

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Léčba nádorů hlavy a krku

Bakalářská práce

Autor: Weigelová Veronika

Vedoucí práce: MUDr. Goišová Marcela

Obor studia: Radiologický asistent, KS

Rok odevzdání: 2015

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně s použitím uvedených bibliografických a elektronických zdrojů.

V Olomouci 30. 4.2015

podpis

Děkuji za odbornou pomoc při vedení mé bakalářské práce MUDr. Marcele Goišové

ANOTACE

Typ práce:

Bakalářská práce

Téma práce:

Radioterapie nádorů hlavy a krku (historie a současnost)

Název práce:

Léčba nádorů hlavy a krku

Název práce v AJ:

Head and neck cancer therapy

Datum zadání:

20. 9. 2014

Datum odevzdání:

30. 4. 2015

Vysoká škola, fakulta, ústav:

Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav radiologických metod

Autor práce: Weigelová Veronika

Vedoucí práce: MUDr. Marcela Goišová

Oponent práce: MUDr. Vlastislav Šrámek

Abstrakt v ČJ:

Cílem této bakalářské práce je shrnutí nejnovějších poznatků o léčbě nádorů hlavy a krku s použitím radioterapie a kombinací metod.

Pro potřeby práce byly vybrány publikované příspěvky zabývající se popisem nejnovějších radioterapeutických postupů, jako jsou konformní radioterapie, IMRT,

IGRT, akcelerace, hyperfrakcionace, brachyterapie a chemoradioterapie. Současně s těmito metodami jsou předloženy i informace o jejich nežádoucích účincích.

Získaný souhrn poznatků má přehledným způsobem předložit informace o současných možnostech léčby nádorů hlavy a krku.

Abstrakt v AJ:

The aim on the bachelor thesis is the summary of the newest findings on the field of treatment of head and neck cancer with the application of radiotherapy and combination of methods.

For the needs of the thesis were chosen articles concerning the description of the latest radiotherapeutic procedures including conform radiotherapy, IMRT, IGRT, acceleration, hyperfractionation, brachytherapy and radiochemotherapy. Information concerning side effect of the procedures mentioned above is also presented.

Acquired summary of findings is supposed to provide information about actual possibilities of head and neck cancer therapy.

Klíčová slova v ČJ:

Radioterapie, IMRT, brachyterapie, nádory hlavy a krku, TNM klasifikace, nežádoucí účinky

Klíčová slova v AJ:

Radiotherapy, IMRT, brachytherapy, head and neck cancer, TNM classification, side effects

Rozsah práce: 57/6

Obsah:

1. Úvod	7
2. Incidence, epidemiologie, diagnostika, TNM klasifikace nádorů hlavy a krku	9
3. Léčebná strategie nádorů hlavy a krku	22
3.1 Možnosti radioterapie v léčbě nádorů hlavy a krku.....	24
3.2 Možnosti využití chemoradioterapie v léčbě nádorů hlavy a krku	29
3.3 Možnosti využití biologické léčby v léčbě nádorů hlavy a krku	31
4. Léčebné postupy pro karcinomy hlavy a krku dle lokalizace.....	33
5. Nežádoucí účinky radioterapie a podpurná terapie v léčbě nádorů hlavy a krku	37
6. Nežádoucí účinky při chemoterapii	40
7. Závěr	43
Bibliografické zdroje	44
Použité zkratky	48
Seznam použitých obrázků	50
Přílohy.....	52

1. Úvod

Zhoubné nádory hlavy a krku tvoří asi 2-3% všech zhoubných nádorů v naší republice. Podle údajů z Národního onkologického registru jsou nejčastěji hlášeny nádory laryngu, orofaryngu a jazyka.

Radikální radioterapie v řadě případů představuje alternativu chirurgického výkonu. Úskalím radikální radioterapie je její toxicita. Použití moderních technik jako jsou IMRT a IGRT se snižuje riziko akutních a především chronických pozdních změn po ozáření. Vzhledem k biologickým vlastnostem nádorů hlavy a krku se využívá konkomitantního podání chemoterapie nebo biologických preparátů současně s ozařováním.

Vzhledem k těmto skutečnostem jsou formulovány základní výzkumné problémy této práce:

- 1) Jaké je základní rozdělení nádorů v oblasti hlavy a krku?
- 2) Jaké jsou nejnovější poznatky v radioterapii nádorů hlavy a krku?
- 3) Jaké jsou možnosti využití chemoradioterapie?
- 4) Jaké jsou nežádoucí účinky při použití radioterapie a chemoterapie?

Od těchto výzkumných problémů se odvíjí i cíle této práce:

- 1) Předložit základní rozdělení nádorů v oblasti hlavy a krku včetně TNM klasifikace
- 2) Předložit přehled o současných radioterapeutických postupech při léčbě nádorů hlavy a krku
- 3) Předložit poznatky o kombinacích chemoterapie a radioterapie
- 4) Definovat nežádoucí účinky vyskytující se při použití jednotlivých léčebných modalit

Ke stanovení základních výzkumných problémů a od nich se odvíjejících cílů práce byla použita následující vstupní literatura:

Kostřica, R. a kol., Současná komplexní léčba nádorů hlavy a krku, Masarykova universita, 2003, ISBN: 802103065

Šlampa, Pavel a kol. autorů, Radiační onkologie v praxi, Masarykův onkologický ústav, 2011, ISBN: 978-80-86793-19-1

Halperin, Edward C., Brady, Luther W., Perez, Carlos W., Perez and Bradys Principles and Practice of Radiation Oncology, 2013, ISBN: 978-1451116489

Vyzula, Rostislav a kol. autorů, Základy cytostatické léčby maligních 978-80-onkologických onemocnění, Masarykův onkologický ústav, 2014, ISBN: 86793-35-1

Přehled informací a poznatků o možnostech radioterapie nádorů hlavy a krku byl zpracován na základě rešerše odborných článků.

Rešeršní strategie:

Vyhledávací kritéria:

Klíčová slova v ČJ: radioterapie, nádory hlavy a krku, konformní radioterapie, IMRT, IGRT, chemoradioterapie, brachyterapie, Cetuximab

Klíčová slova v AJ: radiotherapy, head and neck cancer, conform radiotherapy, IMRT, IGRT, radiochemotherapy, brachytherapy, Cetuximab

Období: 2006 – současnost

Celkem nalezeno: 827 článků

Celkem vyřazeno: 796 článků (nevhodné použití klíčových slov při vyhledávání, duplicitní články, kvalifikační práce, kazuistiky)

Pro tvorbu práce použito: 31 článků

Materiály v ČJ: 22

Materiály v AJ: 6

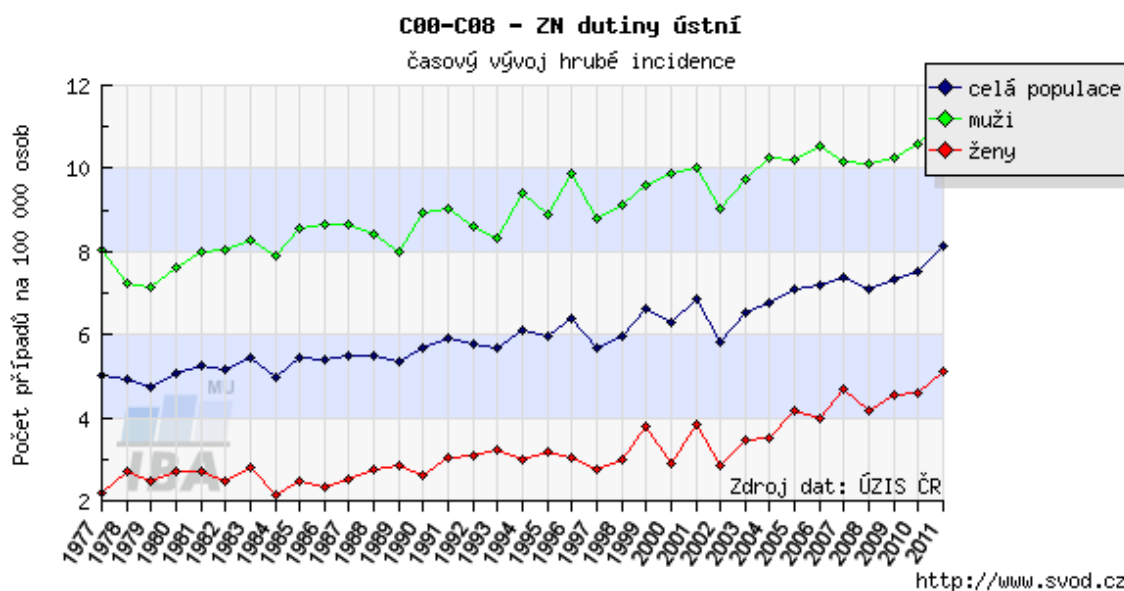
Využité databáze:

Proquest, Medline, Pubmed, Google, BMČ

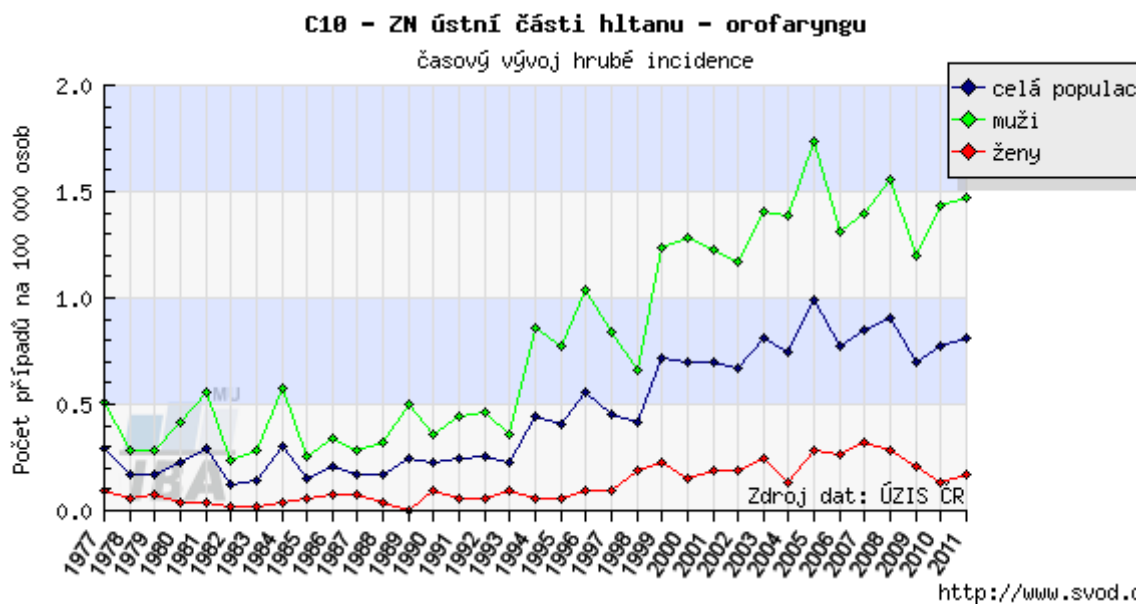
2. Incidence, epidemiologie, diagnostika, TNM klasifikace nádorů hlavy a krku

V současnosti je na celém světě diagnostikováno více než 650 000 nových případů nádorů hlavy a krku. V Evropě je to přibližně 143 000 případů. Nádory hlavy a krku jsou celosvětově šestým nejčastějším maligním onemocněním. Většinou se jedná o spinocelulární karcinomy. Nejčastějšími lokalizacemi jsou dutina ústní, orofarynx, larynx, hypofarynx a dutina nosní. (Mechl, Neuwirthová, 2011, str. 219)

V České republice dle ÚZIS je incidence nádorů hlavy a krku asi 16 případů na 100 000 obyvatel. V následujících tabulkách je uveden výskyt výše jmenovaných tumorů v ČR.

