
7.1 Charakteristika datového souboru

Onemocnění bylo zpravidla diagnostikováno mužům. Medián věku, ve kterém byl tumor objeven, je roven 63 let a průměr 63,3 let. Incidence nádoru byla u nejmladšího

pacienta zaznamenána ve 44 letech a naopak u nejstaršího v 87 letech. Ze 106 pacientů byl tumor diagnostikován pouze 4 ženám.

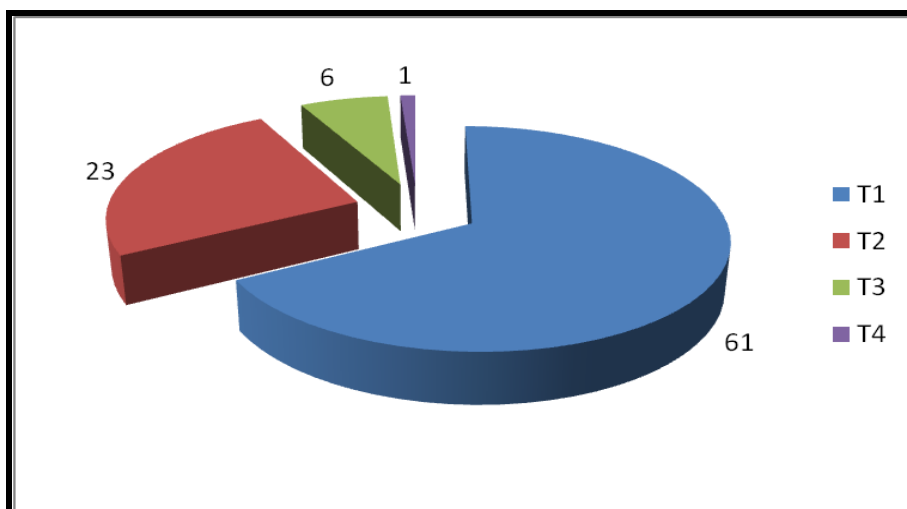


Graf č. 2 – Nález karcinomu dle věku osoby



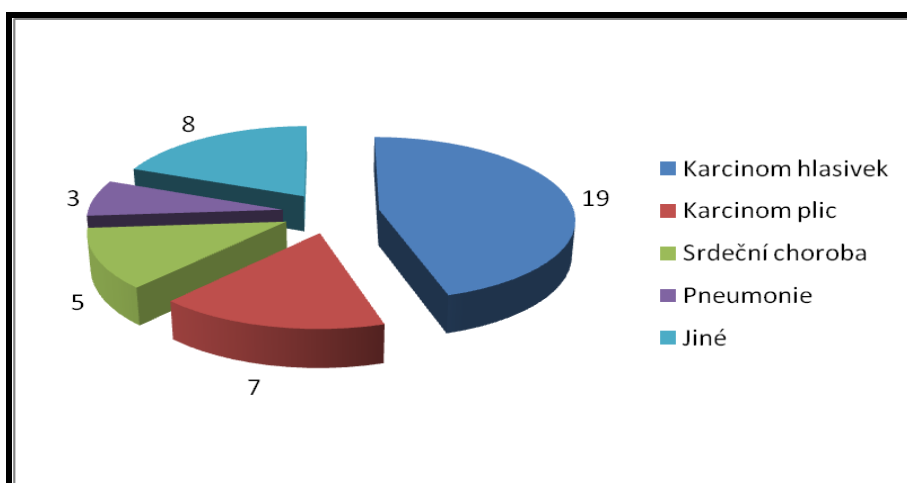
Graf č. 3 – Nález karcinomu dle pohlaví osoby

Stagingové zastoupení kurativně léčených pacientů odpovídá 63 incidencím v T1 stádiích, 23 incidencím v T2 stádiích, 6 incidencím pro T3 a pouze jeden kurativně léčený pacient byl diagnostikován v T4 stádiu. Medián sledování zastupující tento soubor odpovídá 7 letem.



Graf č. 4 – Stagingové zastoupení kurativně léčených pacientů

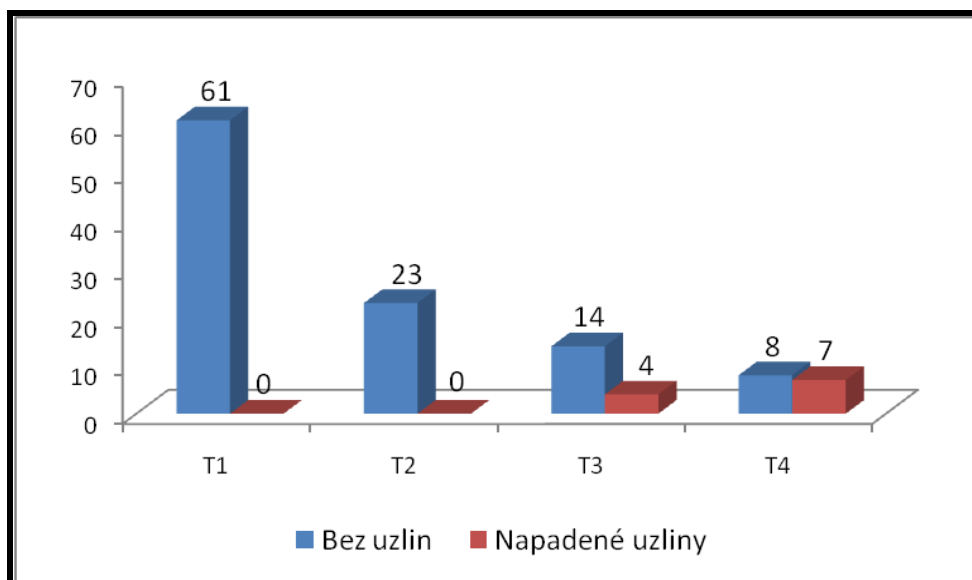
Úmrtí pacientů bylo zaznamenáno ve 42 případech, z toho 19 pacientů prokazatelně zemřelo na onemocnění hlasivek a 23 na jiné onemocnění. Převážně se jednalo o nádorová onemocnění plic, pneumonie či srdeční selhání.



Graf č. 5 – Příčina úmrtí pacientů kurativního souboru

Paliativně či adjuvantně léčených pacientů bylo celkem 15, z toho 8 případů ve stádiu T3 a 7 ve stádiu T4.

Společně s vyšším stádiem pokročilosti tumoru roste i četnost postižení uzlin. V plném rozsahu souboru je s nulovou incidencí v T1 a T2 pravděpodobnost postižení minimální a spíše suspektní, avšak přibývá se 4 případy v T3 stádiu a 7 případy v T4 stádiu. Vzhledem k absolutním počtům 14 a 8 incidencí nádorů pro T3 a T4, tak vychází pravděpodobnost postižení uzlin na 28,57 % pro T3 tumory a 87,50 % pro tumory T4.



Graf č. 6 – Postižení uzlin vzhledem velikosti tumoru

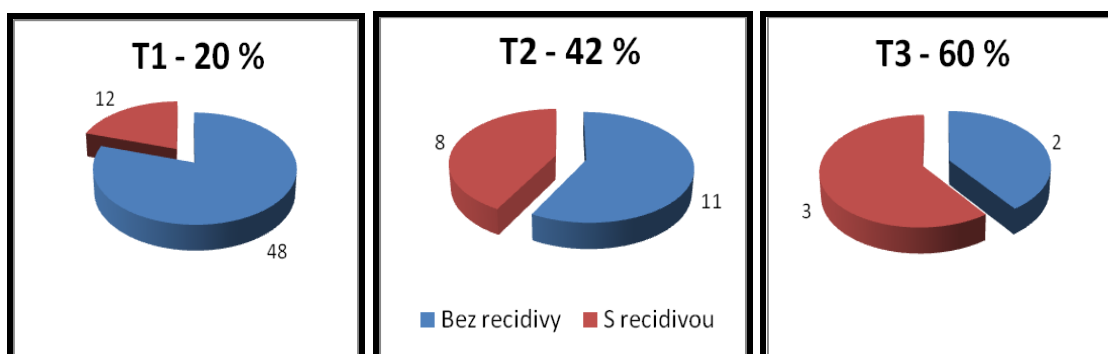
Existence sekundárních nádorů nebo nádorů vzniklých po ukončení terapie hlasivek byla zjištěna 20 pacientům z celého datového souboru, z toho v 11 případech šlo o plicní tumory, jeden tumor jícnový a jeden hltnu. Zbylých 7 případů bylo lokalizováno v játrech, terminální trávící soustavě, prostatě nebo šlo o nádory kůže. Zda jde o metastatické šíření, či o onemocnění vzniklé nezávisle k nádoru hlasivek, je předmětem diskuze.