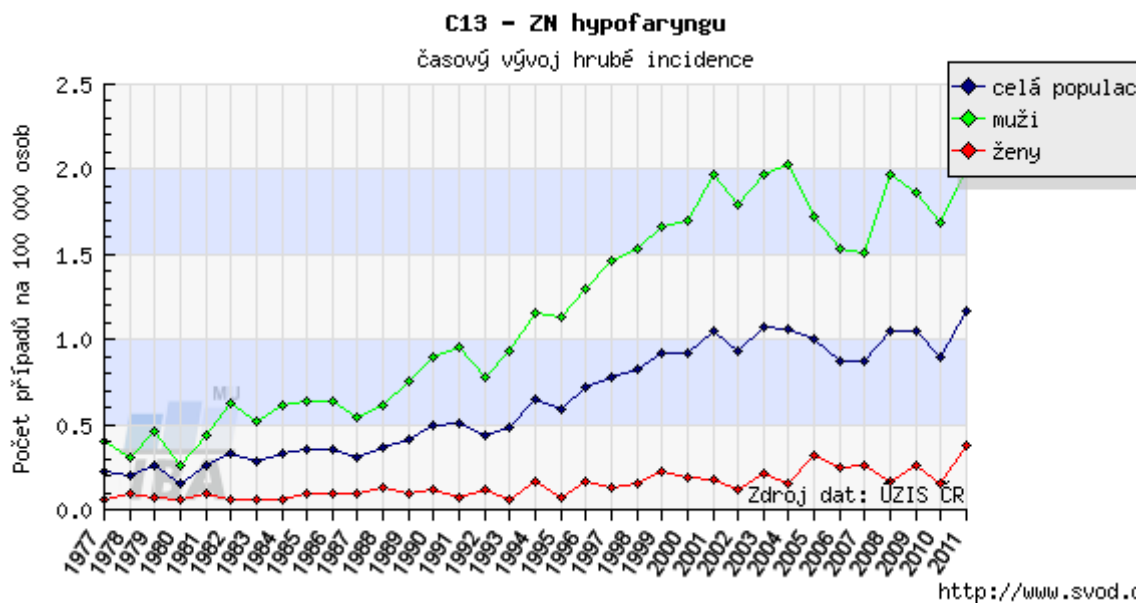


Obr. 1.: Incidence zhoubných nádorů dutiny ústní zaznamenaných v letech 1977 – 2011
[www.uzis.cz]



Obr. 2: Incidence zhoubných nádorů orofaryngu v letech 1977 – 2011

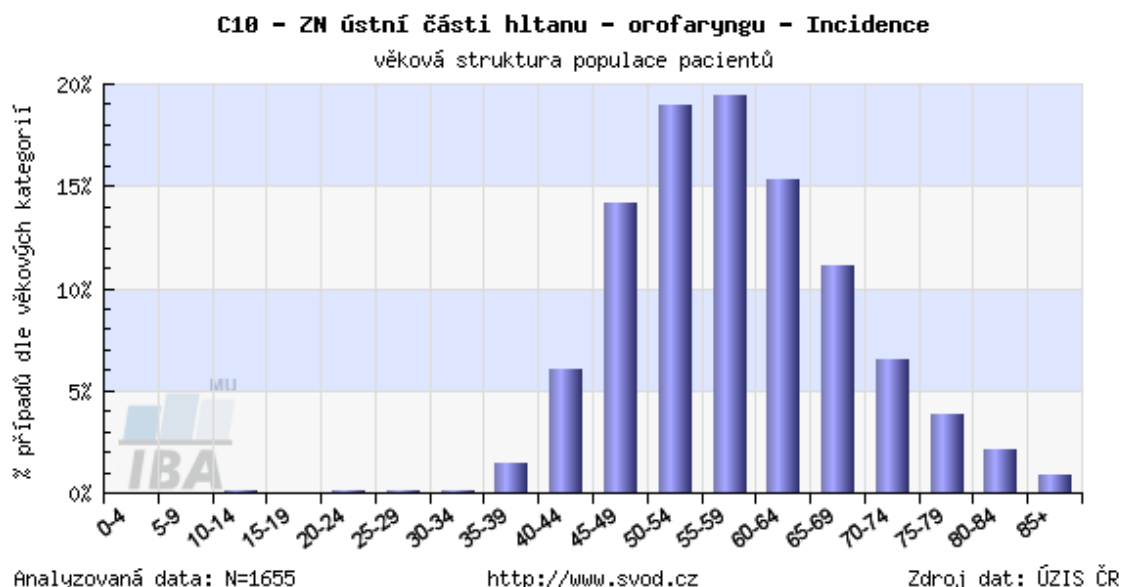
[www.uzis.cz]



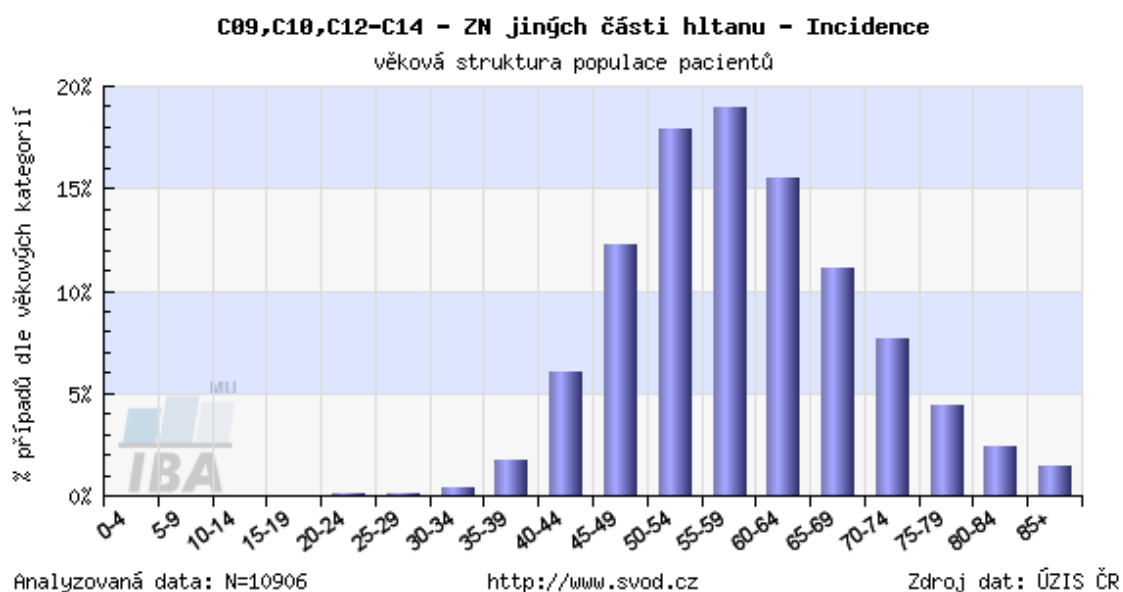
Obr. 3: Incidence zhoubných nádorů hypofaryngu v letech 1977 - 2011[www.uzis.cz]

Často dochází k diagnostice nádorů hlavy a krku v pozdních stadiích. To je zapříčiněno nejen zanedbáváním stavu pacientem, ale i častou záměnou příznaků nádoru za běžné infekční onemocnění. Pětileté přežití závisí právě na časně diagnostice. U většiny lokalizací ve stadiu I. je pětileté přežití asi 80%, na rozdíl od lokálně pokročilých tumorů, kdy je pětileté přežití pouze 40%. Tento počet snižuje přítomnost uzlinových metastáz. (Neuwirthová, Smilek, Kostřica, 2011, str. 54)

Hlavními rizikovými faktory vzniku nádorů hlavy a krku jsou hlavně alkohol a kouření. Ale v současnosti se hovoří i o infekcích určitými typy HPV – lidského papilomaviru. (Mechl, Neuwirthová, 2011, str. 219) Kombinace alkoholu a kouření tabákových výrobků výrazně zvyšuje pravděpodobnost vzniku nádoru. Je to z důvodu snížené detoxikační schopnosti jater a lepšímu vstřebávání kancerogenů tabákových derivátů v alkoholu (Halámka a kol., 2012, str. 274 – 281) Dalšími faktory jsou genetické predispozice, mechanická iritace (například nevyhovující zubní náhrada), nedostatečná hygiena dutiny ústní (chronické záněty v dutině ústní), špatná výživa, vystavení radiačnímu záření a také chemické vlivy (expozice na nikl, chrom a prach). Výskyt se zvyšuje s věkem nemocných. Nádory hlavy a krku jsou typické pro osoby starší 50 let. (Kostřica a kol., 2003, str. 10)



Obr. 4: Věková struktura pacientů s výskytem zhoubných nádorů orofaryngu



Obr. 5: Věková struktura populace pacientů se zhoubnými nádory jiných částí hltanu [www.uzis.cz]

Důležitým pro stanovení diagnózy nádorů hlavy a krku je vždy fyzikální vyšetření. Specifika vyšetření se odvíjí podle lokalizace nádoru. Velmi důležité je provedení palpce krku, u onemocnění laryngu pak laryngoskopie s cíleným odběrem tkáně na histologické vyšetření. K vyšetření mízních uzlin je možné využití ultrazvuku. Mezi další zobrazovací metody využívané k diagnostice patří CT, od kterého očekáváme posouzení vztahu nádoru k okolní tkáni. Někdy bývá využita i magnetická resonance. (Čoček, 2002) Dle protokolu pro léčbu karcinomů hlavy a krku je vhodné pro stanovení stadiu i odběr krve – krevní obraz a základní biochemické vyšetření. Ze zobrazovacích postupů je nutné CT vyšetření v oblasti krku, skiagram plic nebo CT hrudníku a UZ vyšetření jater. Nutné je i stomatologické vyšetření. MR vyšetření je vhodné zvláště u nádorů orofaryngu, v oblasti baze lebni. Další metodou je pozitronová emisní tomografie (posouzení uzlinového postižení a metastáz), oční vyšetření se provádí u nádorů v oblasti orbit, optických nervů a chiasmatu. Ostatní vyšetření vyplývají z lokalizace a vlastností tumoru. (Vošmik, 2013)

Základní rozdělení karcinomů v oblasti hlavy a krku vychází z histologického nálezu. Jedná se především o nádory vycházející z epitelu horních cest dýchacích a

polykacích cest, tj. dlaždicobuněčné karcinomy s různým stupněm diferenciaci. Nádory slinných žláz – adenokarcinomy, karcinomy z pleomorfního adenomu, karcinomy z acinárních buněk, adenoidně cystické karcinomy, nediferencované karcinomy a mukoepidermoidní karcinomy. Ve velkých slinných žlázách se může objevit i primárně epidermoidní karcinom. (Vošmik, 2012, str. 85)

K určení diferenciaci buněk se užívá Broderovy klasifikace:

G1 – dobře diferenciovaný

G2 – středně diferenciovaný

G3 – špatně diferenciovaný

G4 – nediferencovaný

(Kostřica, 2003, str. 13)

Dalším dělení je podle klinického stadia onemocnění a primární lokalizace nádoru (Vošmik, 2012, str. 85)

Klinická stadia nemocí jsou určena dle zásad TNM klasifikace. Tato klasifikace se používá pouze pro karcinomy, kde byla diagnóza histologicky ověřena. TNM klasifikace vznikla mezi lety 1943 – 1952 a jejím autorem je Pierre Denoix. Hodnotí se zde tři základní faktory. T – primární nádor, N – postižení regionálních mízních uzlin a M – přítomnost či nepřítomnost vzdálených metastáz. (Rutkowski, 2014) Přiřazením čísla k těmto třem složkám se udává rozsah onemocnění. UICC (International Union Against Cancer) ustanovila v roce 1950 výbor pro klasifikaci klinických stadií a aplikovanou statistiku, který uveřejnil doporučení týkající se klasifikace stadií nádorů prsu a hrtanu i s prezentací výsledků léčby v roce 1958. Bylo doporučeno, aby se klasifikace pro jednotlivé lokalizace staly předmětem pětileté prospektivní nebo retrospektivní studie. V roce 1968 bylo publikováno první souhrnné kapesní vydání TNM klasifikace pro 23 lokalizací. Od té doby postupně dochází k aktualizacím klasifikace. Současné 7. vydání je z roku 2009, česká verze z roku 2011. (Sobin, Gospodarowicz, Wittekind, 2011, str. 15 - 17)

Následující TNM klasifikace nejčastěji se vyskytujícími lokalizacemi byla sestavena dle TNM klasifikace zhoubných novotvarů z roku 2011. Nejnovější poznatky z

klasifikace i staging jsou dostupné z National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. Stanovení stadia onemocnění je určující pro volbu terapie. Dle UICC je důležité dosažení shody v zápise o anatomickém rozsahu onemocnění pro každou lokalizaci, protože přesný klinický popis karcinomu a histopatologická klasifikace pak může sloužit řadě společných cílů: plánování léčby, informace o možné prognóze. Napomáhá i při hodnocení výsledků léčby, usnadňuje konzultace mezi léčebnými centry a přispívá k průběžnému výzkumu maligních tumorů u člověka. (Sobin, Gospodarowicz, Wittekind, 2011, str. 17)

Pro zpřehlednění TNM klasifikace budou nyní uvedena data, která se u jednotlivých lokalizací shodují. Jedná se o Tx, T0 a Tis, Nx a N0 klasifikaci a následně o hodnocení metastáz.

TX – primární nádor nelze hodnotit

T0 – známky primárního nádoru nejsou

Tis – karcinom in situ

NX – regionální mízní uzliny nelze hodnotit

N0 – v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy

MX – vzdálené metastázy nelze hodnotit

M0 – vzdálené metastázy nejsou přítomny

M1 – vzdálené metastázy

T klasifikace: dutina čelistní:

T1 – nádor je omezen na sliznici dutiny bez eroze či destrukce kosti

T2 – nádor způsobující erozi nebo destrukci kosti, včetně šíření do tvrdého patra a/nebo středního nosního průchodu, kromě šíření do zadní stěny čelistní dutiny a plotének křídlovitého výběžku kosti klínové

T3 – nádor porušuje kteroukoliv z následujících struktur: kost zadní stěny dutiny čelistní, podkožní tkáň, spodinu nebo mediální stěnu orbity, fossa pterygoidea, sinus etmoidales

T4a – nádor porušuje kteroukoliv z následujících struktur: přední obsah očníce, kůži tváře, ploténky křídlovitého výběžku kosti klínové, fossa infratemporalis, lamina cribrosa, sinus sphenoidalis nebo sinus frontalis

T4b – nádor porušuje kteroukoliv z následujících struktur: vrchol očníce, dura mater, mozek, střední jámu lební, hlavové nervy – jiné než druhou větev nervus trigeminus (nervus maxilaris), nazofarynx, clivus

T klasifikace: dutina nosní a dutiny čichové:

T1 – nádor je omezen na jednu sublokalizaci dutiny nosní nebo dutin čichových, s erozí i bez eroze kosti

T2 – nádor postihuje v jedné lokalizaci dvě sublokalizace nebo se rozšiřuje do přiléhající lokalizace v rámci nazoetmoidální oblasti, s erozí i bez eroze kosti

T3 – nádor se šíří do mediální stěny nebo spodiny očníce, do dutiny čelistní, patra nebo lamina cribrosa

T4a – nádor porušuje kteroukoliv z následujících struktur: přední obsah očníce, kůži nosu, ploténky křídlovitého výběžku kosti klínové, sinus sphenoidalis nebo sinus frontalis

T4b - nádor porušuje kteroukoliv z následujících struktur: vrchol očníce, dura mater, mozek, střední jáma lební, hlavové nervy – jiné než druhou větev nervus trigeminus (nervus maxilaris), nazofarynx, clivus

N klasifikace: dutiny nosní a čichové:

N1 – metastáza v jediné mízní uzlině do velikosti 3cm v největším rozměru

N2a – metastáza v jediné stejnostranné mízní uzlině ve velikosti 3 - 6cm v největším rozměru

N2b – metastázy ve více stejnostranných mízních uzlinách, z nichž žádná není větší než 6cm v největším rozměru

N2c – metastázy v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách, žádná není větší než 6cm v největším rozměru

N3 – metastáza nebo metastázy v mízní uzlině větší než 6cm

Mízní uzliny ve střední čáře se považují za stejnostranné.

T klasifikace: karcinom rtu a dutiny ústní:

T1 – nádor velikostně do 2cm při měření v největším rozměru

T2 – nádor ve velikosti 2 – 4cm v největším rozměru

T3 – nádor větší než 4cm

T4a – ret: nádor porušuje kortikalis kosti, do dolní alveolárního nervu, ústní spodinu nebo kůži tváře

T4a – dutina ústní: nádor porušuje kortikalis kosti, do hlubokých extraglossálních svalů jazyka, do čelistní dutiny nebo kůže tváře

T4b – ret a dutina ústní: nádor přestupuje do fossa infratemporalis (prostoru žvýkacích svalů), pterygoidního výběžku kosti klínové nebo baze lební nebo obrůstá arteria carotis interna

N klasifikace: karcinom rtu a dutiny ústní:

N1 – metastáza v jediné stejnostranné mízní uzlině do velikosti 3cm v největším rozměru

N2 – metastáza nebo metastázy v jedné stejnostranné mízní uzlině ve velikosti 3 – 6cm v největším rozměru, nebo ve více stejnostranných mízních uzlinách, z nichž žádná není větší než 6cm v největším rozměru, nebo v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách, z nichž žádná není větší než 6cm v největším rozměru

N2a – metastáza v jediné stejnostranné mízní uzlině ve velikosti 3 - 6cm v největším rozměru

N2b – metastázy ve více stejnostranných mízních uzlinách, z nichž žádná není větší než 6cm v největším rozměru

N2c – metastázy v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách, žádná není větší než 6cm v největším rozměru

N3 – metastáza nebo metastázy v mízní uzlině větší než 6cm

(Mízní uzliny ve střední čáře jsou považovány za stejnostranné uzliny.)

Rozdělení do stadií:

Stadium 0 – Tis N0 M0

Stadium I. – T1 N0 M0

Stadium II. - T2 N0 M0

Stadium III. – T3 N0 M0; T1 N1 M0; T2 N1 M0; T3 N1 M0

Stadium IV.A – T4a N0 M0; T4a N1 M0; jakékoliv T N2 M0

Stadium IV.B - jakékoliv T N3 M0, T4b jakékoliv N M0

Stadium IV.C – jakékoliv T jakékoliv N M1

T klasifikace: karcinom faryngu:

Pro orofarynx:

T1 – nádor ve velikosti do dvou 2cm v největším rozměru

T2 – nádor ve velikosti 2 – 4cm v největším rozměru

T3 – nádor velikosti větší než 4cm v největším rozměru

T4a – nádor postihuje okolní struktury: hrtan, hluboké svaly jazyka (m. genioglossus, hyoglossus, palatoglossus), m.pterygoideus medialis, tvrdé patro, dolní čelist

T4b – nádor postihuje kteroukoliv z následujících struktur: m. pterygoideus lateralis, pterygoidní výběžek, laterální část nazofaryngu, bázi lební nebo obrůstá a. carotis

Pro nazofarynx:

T1 – nádor omezen na nazofarynx, nebo se šíří do orofaryngu a/nebo dutiny nosní

T2 – nádor s parafaryngeálním šířením (infiltrace nádoru posterolaterálně)

T3 – nádor postihuje kostní struktury baze lební a/nebo paranazální dutiny

T4 – nádor se šířením intrakraniálně a/nebo s postižením hlavových nervů, fossa infratemporalis, hypofaryngu či orbity

N klasifikace pro nazofarynx:

N1 – jednostranné metastázy v mízní uzlině (uzlinách) 6cm nebo méně nad fossa supraclavicularis

N2 – oboustranné metastázy v mízní uzlině (uzlinách) 6cm nebo méně nad fossa supraclavicularis

N3 –metastázy v mízní uzlině (uzlinách): a)větší než 6cm v největším rozměru
b) ve fossa supraclavicularis

Pro hypofarynx:

T1 – nádor je omezen na jednu sublokaci hypofaryngu o maximální velikosti 2cm

T2 – nádor postihuje více než jednu sublokalizaci hypofaryngu či okolní struktury nebo měří více než 2cm, ale méně než 4cm v největším rozměru, bez fixace hemilaryngu

T3 – nádor větší než 4cm nebo s fixací hemilaryngu a s rozšířením do jícnu

T4a – postižení některých okolních struktur nádorem: chrupavka štítná/prstencová, jazyka, štítná žláza, jícen, centrální kompartment měkkých tkání (prelaryngeální páskové svaly a podkožní tuk)

T4b – nádor postihuje prevertebrální fascii, obrůstá a. carotis nebo postihuje struktury mediastina

N klasifikace: orofarynx, hypofarynx:

N1 – metastáza do velikosti 3cm v největším rozměru v jediné stejnostranné uzlině (mízní uzliny ve střední čáře se považují za uzliny stejnostranné)

N2 – metastázy dle následujícího popisu:

N2a – metastáza v jediné stejnostranné uzlině ve velikosti 3 – 6cm v největším rozměru

N2b – metastázy ve vícero stejnostranných mízních uzlinách ve velikosti do 6cm v největším rozměru

N2c – metastázy v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách, žádná není větší než 6cm v největším rozměru

N3 - metastáza nebo metastázy v mízní uzlině větší než 6cm

Rozdělení do stadií pro orofarynx a hypofarynx:

Stadium 0: Tis N0 M0

Stadium I.: T1 N0 M0

Stadium II.: T2 N0 M0

Stadium III.: T1 N1 M0; T2 N1 M0; T3 N0-1 M0

Stadium IVA: T4a N0-1 M0; jakékoliv T N2 M0

Stadium IVB: T4b, jakékoliv N, M0, jakékoliv T N3 M0

Stadium IVC: jakékoliv T jakékoliv N M1

Rozdělení stadií pro nazofarynx:

Stadium 0: Tis N0 M0

Stadium I.: T1 N0 M0

Stadium II: T1, N1 M0, T2 N0-1 M0

Stadium III.: T1 N2 M0; T2 N2 M0; T3 N0-2 M0

Stadium IVA: T4 N0-2 M0

Stadium IVB: jakékoliv T N3 M0

Stadium IVC: jakékoliv T, jakékoliv N, M1

T klasifikace: karcinom hrtanu:

Pro supraglottis:

T1 – nádor je omezen na jednu sublokalizaci supraglottis s normální pohyblivostí hlasivek

T2 – nádor postihuje sliznici více než jedné přilehlé sublokalizace supraglottis nebo glottis či mimo oblast supraglottis (například sliznici kořene jazyka, valemuly, mediální stěnu piriformního sinu) bez fixace laryngu

T3 – nádor je omezen na larynx, s fixací hlasivky a/ nebo postihuje jakoukoliv z následujících struktur: postkrikoidní oblast, preepiglottickou tkáň, paraglottický prostor a/nebo vnitřní povrchovou vrstvu chrupavky štítné

T4a – nádor prorůstá chrupavkou štítnou a/nebo se šíří do měkkých tkání krku včetně svalů jazyka, páskových svalů, štítnice a/nebo jícnu

T4b – nádor postihuje prevertebrální prostor, struktury mediastina nebo obrůstá a- carotis

Pro glottis:

T1 – nádor je omezen na jednu nebo obě hlasivky s jejich normální pohyblivostí

T1a – nádor je omezen na jednu hlasivku

T2b – postihuje obě hlasivky

T2 – nádor se šíří na supraglottis a/nebo je narušena pohyblivost hlasivek

T3 – nádor je omezen na larynx s fixací hlasivek a/nebo postihuje paraglotický prostor, a/nebo vnitřní povrchovou vrstvu chrupavky štítné

T4a – nádor prorůstá vnější povrchovou vrstvou chrupavky štítné a/nebo se šíří do jiných tkání mimo larynx, například do trachey, měkkých tkání krku včetně svalů jazyka, páskových svalů, štítnice, jícnu

T4b – stejně jako T4a u supraglottis

Pro subglottis:

T1 – nádor je omezen na subglottis

T2 – nádor se šíří na jednu nebo obě hlasivky s normální nebo narušenou pohyblivostí

T3 – nádor omezen na larynx s fixací hlasivek

T4a - nádor prorůstá chrupavkou prstencovou nebo štítnou a/nebo se šíří do jiných tkání mimo larynx, například do trachey, měkkých tkání krku, štítnice, jícnu

T4b – obdobné postižení jako u supraglottis T4b

N klasifikace: karcinom hrtanu:

N1 - metastáza do velikosti 3cm v největším rozměru v jediné stejnostranné uzlině (mízní uzliny ve střední čáře se považují za uzliny stejnostranné)

N2 – metastáza nebo metastázy v jediné stejnostranné uzlině velikosti 3 – 6cm v největším rozměru; nebo ve více stejnostranných uzlinách, z nichž žádná není větší než 6cm; nebo v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách o velikosti do 6cm

N2a – metastáza v jediné stejnostranné uzlině ve velikosti 3 – 6cm v největším rozměru

N2b – metastázy ve vícero stejnostranných mízních uzlinách ve velikosti do 6cm v největším rozměru

N2c – metastázy v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách, žádná není větší než 6cm v největším rozměru

N3 - metastáza nebo metastázy v mízní uzlině větší než 6cm

Rozdělení do stadií:

Stadium 0: Tis N0 M0

Stadium I.: T1 N0 M0

Stadium II.: T2 N0 M0

Stadium III.: T1 N1 M0; T2 N1 M0; T3 N0-1 M0

Stadium IVA: T4a N0 M0; T4a N1 M0; T1 –T3 N2 M0

Stadium IVB: T4b jakékoliv N M0; jakékoliv T N3 M0

Stadium IVC: jakékoliv T jakékoliv N M1

(2011, Sobin, Gospodarowicz, Wittekind)

Pro potvrzení shody v používání TNM klasifikace byly využity i další zdroje, např.: www.koc.cz/res/diagnozy/C00-C14; Vošmik, 2012; Marvaretta, 2013; Kostfca, 2003, str. 30 -44; Šlampa, 2011, str. 22 - 26

3. Léčebná strategie nádorů hlavy a krku

Léčba nádorů hlavy a krku vyžaduje komplexní přístup a týmovou spolupráci. Volba optimálního léčebného postupu je dána lokalizací primárního tumoru, histologií, rozsahem onemocnění a celkovým zdravotním stavem pacienta. (Vošmik, 2013, str. 2) Volbu ovlivňuje i riziko poléčebných komplikací jednotlivých modalit. (Vošmik, 2012, str. 247)

V počátečních stádiích onemocnění I. a II. je kurativní radioterapie nebo chirurgický zákrok možné použít jako samostatnou léčbu. V ostatních případech se využívá kombinace léčebných modalit s ohledem na lepší místní kontrolu, vyšší procento vyléčení a delší, kvalitnější přežití. (Kostřica, 2003, str. 14)

U nemocných, s pokročilým stadiem onemocnění, definovaným jako stadium III (T3 N0 M0 nebo T1 – 3 N1 M0) a/nebo IV (T4 N0 -1 M0 nebo T1 – 4 N2 – 3 M0), kteří jsou operabilní, je možné využití chirurgického zákroku v kombinaci s pooperační radioterapií nebo radiochemoterapií. Další možností je radikální radioterapie nebo chemoradioterapie s ponecháním chirurgického výkonu jako záchranného postupu. (Vošmik, 2013, str. 2) Pro inoperabilní pokročilá stadia je konkominantní chemoradioterapie standardní léčbou. Pro nemocné v horším celkovém stavu je možné použití samotné radioterapie nebo jen podpůrná léčba. (Kostřica, 2003, str. 44)

U nádoru rtu je možno použít zevní radioterapii v kombinaci s brachyterapií. (Šlampa, 2011, str. 34)

Při léčbě metastatických procesů je nutné zvážení resekce solitární metastázy. Paliativně se využívá chemoterapie či radioterapie a symptomatologická léčba. (Vošmik, 2013, str. 25)