Lokalizace	Četnost
Karcinom plic	11
Melanom	1
Basaliom	1
Karcinom tl. střeva	1
Karcinom jater	1
Karcinom hltanu	1
Karcinom prostaty	2
Karcinom jícnu	1
Mediastinum	1
Celkem	20

Tabulka č. 5 – lokalizace sekundárních nádorů

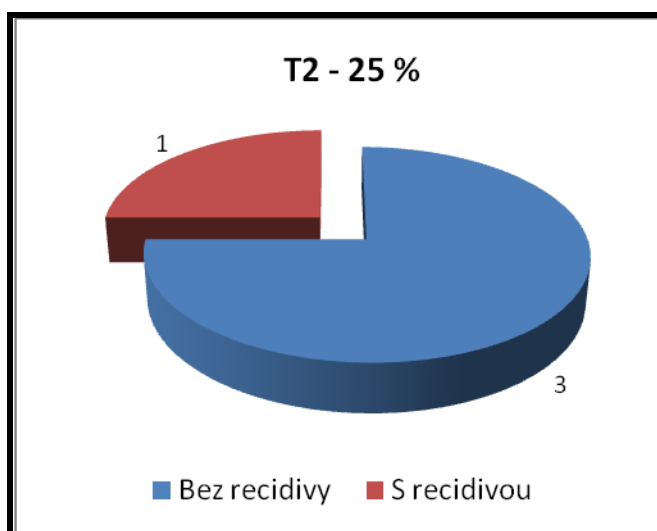
7.2 Porovnání technik

Pacienti byli kurativně ozařováni převážně konformní radioterapií, po 60, 19 a 5 případech incidence v T1, T2 a T3 stádiu, kde byla zaznamenána recidiva ve 12, 8 a 3 případech. Výsledným poměrem recidivy pro kurativní ozařování konformní radioterapií je pro T1 tumory 20,00 % výskyt, 42,11 % pro T2 tumory a 60,00 % výskyt pro T3 tumory. Průměrná doba do vzniku recidivy odpovídá 3,0 letem pro T1, dále 1,6 roku pro T2 tumory a 1,25 roku pro T3 tumory. Tumory T4 stádia jsou pro nedostatek dat nezhodnotitelné.



Graf č. 7 – Recidiva onemocnění po kurativním ozáření technikou CRT

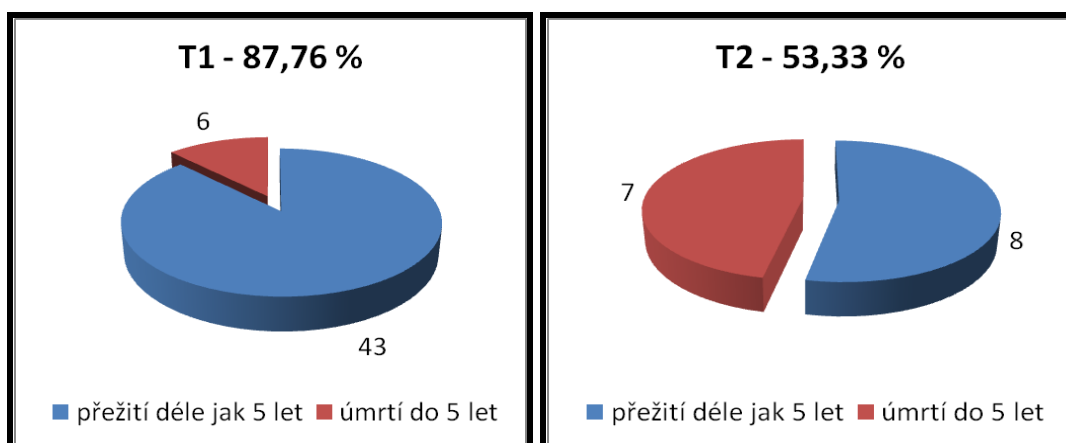
Pouze 6 pacientů s 1 zaznamenaným případem recidivy po 2 letech, ve stádiu T2, bylo kurativně léčeno pomocí IMRT techniky. Vzhledem k celkovým 4 incidencím T2 tumorů léčených IMRT technikou tak odpovídá 25,00 % recidivě. Tumory stádia T1 a T3 zaznamenávají nulovou recidivu, avšak s incidencí po jednom případě pro obě stádia, jsou pro nedostatek dat nezhodnotitelné.



Graf č. 8 – Recidiva onemocnění po kurativním ozáření technikou IMRT

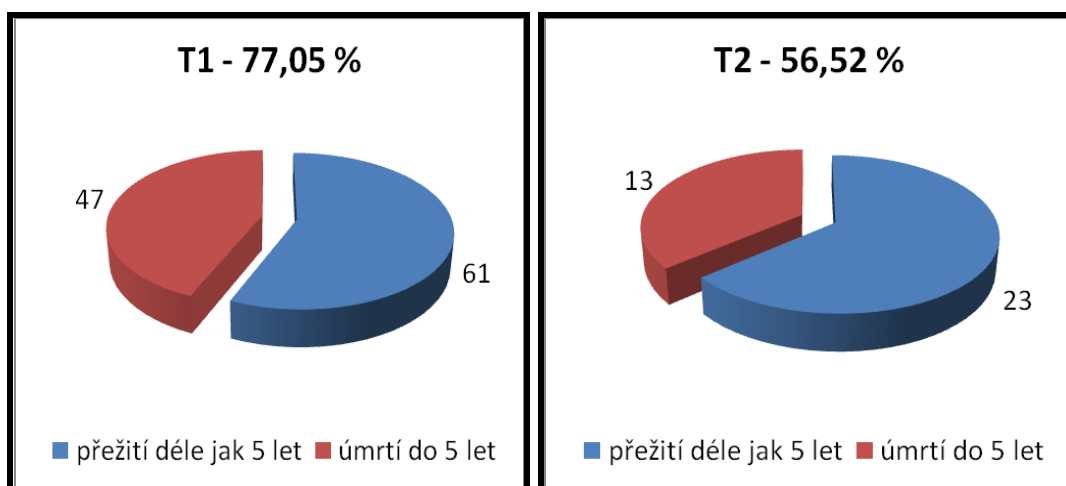
7.3 Pětileté přežití pacientů

Pětileté přežití bylo hodnoceno dvěma způsoby. Cancer Specific Survival Rate (poměr přežití pacientů s rakovinou, dále jen CSSR) hodnotí přežití pacientů po dobu pěti let, a určuje poměr úmrtí pacientů na nádor hlasivek ve sledovaném souboru. V T1 stádiu ze 63 pacientů na nádor hlasivek zemřelo celkem 6 a v T2 stádiu 7 z 23 osob. Pětileté přežití pak odpovídá 90,16 % pro T1 stádium a 69,57 % pro stádium T2.



Graf č. 9 – CSSR poměr pětiletého přežití kurativního souboru

Druhým způsobem hodnocení pětiletého přežití je Overall Survival Rate (celkový poměr přežití, dále jen OSR), který se vyhodnocuje v poměru absolutních počtů živých pacientů k mrtvým, bez ohledu na typ onemocnění. Výsledný poměr kurativního souboru v rozsahu 91 pacientů je 77,05 % u případů T1 onemocnění hlasivek a 56,52 % u nádorů T2.

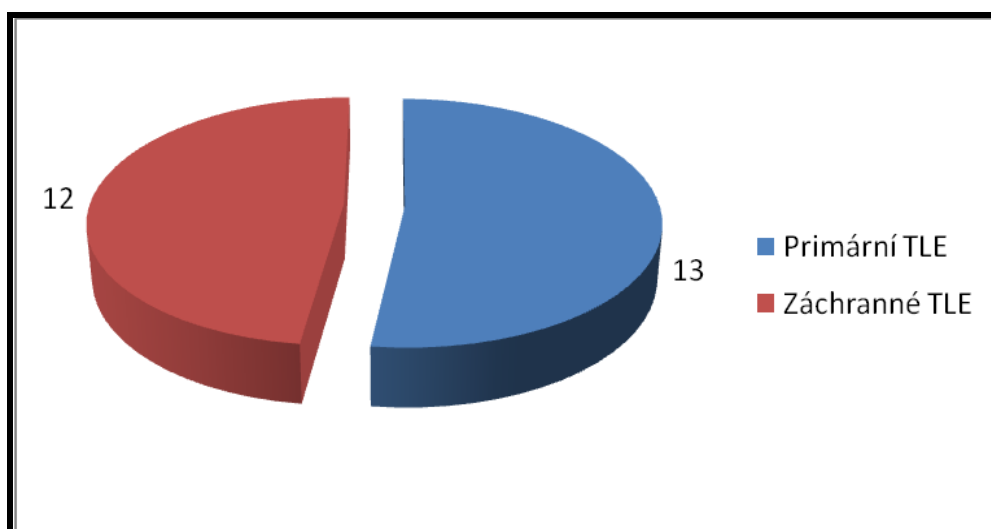


Graf č. 10 – OSR poměr pětiletého přežití kurativního souboru

Kvalitu jednotlivých technik nelze zhodnotit pro nedostatek dat.