Cílená biologická léčba v kurativní léčbě karcinomu hlavy a krku v kombinaci s radioterapií je významným pokrokem. Receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR) je u karcinomů hlavy a krku výrazně exprimován (ve více než 90%). Při podání Cetuximabu (monoklonární IgGA protilátka, která se váže na extracelulární část receptoru pro EGFR) v kombinaci s radioterapií dochází dle randomizované studie autorů Bonner a kol., k prodloužení pětiletého přežití nemocných. (Pála, 2012)

Podpurná léčba je součástí komplexní léčby nádorů hlavy a krku. Zahrnuje zajištění výživy (i zavedení PEG-perkutánní endoskopické gastrostomie), sanace chrupu před radioterapií, léčbu bolesti a ošetřování reakcí po ozáření. (Vošmik, 2013, str. 2)

3.1 Možnosti radioterapie v léčbě nádorů hlavy a krku

Radioterapie v léčbě nádorů hlavy a krku zaujímá zásadní roli. K realizaci radioterapie je nutná lokalizace, plánovací CT, výpočet a simulace ozařovacího plánu. (Kubeš, 2008, str. 79)

Poloha pacienta je vždy totožná. Vzhledem k nutnosti dobré reprodukovatelnosti polohy je nutné užití fixačních pomůcek, které vedou ke znehybnění pacienta, jako jsou termoplastické masky s tříbodovým eventuálně pětibodovým fixačním systémem. Poloha pacienta je na zádech, na základní desce, hlava v kolébce, která je podložena obráceným klínem 3 (záleží na toleranci pacienta, ne vždy lze použít klín). Důležitá je stabilní poloha s co možná největším záklonem hlavy. Hlava je fixována termoplastickou maskou s fixací horních zubů (při ozařování oblasti krku se používá maska i s fixací ramen). Ruce podél těla, pro větší pohodlí pacienta je možno podložit kolena. (Šlampa, 2011, str. 54)

Pro plánování léčby se používá CT vyšetření s i.v. kontrastní látkou se řezy 3mm pro kurativní léčbu nebo 5mm při pooperační radioterapii. K plánování radioterapie lze využívat i obrazů magnetické rezonance nebo plánovací PET/CT s následnou fúzí obrazů. (Šlampa, 2011, str. 54) Zubní implantáty, protetické práce i amalgámové výplně jsou častým zdrojem vzniku artefaktů při zhotovení plánovacích scanů. (Roopashri, Baig, 2013)

Díky použití nových radioterapeutických technik je možné přesnější ozáření nádorem postižené oblasti předepsanou dávkou při současném šetření okolních zdravých tkání. Nepřesná definice ložiska nádoru při plánování ale může způsobit snížení dávky v nezakreslených částech nádoru a tím se stát hlavní příčinou recidivy onemocnění. (Vošmik, 2008, str. 247)

K naplánování radioterapie je nutné stanovení cílových objemů. Nádorový objem – GTV – zaujímá objem primárního nádoru a metastaticky postižených lymfatických uzlin. Klinický cílový objem CTV1 zahrnuje GTV + lem rizika mikroskopického šíření (velikost lemu obvykle 0,5-2cm). Klinický cílový objem CTV2 – zahrnuje CTV1 a oblast uzlin s vysokým rizikem subklinického postižení. Klinický cílový objem CTV3 – zahrnuje CTV2 a oblast uzlin s nízkým rizikem subklinického postižení. Plánovací objem PTV (1,2,3) je určen objemem CTV (1,2,3) a lemem pro

riziko nepřesnosti nastavení (obvykle 0,5-1cm). ICRU referenční bod se definuje ve středu nebo poblíž středu PTV (Národní radiologické standardy, revize 2012, str. 92)

Stejně jako určení klinického cílového objemu je nutné i určení rizikových orgánů. Prioritu 1 mají orgány důležité pro pacienta a mohou zmenšovat lemy cílových objemů, to je mícha (ne páteřní kanál) – musí se zakreslit v celém průběhu PTV + 1cm, mícha + lem: 5 – 8 mm. Optické nervy, chiasma optikum a mandibula by neměly zmenšovat PTV lemy, ale nesmí obsahovat hotspots. Prioritu 2 mají cílové objemy. Prioritou 3 se rozumí méně důležité rizikové orgány, které by neměly vést ke kompromisům v ozáření cílového objemu. Vždy je nutné individuální zvážení s ohledem na prognózu a kvalitu života pacienta. (Šlampa a kol., 2013, str. 52)

Rozsah zakreslení cílových objemů se odvíjí od používaných ozařovacích technik. Při užití jednoduché techniky dvou laterálních polí stačí konturování míchy jako jediného kritického orgánu. Při složitějších technikách s větším počtem polí se doporučuje konturování i dalších kritických orgánů. Vždy je zakreslena mícha, mozkový kmen, u nádorů nazofaryngu oči, optické nervy a chiasma optikum. (Kubeš, 2008, str. 79)

U nádorů hlavy a krku je obvykle indikováno ozáření primárního nádoru včetně ozáření jednostranných nebo oboustranných uzlin. Často se ozařují i uzliny nadklíčkové. Donedávna se pro konvenční radioterapii nejčastěji používala technika postupného zmenšování polí, při které je v první fázi ozářena oblast primárního nádoru i oboustranných krčních uzlin ze dvou protilehlých bočních polí do dávky 40 – 44Gy se standartním využitím vykrytí pomocí bloků nebo mnoholamelového kolimátoru. Ve druhé fázi jsou bočná pole zmenšena před míchu a pro navýšení dávky jsou indikována bočná elektronová pole. Takto je aplikována dávka 50 – 60Gy na oblast celého krku. (Vošmik, 2012, str. 248)

V současnosti se pro ozařování nádorů hlavy a krku stále častěji využívá metoda IMRT – radioterapie s modulovanou intenzitou. Pro naplánování radioterapie se využívá modulu pro inverzní plánování. (Šlampa, 2001, str. 54) Princip inverzního plánování spočívá v tom, že uživatel určí počet a orientaci svazků a požadovanou dávku pro plánovací cílový objem a kritické orgány. Počítačový program pak opakovaně mění intenzitu v jednotlivých polích, dokud prostorová distribuce dávky neodpovídá

definovaným požadavkům. (Vošmik, 2008, str. 82) Proti konvenční a konformní radioterapii umožňuje IMRT dosáhnout optimálnějšího rozložení dávky v oblasti plánovaného cílového objemu. Při aplikaci metody IMRT v léčbě nádorů hlavy a krku dochází k výraznému šetření okolních zdravých struktur a tím i k menšímu riziku vzniku nežádoucích účinků jako je například rozvoj xerostomie při ozáření slinných žláz, postižení mukózy zažívacího traktu nebo ztráta sluchu při ozáření cochle. (Roopashri, Baig, 2013) IMRT se aplikuje na lineárním urychlovači ve dvou možných módech. Statický- step and shoot – kdy v průběhu přeskupování lamel z jednoho směru je fotonový svazek vypínán. Dynamický mód – sliding window – kdy k přeskupování lamel dochází během aplikace fotonového svazku bez přerušení. Možností IMRT je i tomoterapie – metoda kombinující počítačovou tomografií se zářením z megavoltážního fotonového zdroje. (Vošmik, 2008, str. 82)

IMRT systém zahrnuje využití lineárního urychlovače s dynamickým mnohalistovým kolimátorem při přesném vymezení plánovaného ozařovacího objemu. K chybám může docházet díky nedokonalému nastavení pacienta při ozařování, ale i díky pohybům pacienta při ozařování. Metoda IGRT (image guided radiotherapy) využívá k detekci a korekturám polohy izocentra před i v průběhu ozařování moderní zobrazovací zařízení, připojené k ozařovači. Tím dochází k omezení nepřesností. (Roopashri, Baig, 2013) V oblasti hlavy a krku lze předpokládat nižší riziko pohybů během jednotlivých frakcí a to pouze v rámci polykacího reflexu a pohybu jazyka. Nové lineární urychlovače jsou vybaveny systémem cone-beam CT, může být tedy provedeno 3D zobrazení a zhodnocení polohy izocentra. Díky denní kontrole nastavování izocentra pomocí moderních zobrazovacích technologií a tedy i vyšší přesnosti lze zmenšit bezpečnostní lem pro plánovací cílový objem na 3mm. (Vošmik a kol., 2012, str. 250)

Na základě znalostí z radiobiologie a použitím moderních ozařovacích technik lze výrazně zvýšit léčebný potenciál radioterapie. Je vhodné využití alterovaných frakcionačních postupů jako jsou hyperfakcionace a/nebo akcelerace. Při využití těchto frakcionačních režimů v době 2D radioterapie docházelo k výrazně vyšší akutní toxicitě. Ta je dnes, díky moderním technikám jako jsou 3D konformní radioterapie nebo IMRT (intenzitou modulovaná radioterapie), dobře zvládnutelná. (Kubeš, 2008, str. 79)

V kurativní radioterapii je možné využít hyperfrakcionační režim, to znamená aplikaci záření ve více denních dávkách v rozestupu nejméně šesti hodin. Přitom celková doba léčení je přibližně stejně dlouhá jako při použití normofrakcionace. Časná slizniční reakce je výraznější, ale pozdní reakce jsou srovnatelné. Dle studie Radiation Therapy Oncology Group se prokázal vzestup lokoregionální kontroly v závislosti na velikosti celkové dávky, ale bez vlivu na celkové přežití. V této studii bylo sledováno 179 nemocných, rozdělených do tří skupin. Všichni podstoupili léčbu v hyperfrakcionačním režimu, v denní dávce 1,2Gy dvakrát denně. Rozdíl byl v celkové dávce – 67,2Gy, 72 Gy a 76,8Gy. Nejvyšší lokoregionální kontroly (42%) bylo dosaženo u skupiny s dávkou 76,8Gy. (Kostřica, 2003, str. 21)

U akcelerované radioterapie dochází ke zkrácení celkové doby ozařování. Díky tomu tato frakcionace brání akcelerované repopulaci nádorových buněk. Podle dostupných znalostí, dochází k repopulaci mezi 21 – 28 dnem radioterapie a je jedním z důvodů radioterapeutického selhání. Udává se, že každý den prodloužení doby ozařování nad dobu nástupu akcelerované repopulace znamená ztrátu v dávce asi 0,6 – 0,9Gy na frakci. Nejčastěji využívaným schématem je šesti týdenní aplikace s celkovou dávkou 72Gy. V literatuře je popsána i technika pěti týdenní aplikace s celkovou dávkou 69,5Gy během 33 dnů. Je zde patrná tendence ke zkracování doby léčby. (Kubeš, Cvek, 2008, str. 79 – 81) Akutní toxicita při akcelerované radioterapii, popisovaná ve studii provedené na onkologické klinice FN Ostrava, se nejčastěji projevuje jako reakce na sliznici dutiny ústní a hltanu - vznik mukozitidy. V 10% případů byla mukozitida důvodem k hospitalizaci (infuzní podpora). Z příznaků pozdní toxicity se nejčastěji vyskytla fibróza podkoží a xerostomie. Lokální kontrola a celkové přežití u sledované skupiny pacientů ve stadiu IV. byla 35%. (Cvek a kol., 2011, str. 359 – 362)

Jednou z možných moderních technologií představuje i stereotaktické ozáření, které umožňuje aplikaci vysoké dávky v jedné či několika frakcích, do relativně malého ložiska. Tento typ ozařování lze aplikovat i pomocí lineárního urychlovače se speciálním kolimačním systémem. Leksellův gama nůž je přístroj přímo určený pro stereotaktické ozařování. Využívá se hlavně pro léčbu intrakraniálních nádorů, ale je možné ho využít i pro nádory báze lební, nasofaryngu a vedlejších dutin nosních. Dalším přístrojem je

Cyberknife, který je vhodný i pro mimolební ozařování. Jedná se o lineární urychlovač umístěný na robotickém rameni. Pro stereotaktické ozařování je nutná dokonalá fixace nebo využití systému pro detekci pohybu kostních struktur v reálném čase. Indikací pro stereotaktické ozáření mohou být recidivy nádorů k reiradiaci nebo jako forma boostu na oblast primárního nádoru v kombinaci s konvenční zevní radioterapií. (Vošmik a kol., 2012, str. 250)

Termoradioterapie, v literatuře častěji používaný název hypertermie, spočívá v aplikaci vysoké teploty v oblasti tumoru po ozáření (Roopashri, Baig, 2013) Pro aplikaci tepla je možné využití přístroje Thermatron, nastavení výkonu na 400 až 1000kW. Aplikace se provádí po dobu 30 - 60 minut, teplota nesmí překročit hranici 44°C. Aplikuje se 1x týdně po ozařování, vždy ve stejný den, musí být proveden záznam do dokumentace. Hypertermie se ukončuje při příznacích přehřátí. Na téma hypertermie bylo provedeno několik studií, ze kterých vyplývá, že hypertermie napomáhá ke zlepšení lokoregionální kontroly u pacientů s nádory hlavy a krku. (Huilgol a kol., 2010)

Brachyterapie je metoda, která využívá zavedení zdrojů záření přímo do nádoru (intersticiální BRT), dutin souvisejících s nádorem (intrakavitální BRT), dutých orgánů (intraluminární BRT) nebo přiložení zdroje pomocí nosiče na povrch nádoru (muláž). Indikací brachyterapie jsou málo objemné a aplikaci přístupné nádory. Rozsáhlé aplikace jsou spojeny s rizikem nekrózy a vyšším stupněm nehomogenity dávkového rozložení. U časných nádorů hlavy a krku je možné užití brachyterapie jako samostatné metody nebo po chirurgické excizi. U rozsáhlejších tumorů pak může být indikována k navýšení dávky po zevní terapii. Využití brachyterapie je hlavně u nádorů rtů, nádorů spodiny ústní, bukální sliznice, nádory předních dvou třetin jazyka, nádory oropharyngu a nasopharyngu. Výhodou BRT je vysoká dávka záření v oblasti aplikace s prudkým poklesem do okolí a tím i šetření zdravých okolních tkání. Nejčastěji využívané dávky jsou 60 – 75Gy při aplikaci LDR a 40 – 54Gy při HDR (Peters, 2012, str. 252 – 256)

3.2 Možnosti využití chemoradioterapie v léčbě nádorů hlavy a krku

Chemoterapie je podávána jako součást radikální léčby souběžně s radioterapií-konkomitantní radiochemoterapie nebo je využívána jako úvodní léčba před chirurgickým zákrokem či radioterapií – indukční chemoterapie. (Burkoň, 2008, str. 85 - 87) Další možností aplikace je po radioterapii či chirurgickém zákroku – adjuvantní chemoterapie.

Chemoterapie se může podílet na zlepšení účinku léčby zářením díky několika mechanismům. Napomáhá překlenutí vrozené rezistence nádorových buněk a zasažení různých subpopulací nádorových buněk, zabraňuje vzniku radiorezistentních buněčných klonů, zlepšuje krevní zásobení redukované nádorové hmoty a tím zvyšuje účinnost radioterapie. Redistribuce buněk navozená chemoterapií může vyústit v nárůst populace buněk v radiosenzitivních fázích buněčného cyklu. Jedním z chemoterapeutických mechanismů je i indukce apoptózy. (Pála, 2012, str. 257)

Indukční chemoterapie se využívá u pokročilých nádorů hlavy a krku. Aplikuje se několik cyklů chemoterapie u dosud neléčených pacientů, následně je hodnocen efekt léčby a pacienti jsou předáni k chirurgickému zákroku nebo k radioterapii. Používá se kombinace cisplatin, 5 – fluorouracilu a taxanů. Dle Lefebvrovy studie je použití indukční chemoterapie doporučeno jen při léčbě nádorů hypofaryngu. (Burkoň, 2008, str. 85) Jednou z předností indukční chemoterapie je lepší snášenlivost u dosud neléčených pacientů, nižší výskyt vzdálených metastáz, nemá negativní vliv na následující léčbu. Dochází ke zmenšování nádorové masy, což může být přínosem pro následný chirurgický výkon nebo radioterapii. Současně je i vysoké procento remisí (70 – 80%) po užití indukční chemoterapie. Má však i své nevýhody jako je toxicita, prodloužení doby léčby, oddálení definitivního řešení u pacientů nereagujících na indukci a možnost rozvoje mutantních kmenů. Pro použití indukční chemoterapie má zásadní význam výběr pacientů. Vhodní jsou pacienti s velkým primárním nádorem orofaryngu, hypofaryngu a laryngu v dobrém celkovém stavu, bez kontraindikací pro cisplatinu nebo taxany. (Mechl, Neuwirthová, 2011, str. 222) Standartní podání indukční chemoterapie je Docetaxel 75mg/m² i.v. den 1 + cDDP (cisplatin) 75mg/m² i.v. den 1 + 5-fluorouracil

750mg/m²/24hod i.v.kontinuální infuzí den 1-5, interval 3týdny. Používají se 2 – 3 cykly v závislosti na odpovědi organismu. Druhým schématem je podání cDDP 80 – 100mg/m² i.v. den 1+ 5-fluorouracil 1000mg/m² kont. inf. den 1-4. Interval mezi aplikacemi je 4 týdny, aplikuje se 2 – 3x. (Šlampa a kol., 2013, str. 56)

Konkomitantní chemoradioterapie využívá řady interakcí mezi zářením a cytostatiky, které zvyšují jejich účinek. Indikace chemoradioterapie musí být prováděna individuálně s přihlédnutím k celkovému stavu pacienta a přidruženým chorobám. Při použití vhodných cytostatik se zvyšuje radiosenzitivita buněk, na druhé straně může chemoradioterapie vést k většímu poškození zdravých tkání ve srovnání s poškozením při využití pouze jedné léčebné metody. (Burkoň, 2008, str. 85 – 86) Mechanismus působení konkomitantní radioterapie je založen na rozdílném účinku cytostatik a záření na subpopulace nádorových buněk (buňky hypoxické), rozdíly v pH nádorových buněk a v distribuci buněčného cyklu. Velmi významná je i inhibice oprav poškození způsobených radiací, synchronizace buněčných fází a omezení vrozené rezistence k záření. (Kostřica, 2003, str. 26) Cisplatina blokuje reparaci povrchu nukleových kyselin, poškozených účinky záření. Podobný efekt má i její analog-karboplatina. Synchronizace nádorových buněk je umožněna podáním 5 – fluorouracilu. Paxitacel blokuje stabilizaci mikrotubulů dělicího vřeténka. Udává se, že zvyšuje radiosenzitivitu buněk na přechodu G2 – M fáze jejich synchronizací. (Burkoň, 2008, str. 86) Standartní konkomitantní radioterapie je určena podle standardů České onkologické společnosti – základy cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění. Standartní konkominantní chemoradioterapií je myšleno podání Cisplatiny 100mg/m² i.v. první den, 22. a 43.den v průběhu radioterapie nebo Cisplatina 40mg/m² i.v.1xtýdně po celou dobu radioterapie. (Šlampa a kol., 2013, str. 56)

3.3 Možnosti využití biologické léčby v léčbě nádorů hlavy a krku

V současné době se k léčbě lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku využívá kombinace chemoterapie, radioterapie a biologické léčby, eventuálně radioterapie a biologické léčby.

Cetuximab je chimérická monoklonární protilátka namířená proti EGFR, což je zkratka pro epidermal growth factor receptor (receptor pro epidermální růstový faktor). EGFR v nádorové buňce je zodpovědná za regulaci buněčných funkcí, které ovlivňují nádorový růst včetně prolyferace, přežití, opravy poškozených DNA, adheze, migrace a neovaskularizace. U nádorů hlavy a krku jsou obvykle ve zvýšené míře produkovány EGF (epidermální růstové faktory) a peptidy spojené s EGF. S ohledem na vysokou expresi EGF, která je spojována se špatným přežitím pacientů s nádory hlavy a krku, je léčba antagonisty EGFR velmi racionální možností. (Mechl, Neuwirthová, 2011, str. 219)

Farmakokinetika Cetuximabu není závislá na funkci jater a ledvin na rozdíl od chemoterapie. Zavedení této protilátky do léčby bylo iniciováno výsledky prospektivní randomizované studie z roku 2006. Tato Bonnerova studie na 424 pacientech srovnávala rameno samotné radioterapie s radioterapií a cetuximabem u lokoregionálně pokročilých nepředléčených spinocelulárních karcinomů. Medián lokoregionální kontroly byl při použití samotné radioterapie 14.9 měsíců a celkového přežití 29.3 měsíců. Zatímco u cetuximabu a radioterapie byl medián lokoregionální kontroly 24.4 měsíců a celkového přežití 49 měsíců. Dále byly prezentovány podsoubory pacientů, které by mohly mít z této léčby nejvyšší prospěch. Zejména u orofaryngeálních karcinomů se prokázaly velmi dobré výsledky. (Neuwirthová, Smilek, Kostřica, 2011, str. 54)

Tento způsob léčby se tedy může stát alternativou pro pacienty nevhodné k radiochemoterapii s cisplatinou. (Pála, 2012, str. 258)

Na klinice ORL FN u svaté Anny v Brně byla provedena studie u 30 pacientů s lokoregionálně pokročilými spinocelulárními karcinomy orofaryngu (23 pacientů), hypofaryngu (3 pacienti) a laryngu (4 pacienti). Všichni pacienti byli v inoperabilním stadiu anebo dávali přednost konzervativní léčbě před rozsáhlým chirurgickým zákrokem, ale nebyly u nich prokázány vzdálené metastázy. Ve stadiu III. bylo 5 pacientů,

stadiu IV. 25 pacientů. U 27 pacientů bylo po skončení léčby dosaženo kompletní remise, 2 pacienti dosáhli parciální remise a 1 zůstal bez odpovědi. Tříleté přežití bylo dosaženo u 82 % pacientů z celého souboru. Na tomto pracovišti byly tedy studií potvrzeny velmi dobré výsledky konkomitantního podání Cetuximabu a radioterapie u lokoregionálně pokročilých spinocelulárních karcinomů hlavy a krku. (Neuwirthová a kol., 2013, str. 148 – 150)

Léčba cetuximabem v kombinaci s RT vykazuje často kožní toxicitu. Ta se projevuje výsevem exantému a změnám na nehtových lůžcích. Hematologická toxicita obvykle není zaznamenána. (Pála, Holečková, Mašek (2011, str. 239 – 240) Systémová toxicita se projevuje minimálně (Pála, 2012, str. 258) Dle Mechla dochází nejčastěji při léčbě cetuximabem k akneiformní erupci. Ostatní projevy jako xeróza, ekzém nebo paronychie jsou vzácné. Důležité je o těchto projevech pacienta předem informovat. Jako prevenci vedlejších projevů cetuximabu se doporučuje alespoň před první infuzí podat premedikaci s antihistaminiky a kortikosteroidy. Závažná infuzní reakce vyžaduje okamžitý zásah a ukončení léčby cetuximabem. Mezi závažné projevy patří bronchospasmus, stridor, hypotenze, ztráta vědomí a zástava srdce. Tyto závažné reakce se mohou projevit u 2 – 5% pacientů. 90 % reakcí se projeví už po první infuzi i přes premedikaci. (Mechl, Neuwirthová, 2011, str. 219 – 224)

4. Léčebné postupy pro karcinomy hlavy a krku dle lokalizace

Nádory dutiny nosní a paranasálních dutin mají obdobnou terapii. Tyto nádory mají tendenci především k lokálnímu šíření do okolních tkání. V době diagnózy je metastatické postižení uzlin asi u 10 % pacientů.

U časných stadií T1 – T2 je preferován radikální chirurgický zákrok s následnou radioterapií event.. chemoradioterapií. Alternativou je radikální radioterapie či radiochemoterapie, zvláště při kontraindikaci k operaci. Stadium T3 – T4 operabilní – je indikován chirurgický zákrok s následnou radioterapií nebo chemoradioterapií. Pokud nebyla provedena kompletní resekce nádoru, je preferovaným způsobem radioterapie či radiochemoterapie. Při inoperabilních stadiích je indikována radiochemoterapie nebo jen radioterapie a paliativní postupy. (Vošmik, 2013, str. 3 - 5)

Nádory rtu a dutiny ústní. I když je tato oblast dobře přístupná vizuálnímu vyšetření, více jak 50 % pacientů je diagnostikováno až v pokročilém stadiu. Volba léčby zohledňuje funkční i kosmetické následky pro pacienta.

U stadií T1 – T2 se uplatňuje radikální resekce primárního nádoru eventuálně i s následnou radioterapií. Druhou možností je definitivní radioterapie event.. brachyterapie s ošetřením spádových lymfatických uzlin. Pokud po ozáření nádor přetrvává, je následně indikován chirurgický výkon. U vyšších stadií se provádí resekce nádoru i lymfatických uzlin s následnou adjuvantní radioterapií nebo může být indikována jen radiochemoterapie a chirurgický zákrok s blokovou disekcí uzlin následně. U operabilních nádorů s vysokým operačním rizikem se doporučuje kurativní radioterapie eventuálně brachyterapie. (Kostřica a kol., 2003, str. 40 – 42 a 63)

90 % nádorů rtu lze vyléčit samostatnou brachyterapií. Cílový objem zaujímá makroskopický nádor s lemem 5 – 10mm. Celková dávka činí při LDR 60 – 75Gy, při HDR 40 – 54 Gy. Nádory bukální sliznice jsou indikovány pro samostatnou BRT do velikosti 4cm nacházející se mimo gingivovaginální sulcus v dávce 60 – 75Gy LDR nebo 40 – 54 Gy HDR. U stadií T2 je nutná kombinace brachyterapie s teleterapií. Nádory předních dvou třetin jazyka, tedy pohyblivé části jazyka jsou nejčastější indikací k BRT. Dávka se pohybuje u LDR v rozmezí 60 – 75Gy, u HDR je to 40 – 54Gy. Samostatná

BRT je vhodná u nádorů menších než 3 cm, u větších nádorů nebo při postižení uzlin se doporučuje chirurgické řešení s následnou radioterapií. (Petera, 2012, str. 252 – 256)

Nádory orofaryngu lze v časných stádiích řešit primárním chirurgickým výkonem nebo primární radioterapií. Volba postupu je ovlivněna lokalizací a rozsahem tumoru. U stadií T1 a T2 karcinomu tonzil je možná tonsilektomie orálním přístupem. Indikace radioterapie je vhodná s ohledem na funkční výsledek a riziko subklinického postižení krčních uzlin. U stadií T3, T4 nebo pozitivním postižení spádových uzlin je vhodná chirurgická resekce včetně stejno či oboustranné selektivní krční disekce s pooperační radioterapií nebo radiochemoterapií, v ideálním intervalu 3 – 6 týdnů po operaci. (Klozar, 2002) U inoperabilních nádorů je indikována radiochemoterapie event. radioterapie s alterovaným frakcionačním schématem. Další možností je neoadjuvantní chemoterapie s následnou radiochemoterapií. Využívá se zde i radioterapie v kombinaci s anti-EGFR léčbou (Cetuximab) nebo jen samostatná radioterapie. (Vošmik, 2013, str. 11, 12)