7.4 Totální laryngektomie

V celkovém rozsahu souboru dat, 106 sledovaných pacientů, byla totální laryngektomie provedena 25 pacientům, z toho 13 případům byla indikována jako primární léčba před radioterapií, a to pouze v T3 a T4 stádiích.



Graf č. 11 – Poměr primárních a záchranných laryngektomií

Tento přístup skončil se 66,67 % úspěšností pětiletého přežití pro 6 incidencí T3 tumorů, 14,29 % přežití pro 7 incidencí T4 tumorů a průměrná doba prodloužení života pro tyto kategorie odpovídá 6,5 letem pro T3 a 3,4 letem pro T4 případy.

Primární TLE	T3	T4
Absolutní četnost	6	7
Přežilo 5 a více let	4	1
OSR poměr přežití	66,67%	14,29%
Průměrná doba přežití	6,5 let	3,4 roky

Tabulka č. 6 - Účinnost primárních totálních laryngektomií

Zbýlých 12 pacientů muselo podstoupit záchranné odebrání hrtanu až po recidivě kurativního ozařování. Tyto operace byly nutné provést v 5 případech v T1 stádiu, 5

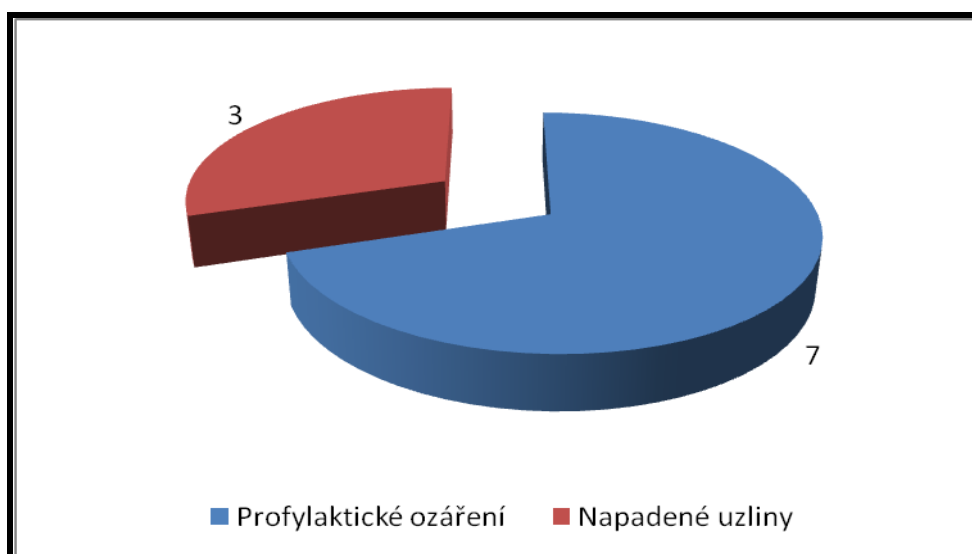
v T2 stádiu a ve 2 případech T3 stádia. Účinnost totální laryngektomie v T3 stádiu lze pro nedostatek dat jen těžko zhodnotit, avšak v T1 stádiu bylo pětileté přežití rovno 80,00 % s průměrným prodloužením délky života o 6,6 let a v T2 stádiu 40,00 % s prodloužením života o 4,2 roky.

Záchranné TLE	T1	T2	T3
Absolutní četnost	5	5	2
Přežilo 5 a více let	4	2	1
OSR poměr přežití	80,00%	40,00%	50,00%
Průměrná doba přežití	6,6 let	4,2 roky	3 roky

Tabulka č. 7 – Účinnost záchranných totálních laryngektomií

7.5 Profylaktické záření uzlin

Celkem u 11 pacientů byla zaznamenána infiltrace tumoru do spádových uzlin. Z toho 8 případů se řešilo radikální resekcí uzlin spolu s totální laryngektomií a zbylí 3 pacienti s postižením uzlin ve stádiích T3 a T4 byli ozařováni kurativně s přežitím 2 roky a více než 6 let ve stádiu T3 a méně, než jeden rok ve stádiu T4. Dalších 7 pacientů ve stádiu T1 – T4 bylo ozařováno profylakticky. Z těchto 10 pacientů můžeme vyhodnotit výsledky léčby pouze u 8 z nich, další dva zemřeli na jinou diagnózu krátce po dokončení terapie. U dvou pacientů v T1 stádiu bylo profylaktickým ozářením dosaženo nulové recidivy po skončení radioterapie a dlouhodobého přežití více než 15 let. V jednom T2 případě byla naopak recidiva zaznamenána do jednoho roku po skončení terapie. Zbylé 2 případy stádia T3 zaznamenaly recidivu v rozsahu 1 – 4 let.



Graf č. 12 – Poměr indikace k ozařování spádových uzlin

Stádium	Celkem	Zhodnotitelné	Bez recidivy
T1	2	2	2
T2	3	1	0
T3	2	2	0

Tabulka č. 9 – Dosažení pětileté kontroly u profylaktického ozařování

7.6 Dávka dodaná cílovému objemu

Minimální dávka dodaná cílovému objemu odpovídala v kurativním souboru v 80 případech 60 Gy.

V sedmi případech odpovídala dávka 61, 63 nebo 66 Gy. Dva pacienti jsou z těchto dat vyjmuti pro brzké úmrtí na jiné onemocnění. Zbylí pacienti se při použití vyšších dávek dožili v T1 stádiu bez recidivy 13 a více let, v T2 stádiu 1 – 6 let.

Dávka	61 Gy	63 Gy	66 Gy
T1	13 let	14 let	
T2		1 rok	6 a 1 rok

Tabulka č. 9 – Přežití pacientů při použití vyšší dávky než standardní

Ve dvou zhodnotitelných případech byla dávka použita menší, 58 Gy na tumor T1 s přežitím více, než 13 let a 59,5 Gy v případě T3 s přežitím 4 let.

Dávka	58 Gy	59,5 Gy
T1	13 let	
T3		4 roky

Tabulka č. 10 – Přežití pacientů při použití nižší dávky, než standardní

8. DISKUZE

V letech 2000 – 2009 byl v Nemocnici České Budějovice, a.s. diagnostikován nádor hlasivek 106 pacientům ve stádiích T1 – T4, přičemž 91 pacientů bylo ozařováno kurativně. Křivka věkové hladiny pacientů v době objevení tumoru odpovídá svým tvarem Gaussovskému rozdělení s píkem v 60 - 64 letech. Toto rozložení téměř odpovídá odborným statistickým zdrojům, které největší četnost zmiňují v 55 – 59 letech života (2). Musíme však brát v úvahu, že odborná literatura uvádí diagnostiku počátečních stádií, zatímco data z tohoto výzkumu obsahují i 22 pacientů s počátkem sledování ve stádiích T3 a T4, která zmíněnou křivku ovlivňují. V souboru se objevily pouze 4 ženy oproti 102 mužům. Zde se s odbornou literaturou, udávající téměř rovnovážný poměr, absolutně rozcházejí, avšak se skutečností, že naprostou většinu nemocných tvořili kuřáci, se s literaturou opět shledávám (9). Tento rizikový faktor byl k nalezení téměř ve všech chorobopisech, které mi byly poskytnuty.