Brachyterapie se u nádorů orofaryngu užívá k navýšení dávky k zevní terapii, obvykle s dávkou 50 Gy. Účelem teleterapie je dosažení kontroly nádoru v lymfatických uzlinách a zmenšení primárního nádoru. Brachyterapie pak zvyšuje kontrolu lokální. Obvyklé dávky jsou 25 – 35 Gy při LDR a 16 – 24 Gy při HDR. (Petera, 2012, str. 252 – 256)

Karcinom hypofaryngu lze v časných stádiích opět řešit chirurgicky či radioterapií. Nemocní ve stádiích T2 – T4a s pozitivními uzlinami jsou indikováni k totální laryngektomii a parciální nebo totální faryngektomii, disekci krčních uzlin a adjuvantní radioterapii. U stadií T2 a T3 bez ohledu na postižení uzlin lze použít i neoadjuvantní chemoterapii a kurativní radioterapii event. chemoradioterapii. U recidivujícího karcinomu hypofaryngu je po selhání radioterapie indikováno chirurgické řešení, pokud je ovšem technicky proveditelné. V případě recidivy po neúspěšném chirurgickém výkonu bez kurativní radioterapie je radioterapie nyní indikována. (Kostřica a kol. 2003, str. 30 – 32 a 56 – 57)

Nádory nasofaryngu na rozdíl od jiných nádorů hlavy a krku poměrně často vzdáleně metastazují. V době diagnózy onemocnění bývají metastázy přítomny asi

u 3 % nemocných, v dalším průběhu onemocnění se však mohou objevit až u 50 % pacientů. Nejčastěji vzdálenými metastázami bývá postižen skelet, plíce a játra. S ohledem na anatomickou lokalizaci je radikální resekce primárního nádoru vyloučena. Z tohoto důvodu je za základní léčbu považována radioterapie. Ve stádiu T1 a T2a bez postižení uzlin je doporučena radioterapie nebo radiochemoterapie s dávkou 70 Gy na oblast primárního tumoru. Pro stadium T2a až T4 s postižením uzlin je indikována radiochemoterapie a adjuvantní chemoterapie. Druhou možností je neoadjuvantní chemoterapie a radiochemoterapie s možnou blokovou krční disekcí. Při metastatickém postižení se využívá systémová chemoterapie. V případě kompletní odpovědi následuje kurativní radioterapie nebo chemoradioterapie na oblast nazofaryngu a krčních uzlin. (Vošmik, 2013, str 20, 21)

Brachyterapii je možno využít k navýšení dávky po zevním ozáření, u nádorů do tloušťky 10mm ji lze využít i samostatně. Využívá se technika muláže s dávkami 7 –12 Gy při užití LDR nebo 12 – 18 Gy při HDR v kombinaci se zevní radioterapií. (Petera, 2012, str. 252 – 256)

Nádory laryngu jsou svou lokalizací rozdělovány na nádory supraglottické, glottické a sublottické. Nejčastěji se vyskytují nádory v oblasti glottické.

V oblasti supraglottické u nádorů T1N0 je radioterapie ekvivalentem k chirurgickému zákroku a poskytuje lepší funkční výsledky. U stadia T2 je výhodnější chirurgické řešení. U vyšších stadií je možné použít radiochemoterapii místo laryngektomie. Doporučuje se aplikace dvou cyklů neoadjuvantní chemoterapie a při parciální odpovědi pokračovat v další sérii chemoterapie, následovanou konkomitantní chemoradioterapií. Při horší odpovědi se provádí laryngektomie s ošetřením spádových uzlin a adjuvantní radioterapií. (Kostřica a kol., 2003, str. 36 – 40) Bárta toto doplňuje o možnost laserové endoskopické resekce u nádorů stadií T1 a T2.

Nádory subglottické oblasti jsou méně obvyklé a jsou nepříznivé pro svou nedostupnost a časté šíření do pre a paratracheálního prostoru. U nádorů stadia T1 je možná endoskopická resekce. (Bárta, 2009, str. 208 – 2012) U stadií T1 – 2, N0 je možná samostatná radioterapie. V případě angioinvasze nebo perineurálního šíření je indikována radiochemoterapie, stejně jako v případě pozitivních okrajů nebo extrakapsulárního

šíření. (Vošmik, 2013) U stadií T2 – T4 se obvykle provádí totální laryngektomie s oboustrannou disekcí krčních uzlin následovaná adjuvantní radioterapií. (Kostřica a kol., 2003, str. 36 – 40) U Stadia T3 může být indikována radiochemoterapie a v případě reziduálního tumoru následuje chirurgický zákrok, jako záchranná léčba. U stadia T4 je indikace k totální laryngektomii s ipsilaterální thyreoidektomií a jednostranné nebo oboustranné selektivní krční disekci s pooperační radioterapií nebo chemoradioterapií. (Vošmik, 2013)

Karcinomy glottis na sebe upozorní poměrně časně vznikem chrapotu a díky tomu jsou i diagnostikovány. U stadií T1 a T2, bez postižení uzlin, je možné endoskopické odstranění tumoru, parciální laryngektomie nebo samostatná radikální radioterapie pouze na larynx. Pro operabilní stadia T3 je doporučena radiochemoterapie. V případě rezidua po terapii je následně indikován chirurgický zákrok, jako záchranná léčba. Druhou možností je laryngektomie, včetně selektivní krční disekce, s následnou radioterapií či radiochemoterapií. U operabilního T4 stadia je indikace k laryngektomii včetně ipsilaterální thyreoidektomie a selektivní krční disekce, následně je aplikována radioterapie či radiochemoterapie. U inoperabilních nádorů se využívá radiochemoterapie, radioterapie s alterovaným frakcionačním schématem, radioterapie v kombinaci s biologickou léčbou event. pouze paliativní postupy. (Vošmik, 2013, str. 15 – 19)

5. Nežádoucí účinky radioterapie a podpůrná terapie v léčbě nádorů hlavy a krku

Při radioterapii či kombinaci léčebných modalit je nutné věnovat pozornost nejen dosaženým léčebným výsledkům, ale i toxicitě léčby a možnostem ovlivnění vzniku nežádoucích účinků.

Rozvoji změn ve zdravých tkáních při léčbě zářením se nelze zcela vyhnout. V různé míře totiž tvoří součást cílových objemů. Z časového hlediska lze toxicitu radioterapie rozdělit na akutní (časnou) a chronickou (pozdní) toxicitu. Akutní a chronické změny po ozáření lze hodnotit například dle škály RTOG.

Akutní toxicita vzniká v průběhu léčby a do tří měsíců od jejího ukončení. (Hynková, Doleželová, 2008, str. 88) Projevy akutní toxicity jsou závislé i na dávce záření. Maximální tolerovaná dávka při hyperfracionované terapii byla dle studie provedené ve FN Ostravě stanovena na 72,5 Gy/5 týdnů. (Cvek a kol., 2011)

Mezi časné projevy patří xerostomie – pocit suchosti v ústech, dysfagie, nauzea, obtížné otevírání úst a žvýkání, bolesti v ústech a krku a vznik zánětu sliznice, mukositivity (cancer.net, 2014)

Mukozitida se projevuje bolestivostí a změnou vnímání chuti, což může vést až ke vzniku anorexie a projevům malnutrice. Klinicky lze v dutině ústní pozorovat prosáknuté sliznice, postupně dochází k rozvoji exudativní mukositivity. Těžká mukozitida se projevuje slizničními krvácivými projevy a vznikem vředových lézí. (Bensadous a kol., 2011) Léčba mukositivity je symptomatologická. Provádí se výplachy úst Benzylaminem (např. Tantum verde), Chlorhexidinem (Corsodyl), fyziologickým roztokem, odvarem z šalvěje či heřmánku a roztoky s lokálním anestetikem. V případě infiltrované mukositivity se používají antimikrobiální látky lokálně i parenterálně. K ošetřování postradiačních změn ústní sliznice lze použít viskozní gely: BioXtra, Gelclair. Po výplachu se na sliznici vytváří tenký film, který přetrvává několik hodin a tím dochází k úlevě od bolesti a hydrataci sliznice. (Hercová, 2009, str. 127 -128) Neméně důležitá je správná péče o hygienu v dutině ústní po celou dobu radioterapie. Doporučuje se čištění zubů měkkým kartáčkem, který se po každé závažnější infekci v dutině ústní musí vyměnit. Pokud dojde ke krvácení ze sliznice, je vhodné místo zubního kartáčku používat

k čištění dutiny ústní sterilní čtverce gázy namočené ve fyziologickém roztoku. (Hofmanová, 2012, str. 76)

Xerostomie vzniká v důsledku ozáření slinných žláz. Nastupuje již na začátku léčby a může trvat i několik měsíců až let od ukončení léčby. Při xerostomii mohou pomoci látky stimulující produkci slin anebo umělé náhražky slin. Z podpůrných opatření se pak doporučuje zvlhčování vzduchu, svlažování sliznic tekutinami anebo žvýkání žvýkaček bez cukru. (Hynková, Doleželová, 2008)

Vznik kožní reakce je velmi častý, obvykle ve třetím týdnu léčby. Preventivně se doporučuje nevystavovat kůži mechanickému (těsné oblečení), fyzikálnímu (slunění) a chemickému (používání deodorantů) dráždění. Pokožku je vhodné mýt vlažnou vodou a neparfémovaným mýdlem, s následným lehkým osušením ručníkem bez tření. V době erytému a suché deskvamace je vhodné promazávání kůže indiferentními preparáty – např. nesolené vepřové sádlo či preparáty s obsahem kyseliny panthotenové.

K chronickým kožním změnám řadíme atrofii kůže, sklerotizaci podkožního vaziva, depilaci, poškození adnex, vznik teleangiektazií a změnu pigmentace. (Hynková, Doleželová, 2008, str. 88 – 90) Dle studie ve FN Ostravě byla pozdní kožní toxicita s projevy fibrózy podkoží mírná u všech sledovaných pacientů a stejně tak i xerostomie, která se pohybovala mezi stupněm 1 a 2. V této studii nebyly detekovány žádné výraznější projevy pozdní toxicity záření. (Cvek a kol., 2011)

Dalším nežádoucím účinkem pak může být osteoradionekróza, což je chronické poškození kostní tkáně. Ve větší míře vzniká po chirurgickém zákroku. Léčba je velmi zdoluhavá a nákladná. Používají se jak konzervativní léčebné postupy, tak i chirurgické zákroky eventuálně je možné využití oxygenoterapie.

Po ozáření nádorů v oblasti hlavy a krku může dojít ke vzniku hypofunkce štítné žlázy. Proto se doporučuje dlouhodobé provádění kontroly thyreoidálních hormonů.

Vzácnou nežádoucí změnou je i vznik tzv. Lhemitteova syndromu. Jedná se o přechodné reverzibilní poškození míchy, které vzniká zpravidla 3 měsíce po ozáření. Pacienti popisují několik vteřin nebo minut trvající ostré elektrické záškuby nebo parestézie vyzařující z krku do horních končetin. Tento syndrom může vyvolat chůze po tvrdém povrchu, předklon či další fyzické aktivity.

Akutní i chronické projevy toxicity jsou důvodem pro pravidelné sledování pacienta ORL lékařem a radiačním onkologem v průběhu i po ukončení léčby. (Hynková, Doleželová, 2008)

6. Nežádoucí účinky při chemoterapii

Protinádorová léčba je indikována onkologem a ten je zodpovědný i za léčbu jejích vedlejších účinků. Nežádoucí účinky mohou být akutní a subakutní, souvisí se způsobem podání, mechanismem působení a účinkem metabolitů. Prevence a léčba toxicity je důležitou oblastí klinické onkologie. Mezi toxické reakce řadíme hematotoxicitu, gastrointestinální toxicitu, kardiotoxicitu, plicní toxicitu, kožní toxicitu, neurotoxicitu, nefrotoxicitu, alopecii a hypersenzitivní reakce.