Soubor 106 pacientů je procentuelně zastoupen s 57,54 % případy tumorů v T1 stádiu, 21,69 % případy v T2 stádiu, 13,20 % v T3 stádiu a v 7,54 % v T4 stádiu. Vysoká procenta v T1 a T2 stádiích tak podporují teorii udávanou odbornou literaturou, že nádory hlasivek jsou v 60 % diagnostikovány brzy v počátečních stádiích, což zvyšuje i pravděpodobnost přežití pacienta. (4, 16)

Taktéž souhlasí fakt, že nádorová onemocnění hlasivek do spádových uzlin metastazují až v pozdních stádiích, kdy byla zjištěna 28,57 % pravděpodobnost ve stádiích T3 a 87,50 % pravděpodobnost napadení ve stádiích T4. Odborná literatura v této problematice udává 70 % pravděpodobnost napadení uzlin v případě, že pokročilý tumor infiltruje z glotické oblasti směrem do oblasti supraglottis, která je bohatě lymfaticky proliferována. (19)

U pacientů bylo diagnostikováno dalších 20 malignit po skončení terapie zaměřené na nádor hlasivek. Více jak polovina z těchto tumorů byla zpozorována v plicích, další případy byly nalezeny v průdušnici, hltanu, mediastinu a v ostatních vzdálených strukturách. Důkazy o tom, zda šlo o metastatické šíření, jsem nebyl z dokumentace

schopen dohledat, avšak jsem přesvědčen, že tyto nádory souvisí i s výše zmíněnými rizikovými faktory, především kouřením.

Pětiletý CSSR poměr přežití kurativně léčených pacientů u CRT techniky odpovídá v T1 případech 90,16 %, v T2 případech 69,57 % a v T3 případech 57,14 %. Stádium T4 nebylo z důvodu nedostatku dat možné zhodnotit, jelikož T4 případy se v Jihočeském kraji řešily především totální laryngektomií s adjuvantní radioterapií. V porovnání s odbornou literaturou odpovídají tumory ve stádiu T1 svým pětiletým přežitím normám, tedy 75 – 95 % udávanými literaturou, avšak přežití T2 stádií se zřetelně nachází pod udávanými hodnotami, které jsou pro první dvě stádia téměř totožná (8). Důvodem odchylky může být nižší dávka dodaná cílovému objemu, zpravidla 60 Gy místo 66 Gy, ale i malá velikost sledovaného souboru v četnosti pouhých 15 kurativně léčených pacientů pro CSSR poměr a 8 pacientů tak muselo být ze statistiky vyřazeno. T3 stádium pak odborné literatuře odpovídá a dokonce jej mírně převyšuje.

Recidiva onemocnění byla zjištěna v 19,67 % v T1 stádiu. Tento hraničící poměr souhlasí s 10 – 20 % udávanými v literatuře (19). 39,13 %, odpovídající recidivě onemocnění v T2 stádiu, se již s odbornou literaturou opět rozchází, pravděpodobně ze stejných důvodů popsaných v předchozím odstavci. (19) T3 stádium pak zaznamenává recidivu v 60,00 % onemocnění.

Totální laryngektomie byla po recidivě onemocnění provedena 12 pacientům, z toho 7 prodloužila život o více než 5 let bez komplikací s nejvyšším úspěchem v T1 stádiích. Důvodem jsou podle mého názoru pravidelné kontroly na ORL klinikách po ukončení teleterapie. Recidivuje-li nádor stádia T1 a T2, lékař při kontrole recidivu včas objeví, zatímco opětovné recidivy rozvinutých onemocnění jsou masivnější a hůře zvladatelné.

Hypotézu, že výsledky radioterapie se liší na základě používání nových ozařovacích technik, s nižší dávkou dodanou do cílového objemu, mohou částečně potvrdit. Minimální dávky byly tumoru dodávány s příchodem IMRT techniky zpravidla nižší, 60 Gy a pouze v jednom případě 66 Gy, oproti standardním 66 - 70 Gy. Současné byly dodány nižší minimální dávky i u pacientů ozařovaných CRT technikou,

kteřé se běžně indikují v hodnotě 66 Gy. 75 pacientů bylo ve skutečnosti ozářeno minimální dávkou 60 Gy. S tímto faktem může souviset i nízký index pětiletého přežití ve stádiu T2, kurativního souboru. (19, 33)

Pro kvalitní porovnání výsledků obou technik nebylo možné sehnat dostatek dat, jelikož CRT technikou bylo ozařováno s kurativním záměrem 85 osob, zatímco IMRT technikou pouhých 6. Kurativní IMRT technika pro nádory hlasivek byla na radioterapeutickém oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s. používána až od roku 2007, a v této práci jsou shromážděna data jen do 2009, doporučuji proto opakovat obdobné statistické šetření znovu s prodlevou několika let, jelikož trend používání této techniky narůstá. Data od roku 2010 do této práce nemohla být zahrnuta, jelikož nádory hlasivek recidivují zpravidla do 5 let od ukončení teleterapie.

Taktéž kvalitní porovnání výsledků radioterapie je u jednotlivých dávek pro statisticky malý soubor dat možné jen nastítnit. Z 91 kurativně zářených pacientů bylo 80 osob ozařováno dávkou 60 Gy, 7 osob dávkou vyšší a 4 osoby dávkou nižší. Pouze v T1 stádiu při použití vyšší dávky bylo zaznamenáno vysoké přežití pacientů. V T2 stádiu se dožil více než 5 let pouze jeden pacient ze tří.

S recidivou onemocnění v závislosti na dávce a technice však může souviset i rozdíl v dávkách, které obdrží kritické orgány a tkáň okolo cílového objemu. Vzhledem k mikroskopickému šíření tumoru tak může nádor perzistovat v oblastech s nižší izodózou a následně recidivovat. V porovnání IMRT a CRT techniky jsou pak dávky na měkké tkáň okolo tumoru u CRT techniky vyšší a mohou tak působit profylakticky. Pro zhodnocení této problematiky však nedisponuji dostatečným množstvím dat, jelikož v chorobopisech pacientů není možné dohledat, v jaké oblasti nádor recidivoval.

9. ZÁVĚR

V letech 2000 – 2009 byl v Jihočeském kraji diagnostikován karcinom hlasivek 106 osobám s fatálními následky v 25 případech o různém stupni progresu nemoci. Tento typ onkologického onemocnění je specifický pro populaci kuřáků, kteří trpí nádory hlasivek výrazně více než nekuřáci, čímž upozorňuji na zřetelné základy prevence.

Cílem této práce bylo za pomoci archivu onkologického oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s. shromáždit a vyhodnotit detaily o léčbě zmíněné problematiky a zpracovat kvantitativní statistické šetření účinnosti teleterapie v kurativně léčených případech. Tato data byla následně porovnána s fakty udávanými odbornou literaturou a bylo zjištěno, že léčba pacientů v T1 stádiu odpovídá běžné účinnosti terapie, avšak v T2 stádiu již končila recidivou i úmrtím častěji, než je v tomto stádiu běžné.

Jelikož incidence karcinomu hlasivek patří mezi méně časté formy rakoviny a IMRT technika byla na radioterapeutickém úseku Nemocnice České Budějovice, a.s. zavedena až v roce 2007, shledávám hlavní nedostatek této práce v malém souboru dat, která bylo možné dohledat. Nejsm tedy schopen potvrdit, či vyvrátit udávanou hypotézu v plném rozsahu a porovnat výsledky jednotlivých technik, které tak byly pouze nastíněny. Mohu však potvrdit tvrzení, že dávky používané ke kurativnímu ozařování jsou nižší, než doporučují odborné zdroje, a snižují tak pravděpodobně účinnost radioterapie, především v T2 stádiu onemocnění. Nižší dávky dodané cílovému objemu byly zaznamenány jak s příchodem IMRT techniky, tak s původní konformní radioterapií. Nižší dávková distribuce je však zaznamenána také na tkáních okolo cílového objemu, kde může tumor kvůli mikroskopickému šíření perzistovat a následně recidivovat. Doporučuji tento fakt k podrobnějšímu prozkoumání.

Tato práce může sloužit jako statistické hlášení pro onkologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s. a ovlivnit tak terapii budoucích pacientů. Taktéž může sloužit k edukaci veřejné i odborné populace a zvýšení informovanosti o riziku, původu a prevenci nádorů hlasivek.