Hypersenzitivní reakci mohou vyvolávat téměř všechny chemoterapeutika. U taxanů a některých platinových preparátů mohou být hlavní limitující toxicitou. Této toxicitě lze předcházet premedikací s antihistaminiky nebo Dexometazonem. (Mechl, Brančíková, 2009, str. 327)

Nechutenství, nevolnost a zvracení bývají často následkem po podání cytostatik a po ukončení léčby se samy upraví. Opakované zvracení může způsobit dehydrataci a následně minerální rozvrat vnitřního prostředí. Navíc představuje významnou psychickou zátěž pro pacienta. (Hofmanová, 2012, str. 77, 78) Výskyt nevolnosti a zvracení je individuální. Ženy jsou náchylnější než muži. Emetogenní potenciál protinádorových přípravků je různý. Vysoký potenciál má například Cisplatina, střední Oxaplatina, Karboplatina nebo Epirubicin. Nízký emetogenní potenciál má Docetaxel, Paclitaxel, 5 – fluorouracil. (Mechl, Brančíková, 2009, str. 325) Na vyvolání nevolnosti a zvracení se podílí řada mechanismů. Z receptorů jsou ovlivněny hlavně serotoninové, dopaminové, acetylcholinové a histaminové. Zásadní je uvolnění serotoninu v tenkém střevě následkem podání cytostatik, serotonin pak vyvolá zvracení centrálním účinkem. Jiná cytostatika způsobí uvolnění serotoninu přímo v chemorecepční spouštěcí zóně v centrálním nervovém systému. Akutní zvracení se projeví do 24h od podání léčby a lze jej účinně ovlivnit profylaktickým podáním setronů – antagonisté 5HT3 receptorů, například Ondansetron. Opožděné zvracení se objevuje za více než 24h a maxima dosahuje 2 – 3 den a může trvat až týden. V léčbě a profylaxi se aplikují kortikosteroidy, například Dexametazon nebo Prednison. V případě výskytu nevolností se doporučují i nefarmakologické postupy, jako jsou změny v jídelníčku a způsobu stravování. Je vhodné podávání menších porcí v kratším časovém odstupu, vyhýbat se kořeněným, výrazně

sladkým či slaným jídlům. Jíst spíše netučná lehce stravitelná jídla pokojové teploty eventuálně chladnější. Při jídle by pacient měl mít volný oděv, sedět při jídle a po jídle v sedu i odpočívat. Není vhodné být před aplikací chemoterapie úplně na lačno. (Hofmanová, 2012, str. 78)

Dalším nežádoucím projevem může být zácpa. Opioidy, antiemetika a cytostatika mohou společně s nedostatečným přísunem tekutin zapříčinit autonomní neuropatii. V těžkých případech může dysfunkce autonomního nervstva způsobit dynamický ileus. Jako prevence zácpy se doporučuje úprava stravy, dostatek tekutin eventuálně i podání laxancií. (Mechl, Brančíková, 2009, str. 329)

Průjem u pacienta s onkologickým onemocněním může mít řadu příčin jak v samotné terapii, tak i v psychickém stavu pacienta. Příčinou může být strach a nervozita. Opět je vhodná úprava stravování a následně podávání antipropulsiv, které zpomalují střevní peristaltiku. (Hofmanová, 2012, str. 78) 5 - fluorouracil a Kapecitabin běžně způsobují průjmy. Průjmy způsobené chemoterapií jsou následkem poškození intersticiální mukozy, včetně ztráty integrity epitelu, superficiální nekrozy a zánětu střevní stěny. Doba nástupu je obvykle 4 až 14 dní. Léčba průjmů spočívá v rehydrataci, z medikace je to například Loperamid. Při léčbě neutropenické enterokolitidy se používají širokospektrá antibiotika a i.v. tekutiny. U nereagujících pacientů je možné i chirurgické vynětí nekrotické části střeva.

Ke klinickým projevům plicní toxicity patří inflamatorní intersticiální pneumonitida charakterizovaná progresivní dyspnoe, kašlem a vysokou teplotou. Obvykle se projeví během prvního cyklu chemoterapie. Výskyt byl popsán po podání metotrexátu a taxanů. Léčba plicní toxicity spočívá v přerušení podání cytostatik, podpůrné léčbě a v těžkých případech podáním kortikosteroidů.

Při kombinované léčbě zářením a cytostatiky dochází ke zvýšení rizika hematologických komplikací, především poklesu leukocytů a trombocytů. Díky tomu dochází k oslabení obranyschopnosti organismu. Nemocní s nádory mohou být daleko vnímavější na infekci vzhledem k sníženému počtu funkčních leukocytů. Pokles počtu neutrofilů v periferní krvi pod $0,5 \times 10^9/l$ může vyústit ve febrilní neutropenii, která se projeví teplotami nad 38 st. C, výrazným poklesem hodnot leukocytů, slizničními

reakcemi, průjmy a event. i krvácivými projevy na kůži a do sliznic. Tato komplikace je důvodem k hospitalizaci spojené s intenzivní léčbou. (Šlampa, 2008)

Anemie je jednou z nejčastěji se vyskytujících komplikací nádorových onemocnění. Jejími projevy jsou únavnost, pacienti si stěžují na krátkost dechu a letargii. Nejrychlejší terapií je transfuze erytrocytů, ale není vhodná pro dlouhodobou léčbu. (Mechl, Brančíková, 2009, str. 326 - 327) Podrobná doporučení jsou uvedena v Zásadách cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění.

Trombocytopenie je častým důsledkem chemoterapie. Vedle snížení intenzity chemoterapie jsou jen omezené možnosti v prevenci trombocytopenie. Z toho důvodu je důležité předcházet krvácivým komplikacím. S tím souvisí informovanost pacienta s těmito komplikacemi.

Před podáváním cisplatiny je nutné vyšetřit funkční stav ledvin, pro její nefrotoxicitu. Porucha funkce ledvin je spojena s poškozením funkce tubulů. Nefrotoxické projevy cisplatiny lze snížit podáním látky v 6-8 hodinové infuzi spolu s dostatečnou hydratací a osmotickou diuresou vyvolanou mannitolem.

Neurotoxicita cisplatiny se obvykle projevuje periferní neuropatií, která se rozvíjí při dlouhodobém podávání (4-7 měsíců), ale neurologické příznaky byly popsány i po jednotlivé dávce, zvláště po podání cisplatiny ve vyšších dávkách nebo v kratších intervalech. Neurotoxicita cisplatiny se manifestuje nejčastěji jako parestesie.

Jednou z obávaných komplikací chemoterapie je alopecie, tedy ztráta vlasů. Zvláště ženám může velmi ovlivnit sociální život. Rozsah ztráty vlasů souvisí s typem použitých cytostatik, jejich dávkách a režimu podání (například Docetaxel, Paclitaxel). Alopecie obvykle nastupuje 2 – 3 týdny od zahájení chemoterapie. Její regenerace bývá 1 – 2 měsíce po ukončení jejího podání. (Mechl, Brančíková, 2009, str. 328)

7. Závěr

Maligní nádory hlavy a krku stále patří mezi nejčastější příčiny úmrtí na zhoubná nádorová onemocnění. Prognóza a přežití pacientů v pokročilých stádiích onemocnění je špatná. Navíc i úspěšně vyléčení pacienti jsou postiženi funkčními a kosmetickými poruchami, které nepříznivě ovlivňují jejich další život.

V posledních letech dochází k výrazným změnám v oblasti léčby nádorů hlavy a krku. Dříve preferované metody léčby jako je radioterapie či chirurgický zákrok se dnes užívají v kombinaci i s dalšími metodami onkologické léčby. K léčbě se přistupuje multidisciplinárně. Velký důraz je kladen i na poměr mezi účinkem léčby a její toxicitou a také na kvalitu života pacienta. TNM klasifikace a rozdělení stadií nádorů hlavy a krku je určující pro volbu vhodné léčebné strategie.

Konkomitantní radiochemoterapie je doporučována jako metoda první volby u lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku a také metodou doporučenou na prvním místě u neresekabilních nádorů v této oblasti. Do popředí se dostává i kombinace biologické léčby s radioterapií či radiochemoterapií. Brachyterapie má velký význam především při léčbě nádorů dutiny ústní. Díky využívání moderních ozařovacích technik jako jsou IMRT či IGRT, prokazatelně dochází ke snižování rizika akutní i pozdní toxicity po ozáření. Hyperfrakcionační schémata napomáhají ke zlepšení lokoregionální kontroly díky zabránění akcelerované repopulaci nádorových buněk.

Vždy je nutné pečlivě informovat pacienta jak o léčbě, tak i o jejích nežádoucích účincích a vysvětlit možné alternativy léčebného postupu. Před zahájením léčby musí být pacientem podepsán informovaný souhlas.

V onkologických centrech dnes pracují léčebné týmy specializující se na léčbu pacientů s nádory hlavy a krku. V těchto týmech spolupracují zástupci jednotlivých odborností a komplexně stanovují optimální způsob léčby.

Léčebné postupy pro jednotlivé nádory v oblasti hlavy a krku jsou popsány v protokolech pro léčbu karcinomů hlavy a krku a léčebných standardech na každém radioterapeutickém pracovišti.

Bibliografické zdroje

- Vošmik, Milan. Protokol pro léčbu karcinomů hlavy a krku [online] 2013, dostupné z www.fnhk.cz/fs881/nadory-hlavy-a-krku.pdf
- Šlampa, Pavel. Nádory hlavy a krku – úvodem [online] 2008, roč. 2, č. 2. ISSN 1803-5345. Dostupné z www.onkologiecs.cz/pdf/xon/2008/02/01.pdf
- Marvaretta, M. Stevenson. Medscape [oline] 2013. Dostupné z www.emedicine.medscape.com/article/2007181-overview
- Burkoň, Petr. Kombinace radioterapie a chemoterapie v léčbě nádorů hlavy a krku [online] 2008, roč. 2, č. 2. ISSN 1803-5345. Dostupné z www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2008/02/01.pdf
- Cvek, Jakub; Kubeš, Jiří; Otáhal, Břetislav; Komínek, Pavel; Skácelíková, Eva; Halamka, Magdalena; Feltl, David. Hyperfrakcionovaná radioterapie 70 – 75 Gy za 5 týdnů s konkomitantním podáním cetuximabu u pokročilých nádorů hlavy a krku – studie fáze I. [online] 2011, roč. 5, č. 6. ISSN 1803-5345. Dostupné z www.onkologiecs.cz/pdf/xon/2011/06/12.pdf
- Mechtl, Zdeněk; Neuwirthová, Jana. Cetuximab rozšiřuje léčebné možnosti nádorů hlavy a krku [online] 2011, roč. 5, č. 4. ISSN 1803-5345. Dostupné z www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2011/04/08.pdf
- Pála, Miloslav; Holečková, Petra; Mašek, Martin. Kurativní radioterapie v kombinaci s cetuximabem jako orgán záchovný způsob léčby u pokročilého karcinomu hrtanu [online] 2011, roč. 5, č. 4. ISSN 1803-5345. Dostupné z www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2011/04/12.pdf
- Neuwirthová, Jana;Smilek, Pavel; Rottenberk, Jan; Kostřica, Roman; Červená, Renata. Výsledky léčby a sledování pacientů se spinocelulárními karcinomy hlavy a krku po konkomitantní léčbě cetuximabem a radioterapií. [online] 2013, roč. 7, č. 3. ISSN 1803-5345. Dostupné z www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2013/03/11.pdf
- Pála, Miloslav. Současná úloha chemoterapie a cílené biologické léčby v kurativní a paliativní léčbě spinocelulárního karcinomu hlavy a krku. [online] 2012, roč. 6, č. 5. ISSN 1803-5345. Dostupné z www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2012/05/06.pdf

Neuwirthová, Jana; Kostřica, Roman. Cetuximab v kombinaci s radioterapií jako metoda volby v první linii léčby lokoregionálně pokročilých karcinomů hlavy a krku – případy z praxe. [online] 2011, roč. 5, č. 1. ISSN 1803-5345. Dostupné z www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2011/01/11.pdf

Huilgol, Nagraj; Gupta, Sapna; Sridhar, C. Hyperthermia with radiation in treatment of locally advanced head and neck cancer: A report of randomized trial [online] 2010. Dostupné z <http://search.proquest.com/healthcomplete/docview/855941596/fulltext>

Roopashri, G.; Baig M. Current advances in radiotherapy of head and neck malignancies/Int Oral Health [online] 2013, roč. 5, č. 6. Dostupné z www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24453456

Petera, Jiří. Brachyterapie nádorů ORL oblasti [online] 2012, roč. 6, č. 5. ISSN 1803-5345. Dostupné z www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2012/05/05.pdf

Mazánek, Jiří. Karcinom jazyka a ústní spodiny [online] 2006. Dostupné z <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy.cz>

Duška, Jan. Karcinom ústní sliznice [online] 2010, Dostupné z <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy.cz>

Čoček, Aleš. Karcinom hrtanu – nejčastější malignita v ORL oblasti [online] 2002. Dostupné z <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy.cz>

Klozar, Jan. Karcinom dutiny ústní a orofaryngu [online] 2002. Dostupné z <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina.cz>

TNM klasifikace [online] Dostupné z www.koc.cz/res/diagnozy/C00-C14

Vošmik, Milan; Hodek, Miroslav; Jansa, Jan; Kašaová, Linda; Paluska, Petr. Moderní technologie v radioterapii nádorů hlavy a krku [online] 2012, roč. 6, č. 5. ISSN 1803-5345. Dostupné z www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2012/05/04.pdf

Vošmik, Mila. Radioterapie s modulovanou intenzitou v léčbě karcinomů hlavy a krku [online] 2008, roč. 2, č. 2. ISSN 1803-5345. Dostupné z www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2008/02/04/pdf

Kubeš, Jiří; Cvek, Jakub. Konformní radioterapie v léčbě nádorů hlavy a krku [online] 2008, roč. 2, č. 2. ISSN 1803-5345. Dostupné z www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2008/02/03.pdf