10. SEZNAM INFORMAČNÍCH ZDROJŮ

1. *CANCER* Mondial [online]. Lyon (Francie): International Agency for Research on Cancer, © 2010 [cit. 2015-03-05]. Dostupné z: <http://www-dep.iarc.fr/>
2. DUŠEK Ladislav, MUŽÍK Jan, KUBÁSEK Miroslav, KOPTÍKOVÁ Jana, ŽALOUDEK Jan, VYZULA Rostislav. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2015-3-05]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.
3. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. *Radiační onkologie*. 1. vyd. Praha: Karolinum, c2007, xviii, 457 s. ISBN 978-802-4614-434.
4. HAHN, Aleš. *Otorinolaryngologie a foniatrie v současné praxi*. 1. vyd. Praha: Grada, 2007, 390 s. ISBN 978-802-4705-293.
5. ČIHÁK, Radomír. *Anatomie*. 2., upr. a dopl. vyd. Editor Miloš Grim. Praha: Grada, 2002, 470 s. ISBN 9788024701431.
6. GOODWILL ENTERPRISE DEVELOPMENT, LTD. *Anatronica: Interactive Anatomy 3D* [online]. Hong Kong, 2010 [cit. 2015-04-28]. Dostupné z: www.anatronica.com
7. *TNM Klasifikace zhoubných novotvarů*. 7. vyd. Editor L Sobin, M Gospodarowicz, Christian Wittekind. Chichester: Wiley, c2010, 246 s. ISBN 978-809-0425-965.
8. Laryngeal Cancer Treatment: General Information About Laryngeal Cancer. NATIONAL CANCER INSTITUTE. *National Cancer Institute: at the National Institutes of Health* [online]. Bethesda: National Cancer Institute, 2014, updated July 31, 2014 [cit. 2015-03-05]. Dostupné z: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/laryngeal/HealthProfessional/page1/>
9. *Onkologická rizika: Prevence nádorových onemocnění ve 21. století; Národní program zdraví*. 1. vyd. Brno: GAD STUDIO, 2001, 95 s. ISBN 8023876201.
10. KOMÁREK, Lumír, Josef DRBAL, Věra KERNOVÁ, Miloslav KODL a David KOMÁREK. *Prevence nádorových onemocnění v primární péči*. 3. vyd. Praha: Centrum zdraví, 2000. ISBN 80-7071-155-8.

11. LÜLLMANN, Heinz, Klaus MOHR a Martin WEHLING. *Farmakologie a toxikologie: překlad 15., zcela přepracovaného vydání*. Vyd. 2. české. Praha: Grada, 2004, 725 s. ISBN 80-247-0836-1.
12. BLAŠKOVÍČ, Dionýz. *Základy lékařské virológie*. Bratislava: VEDA, vydavateľstvo Slovenskej akadémie vied, 1978. ISBN 71-121-78.
13. European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases: Vocal fold cancer. SHULTZ, Philippe. *ScienceDirect* [online]. Elsevier Masson SAS, 2011, © 2015 [cit. 2015-03-05]. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879729611000809>
14. GÁL, Břetislav. Prekancerózy v ORL oblasti. *Klinická onkologie* [online]. 2013, 26 (Suppl), str. 13 - 16 [cit. 2015-03-31]. Dostupné z: <http://www.eonkologie.cz/vzdelavani2/67-archiv/2013-suppl/535-2013-supplgal>
15. HENAU, Kris, Elizabeth Van EYCKEN, Geert SILVERSMIT a Eero PUKKALA. Regional variation in incidence for smoking and alcohol related cancers in Belgium. *Cancer Epidemiology* [online]. 2015, vol. 39, issue 1, s. 55-65 [cit. 2015-04-02]. DOI: 10.1016/j.canep.2014.10.009.
16. DECHAPHUNKUL, T. Epidemiology, risk factors, and overall survival rate of laryngeal cancer in Songklanagarind Hospital. [online]. 2011 [cit. 2015-04-28]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21560844>
17. VYHNÁNEK, František. *Chirurgie 1: pro střední zdravotnické školy*. 2. přepr. vyd. Praha: Informatorium, 2003, 224 s. ISBN 80-733-3005-9.
18. ZACHAROVÁ, Eva, Miroslava HERMANOVÁ a Jaroslava ŠRÁMKOVÁ. *Zdravotnická psychologie: teorie a praktická cvičení*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2007, 229 s. Sestra (Grada). ISBN 978-80-247-2068-5.
19. DOBBS, Jane, Ann BARRETT a Daniel ASH. *Praktické plánování radioterapie*. 1. vyd. Praha: Anomal, 1992, 302 s. ISBN 80-900-2358-4.
20. ZEMAN, Miroslav. *Chirurgická propedeutika*. 2., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2000, 516 s. ISBN 80-716-9705-2.
21. ADAM, Zdeněk, Jiří VORLÍČEK a Jana KOPTÍKOVÁ. *Obecná onkologie a podpůrná léčba*. 1. vyd. Praha: Grada, 2003, 787 s. ISBN 8024706776.

22. SPURNÝ, Vladimír, Pavel ŠLAMPA a Daniel ASH. *Moderní radioterapeutické metody*. 1. vyd. Brno: IDVPZ, 1999, 118 s. ISBN 80-701-3267-1.
23. HAFFTY, Bruce G a Lynn D WILSON. *Handbook of radiation oncology: basic principles and clinical protocols*. Sudbury, Mass.: Jones and Bartlett, c2009, p. ISBN 0763731439.
24. GOMEZ, Daniel, Oren CAHLON, James MECHALAKOS a Nancy LEE. An investigation of intensity-modulated radiation therapy versus conventional two-dimensional and 3D-conformal radiation therapy for early stage larynx cancer. *Radiation Oncology* [online]. 2010, vol. 5, issue 1, s. 74- [cit. 2015-03-30]. DOI: 10.1186/1748-717X-5-74. Dostupné z: <http://www.ro-journal.com/content/5/1/74>
25. OSMAN, Sarah O.S., Eleftheria ASTREINIDOU, Hans C.J. DE BOER, Fatma KESKIN-CAMBAY, Sebastiaan BREEDVELD, Peter VOET, Abraham AL-MAMGANI, Ben J.M. HEIJMEN a Peter C. LEVENDAG. IMRT for Image-Guided Single Vocal Cord Irradiation. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* [online]. 2012, vol. 82, issue 2, s. 989-997 [cit. 2015-03-30]. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.12.022. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301610037247>
26. Chemotherapy for laryngeal and hypopharyngeal cancers. AMERICAN CANCER SOCIETY. *American Cancer Society* [online]. 2014. vyd. Atlanta, 2014, 4.8.2014 [cit. 2015-04-28]. Dostupné z: <http://www.cancer.org/cancer/laryngealandhypopharyngealcancer/detailedguide/laryngeal-and-hypopharyngeal-cancer-treating-chemotherapy>
27. BECKER, Horst D. *Chirurgická onkologie*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2005, xxv, 854 s. ISBN 80-247-0720-9.
28. BERGEROVÁ, Yvona. *Biologická léčba u onkologických pacientů z pohledu všeobecné sestry*. Plzeň, 2014. Dostupné z: <http://hdl.handle.net/11025/14771>. Bakalářská práce. Západočeská univerzita v Plzni. Vedoucí práce Mgr. Simona Boudová.
29. JOHNSTON, Patrick B, RuiRong YUAN, Franco CAVALLI a Thomas E WITZIG. Targeted therapy in lymphoma. *Journal of Hematology* [online]. 2010, vol. 3,

issue 1, s. 45- [cit. 2015-03-31]. DOI: 10.1186/1756-8722-3-45. Dostupné z: <http://www.jhoonline.org/content/3/1/45>

30. VORLÍČEK, Jiří, Zdeněk ADAM a Yvona POSPÍŠILOVÁ. *Paliativní medicína*. 2., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada-Avicenum, 2004, 537 s., [4] s. barev. obr. příl. ISBN 80-247-0279-7.

31. KAVANAGH, Kevin. Ear Nose & Throat - USA: Allergy, Ear Tubes, Hearing Loss, Tonsills and Larynx (Voice Box) Cancer. ENT USA. [online]. 28.10.2014 [cit. 2015-04-28]. Dostupné z: http://www.entusa.com/larynx_photo.htm

32. TIDY, Colin. Laryngeal Cancer. [online]. 2011, 18.3.2011 [cit. 2015-04-28]. Dostupné z: <http://www.patient.co.uk/doctor/laryngeal-cancer>

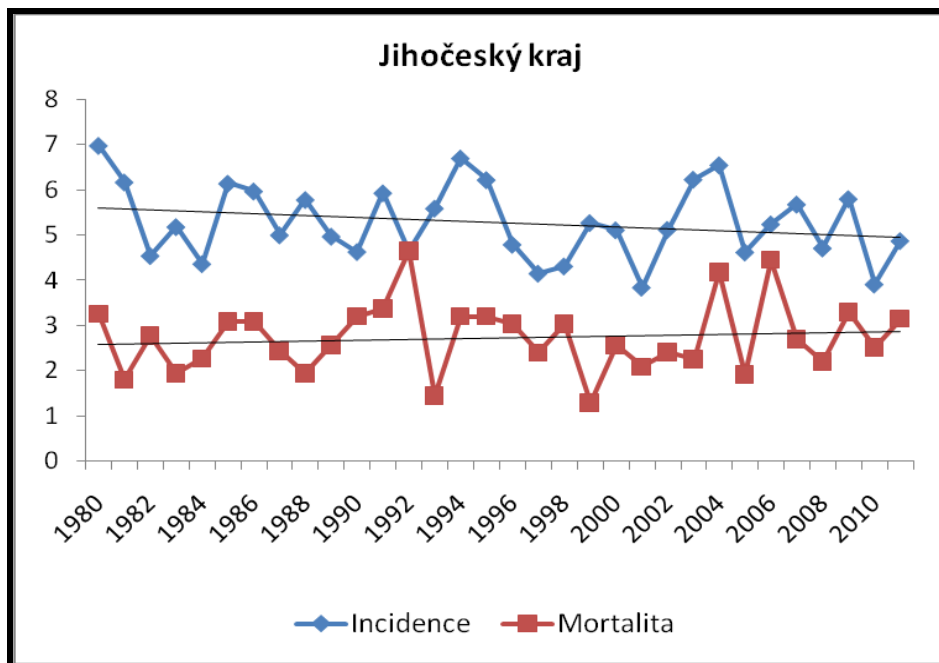
33. JANSSEN, Stefan, Christoph GLANZMANN, Gerhard HUBER a Gabriela STUDER. Risk-adapted partial larynx and/or carotid artery sparing modulated radiation therapy of glottic cancer. *Radiation Oncology* [online]. 2014, vol. 9, issue 1 [cit. 2015-04-28]. DOI: 10.1186/1748-717x-9-136.

34. Understanding Cancer Prognosis. NATIONAL CANCER INSTITUTE. [online]. Bethesda, 2014 [cit. 2015-04-28]. Dostupné z: <http://www.cancer.gov/cancertopics/diagnosis-staging/prognosis>

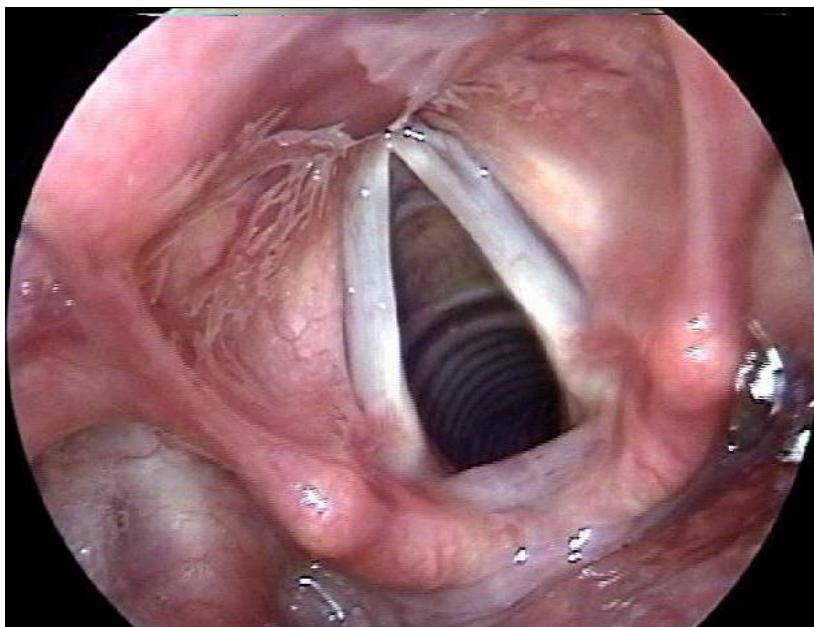
35. CAVALOT, Andrea Luigi, Giuliana PRETI, Nicola VIONE, Giuseppe NAZIONALE, Francesca PALONTA a Gian Luca FADDA. Isolated primary non-Hodgkin's malignant lymphoma of the larynx. *The Journal of Laryngology & Otology* [online]. 2001, vol. 115, issue 04 [cit. 2015-03-31]. DOI: 10.1258/0022215011907325.

36. ZÁŠKODNÝ, Přemysl a Helena ZÁŠKODNÁ. *Metodologie vědeckého výzkumu: methodology of scientific research*. 1st. ed. Praha: Curriculum, 2014, 1 online zdroj (204 s.). ISBN 978-80-87894-03-3.

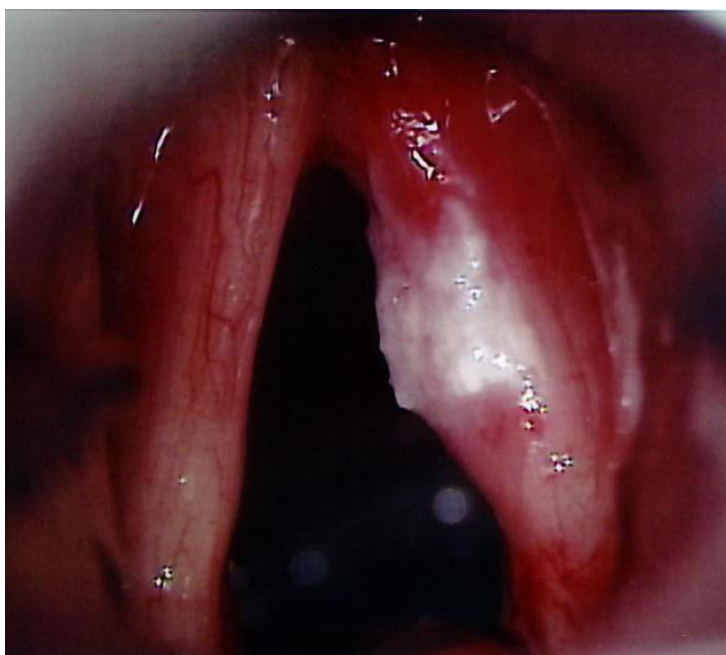
11. PŘÍLOHY



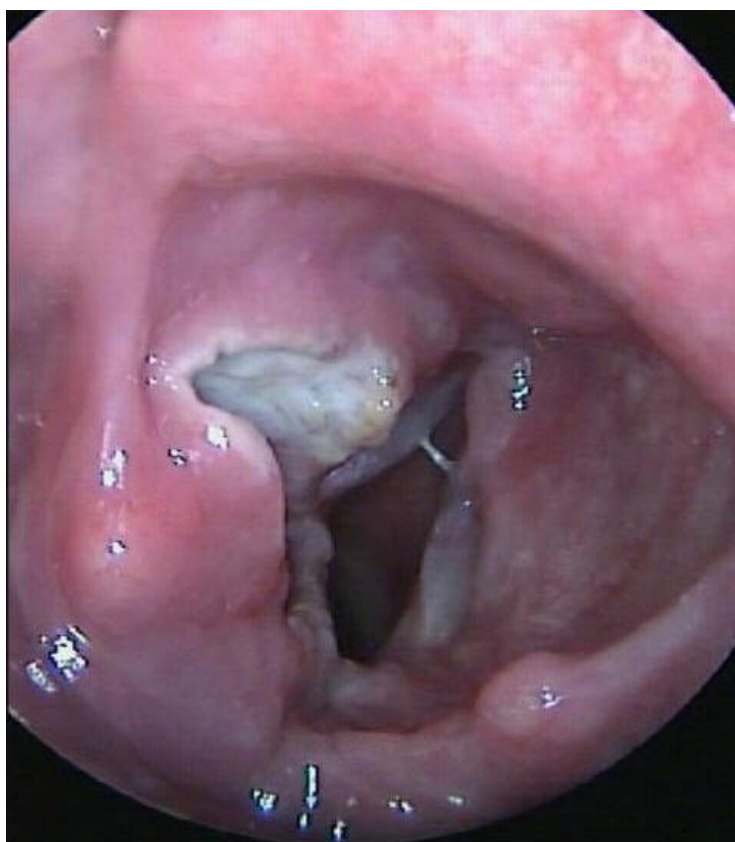
Příloha č. 1 – Poměr incidence a mortality karcinomu hrtanu v přepočtu na 100 000 obyvatel



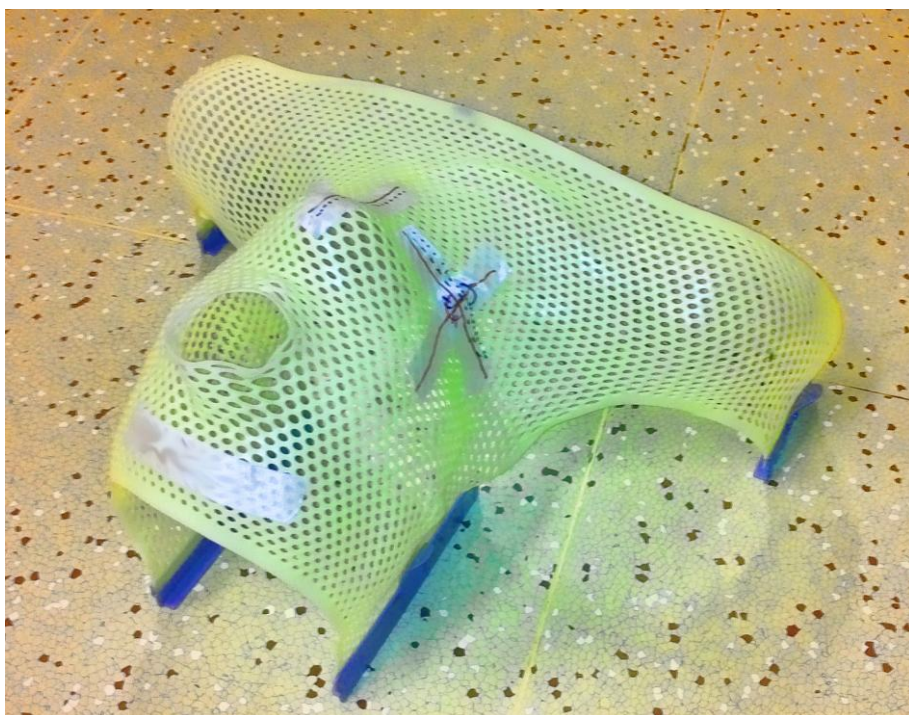
Obr. 1 – Zdravý hrtan (31)



Obr. 2.3a – Tumor hlasivek v T1 stádiu (31)



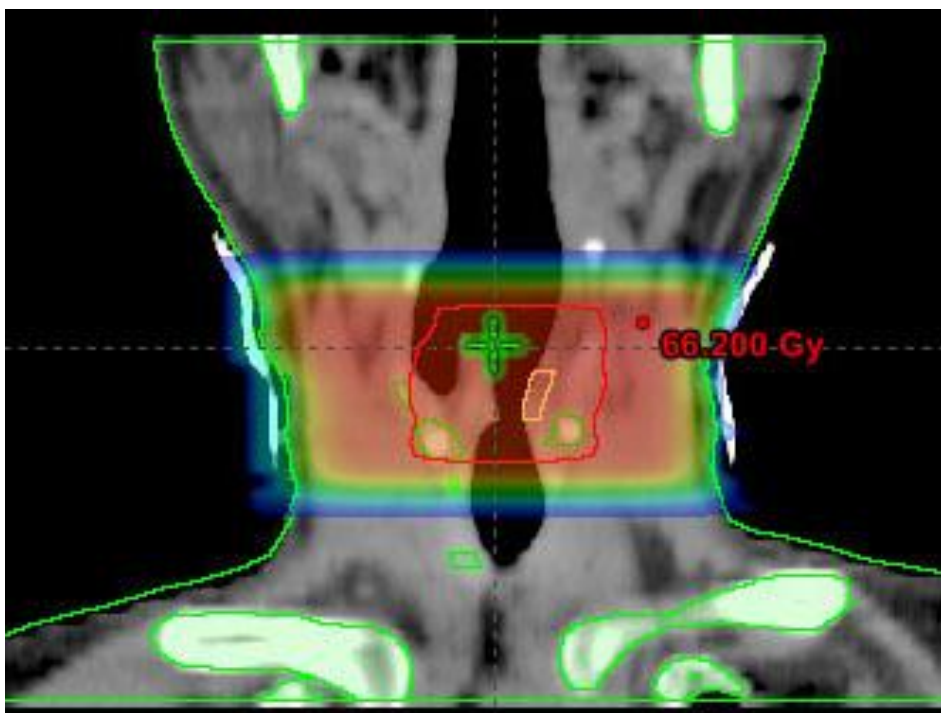
Obr. 2.3b – Tumor hlasivek v T3 stádiu (31)



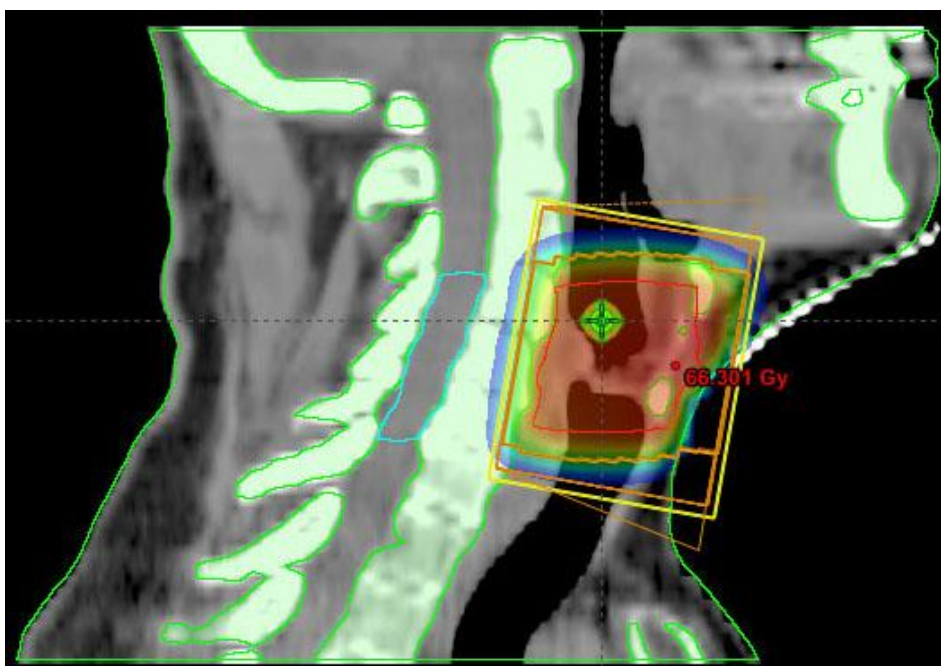
Obr. 4.2a – Ozařovací maska



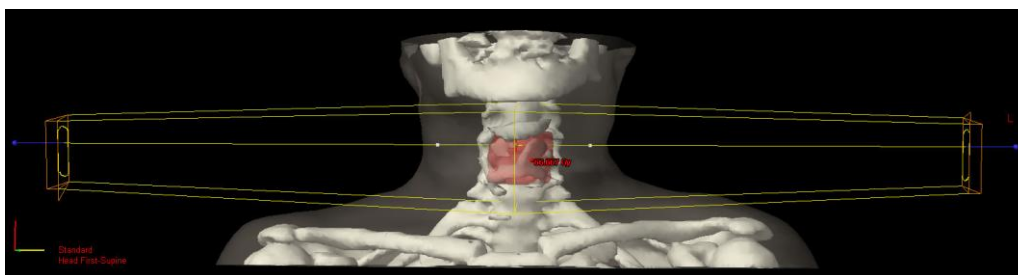
Obr. 4.2b – Ozařovací maska



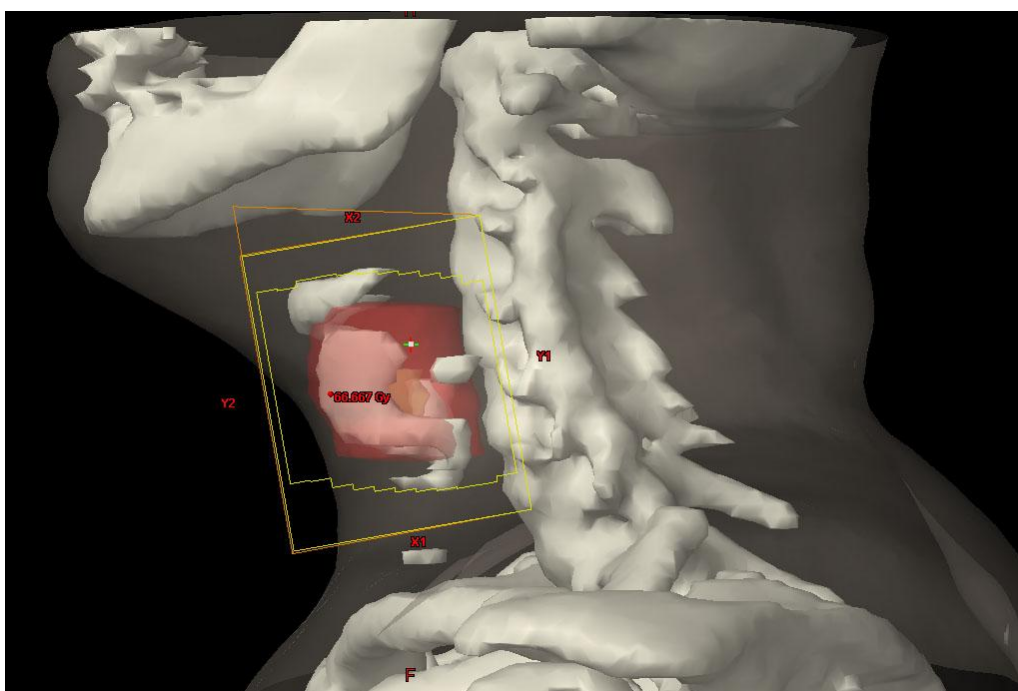
Obr. 4.2.1a – Schéma izodóz při ozařování CRT metodou v AP projekci



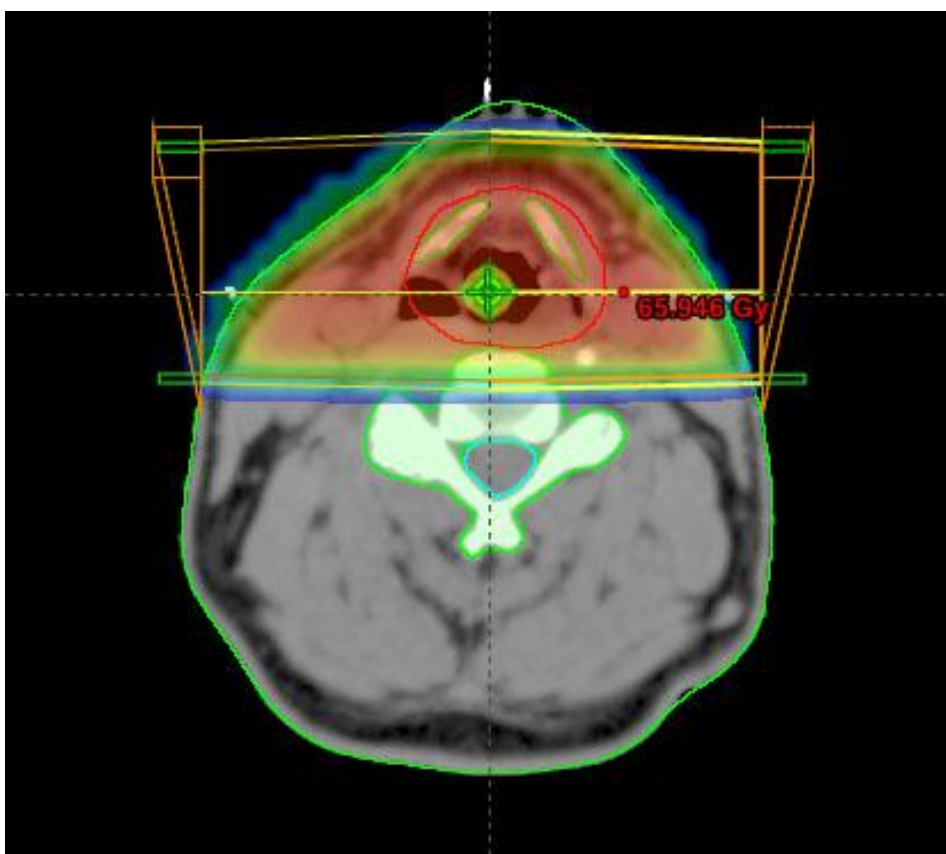
Obr. 4.2.1b – Schéma izodóz při ozařování CRT metodou v bočné projekci



Obr. 4.2.1c – Vizualizace 3D modelu při ozařování CRT metodou v bočné projekci



Obr. 4.2.1d – Vizualizace 3D modelu při ozařování CRT metodou v AP projekci



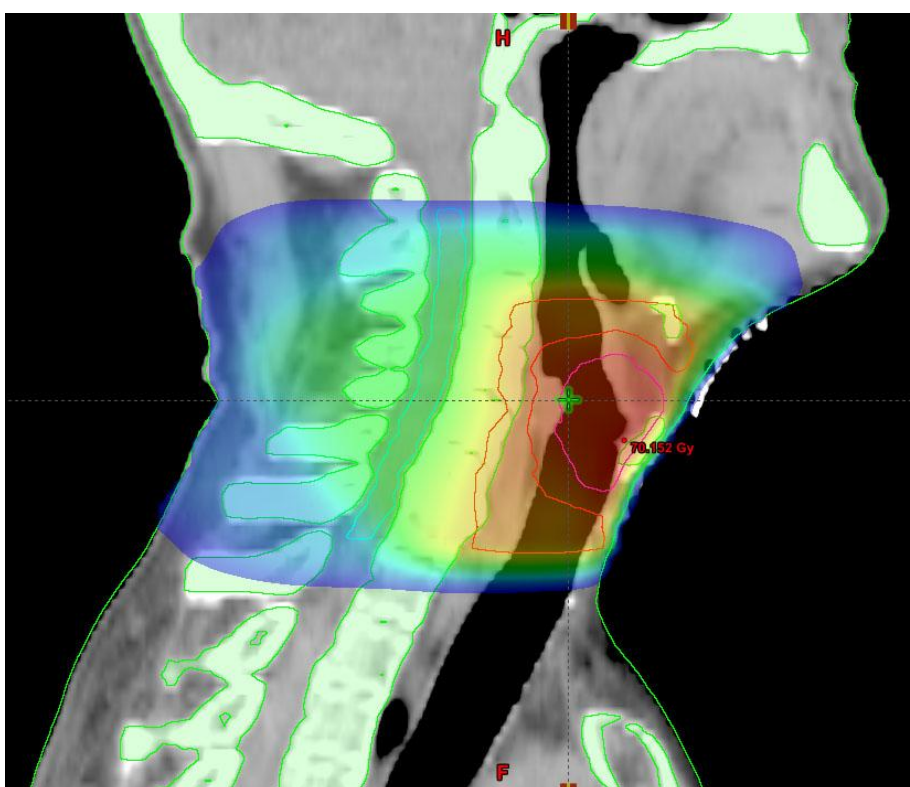
Obr. 4.2.1e – Schéma izodóz při ozařování CRT metodou v trasverzální projekci



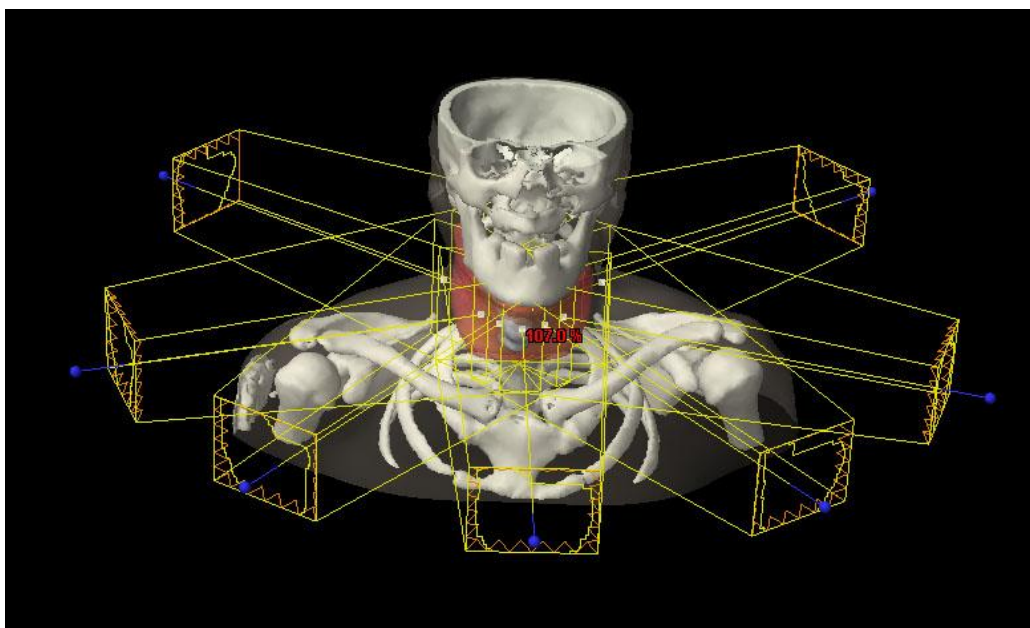
Obr. 4.2.2a – Poloha pacienta při ozařování hlasivek technikou IMRT



Obr. 4.2.2b – Schéma izodóz při ozařování IMRT metodou v AP projekci



Obr. 4.2.2c – Schéma izodóz při ozařování IMRT metodou v bočné projekci



Obr. 4.2.2d – Vizualizace 3D modelu při ozařování IMRT metodou v AP projekci