- Rutkowski, Tomasz. The role of tumor volume in radiotherapy of patients with head and neck cancer [online] 2014. DOI 10.1186/1748-717X-9-23. Dostupné z www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3903043
- Vošmik, Milan; Šlampa, Pavel, revize 2012 Vošmik, Milan Národní radiologické standardy – radiační onkologie – revize standardů 2012 [online] 2012. Dostupné z www.srobf.cz/dokumenty/standardy-radiacni-onkologie-2012.pdf
- Giuliani, Meredith; Brierley, James, Indications for the use of external beam radiation in thyroid cancer [online] 2014. DOI:10.1097/CCO.0000000000000027. Dostupné z <http://nursing.tx.ovid.com/sp-3.13.1a/ovidweb.cgi>
- Hynkova, Ludmila; Doleželová Hana. Nežádoucí účinky radioterapie a podpůrná léčba u radioterapie nádorů hlavy a krku [online] 2008, roč. 2, č. 2. ISSN 1803-5345. Dostupné z: www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2008/02/06.pdf
- Hercová Kamila. Mukozitida dutiny ústní při radioterapii v oblasti hlavy a krku [online] 2009, roč .3, č. 2. ISSN 1803-5345. Dostupné z www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2009/02/16.pdf
- Bensadoun, Rene-Jean; Patton, Lauren, L., Lalla, Rajesh, V.; Epstein, Joel, B. Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation: update 2011 [online] 2011. DOI: 10.1007/s00520-011-1154-4. Dostupné z www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?cmd
- Halámka, M; Feltl, D.; Cvek, J; Dušek L. Projekt HARDROCK: parametrický sběr a analýza dat pacientů s nádory hlavy a krku na Klinice onkologické FN Ostrava – důraz na význam frakcionace a definice cílového objemu v radioterapii [online], 2012, roč. 25, č. 4. ISSN 0862-495X. Dostupné z www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/171/4018.pdf
- Šlampa, Pavel a kol. autorů, Radiační onkologie v praxi, Masarykův onkologický ústav, 2011, ISBN: 978-80-86793-19-1
- Kostřica, R. a kol., Současná komplexní léčba nádorů hlavy a krku, Masarykova universita, 2003, ISBN: 802103065
- Sobin, L.H., Gospodarowicz, M.K. a Wittekind, Ch., TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 7. Vydání 2009, česká verze 2011, ISBN: 978-80-904259-6-5
- Vyzula, Rostislav a kol., Modrá kniha České onkologické společnosti, 19. vydání, 2014,

ISBN 978-80-86793-35-1

Mechl, Zdeněk, Brančíková, Dagmar, Nežádoucí účinky protinádorové léčby a jejich léčba [online], 2009, roč. 6, č. 6, ISSN: 1803 – 5310. Dostupné z www.medicinapropraxi.cz/cz/pdfs/med/2009/06/08

Hofmanová, Jindřiška, Farmaceutická péče o pacienty s onkologickým onemocněním – nežádoucí účinky I., [online], 2012, roč. 8, č. 2, ISSN: 1803 – 5329. Dostupné z www.praktickelekarnictvi.cz/pdfs/lek/2012/02/06.pdf

Barta, Tibor, Súčasnú možnosť diagnostiky a liečby epidermoidného karcinomu hrtana a hypofaryngu [online], 2009, roč. 4, č. 4, ISSN: 1339 – 4215. Dostupné z www.onkologiapreprax.sk/index.php?page=pdf_view&pdfid=3972&magazineid=10

Použité zkratky

- ČR - Česká republika
- UZIS - ústav zdravotnických informací a statistiky
- HPV – human papiloma virus (lidský papiloma virus)
- CT - computerová tomografie
- UZ - ultrasonografické vyšetření
- MR - magnetická rezonance
- TNM - klasifikace používaná pro hodnocení karcinomů – T – nádor, N – uzliny, M – metastázy
- EGRF - receptor pro epidermální růstový faktor
- PEG - perkutánní endoskopická gastrostomie
- IMRT – intensity modulated radiotherapy (intensitou modulovaná radioterapie)
- IGRT - image guided radiotherapy (obrazem hlídaná radioterapie)
- i.v. - intravenózní aplikace (do žíly)
- PET/CT- pozitronová emisní tomografie/ computerová tomografie
- GTV - nádorový objem
- CTV - klinický cílový objem
- PTV - plánovaný objem
- ICRU - international commission on Radiation Units and Measurement, norma používaná pro plánování RT
- Gy - jednotka záření gray
- BRT - brachyterapie
- LDR - brachyterapie s nízkým dávkovým příkonem
- HDR - brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem
- cDDP - cisplatina
- DNA - deoxyribosonukleová kyselina
- ORL - otorhinolaryngologické oddělení (ušní, nosní, krční)
- FN - fakultní nemocnice
- RT - radioterapie
- UICC - International Union Against Cancer

EGF - epidermální růstový faktor

a. - arterie

Seznam použitých obrázků

Obr. 1: Incidence zhoubných nádorů dutiny ústní zaznamenaných v letech 1977 - 2011

[www.uzis.cz]

Obr. 2: Incidence zhoubných nádorů orofaryngu v letech 1977 – 2011

[www.uzis.cz]

Obr. 3: Incidence zhoubných nádorů hypofaryngu v letech 1977 – 2011 [www.uzis.cz]

Obr. 4: Věková struktura pacientů s výskytem zhoubných nádorů orofaryngu

[www.uzis.cz]

Obr. 5: Věková struktura populace pacientů se zhoubnými nádory jiných částí hltanu

[www.uzis.cz]

Obr. 6: Systém HP plus pro fixaci hlavy a krku, tříbodová nebo pětibodová fixace masky.

[www.recltd.cz/fixace.htm]

Obr. 7: Využití fixačních pomůcek při ozařování nádorů hlavy a krku

[www.recltd.cz/news.htm]

Obr. 8: Využití PET/CT při plánování ozařování hlavy a krku, speciální fixační pomůcky [eonkologie.cz/cs/2009-3/2009-03-kolarova]

Obr. 9: Zakreslení cílových objemů a kritických orgánů [eonkologie.cz/cs/2009-3/2009-03-kolarova]

Obr. 10: Izodózní plán pro IMRT [eonkologie.cz/cs/2009-3/2009-03-kolarova]

Obr. 11 a 12: Srovnání 3D plánování a IMRT, autor Cvek, Jakub; Šeneková, Zuzana. Konference 2005

[www.linkos.cz/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/abstrakta/číslo/510/]

Obr. 13: Poloha pacienta při ozařování hlavy a krku za použití teleterapie.

[ce.medlicker.com/777-radioterapie]

Obr. 14: Přístroj pro tomoterapii

[www.zdravky.cz/zpravodajstvi/lekarske-listy-plus/vfn-navazala-na-tradici-radioterapie-a-poridila-první-prístroj-pro-tomoterapii-v-cr]

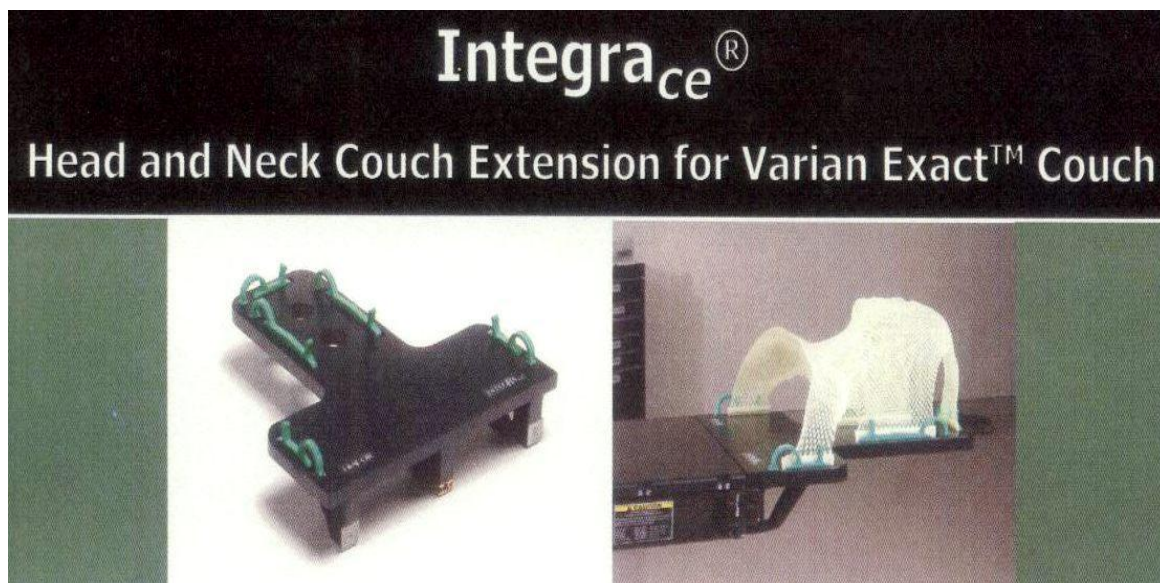
Obr. 15: Fixace pacienta při ozáření při použití pětibodového systému.

[<http://www.flickr.com/photos/bionerd/4193493742>]

Obr. 16: Pohled na třibodovou fixační masku se zakreslením značek.

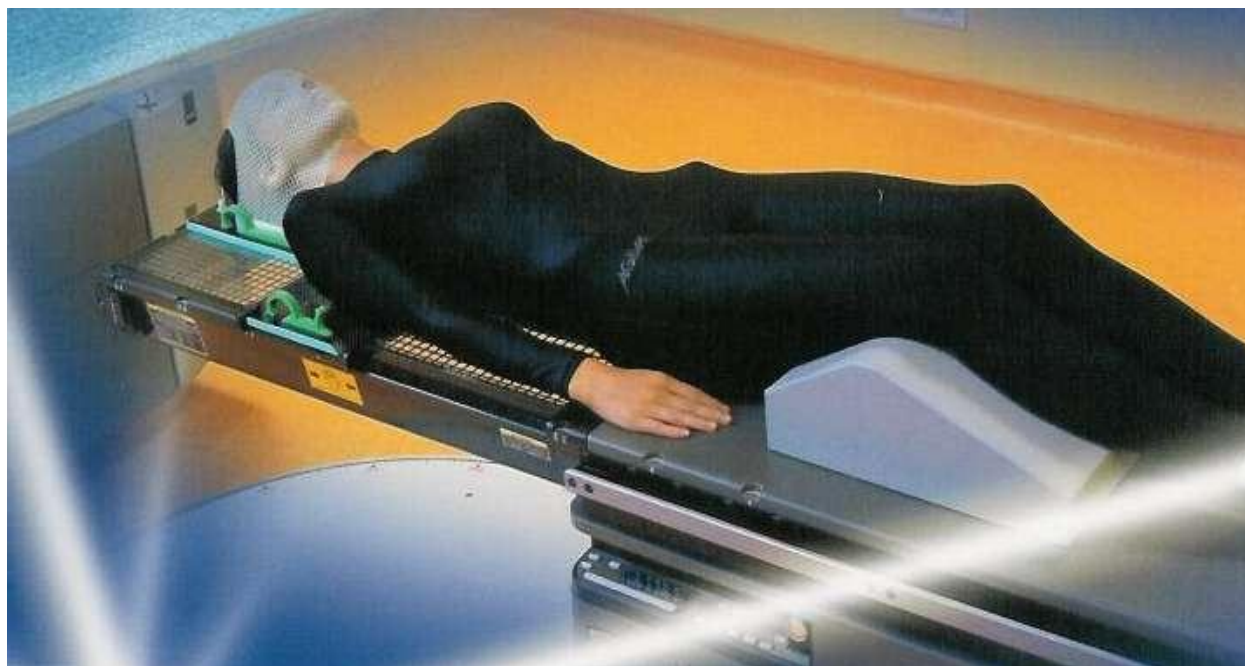
[http://www.if.pw.edu.pl/~pluta/pl/dyd/mtj/zal1/pz03/malinowska/pliki_graf/maska.jpg]

Přílohy

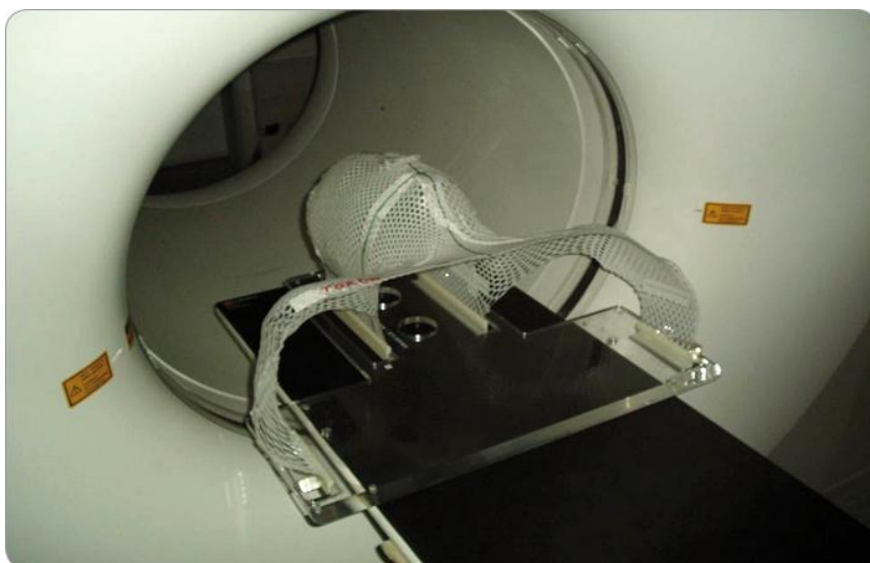


Obr. 6: Systém HP plus pro fixaci hlavy a krku, tříbodová nebo pětibodová fixace masky.
[www.recltd.cz/fixace.htm]

Obr. 7: Využití fixačních pomůcek při ozařování nádorů hlavy a krku

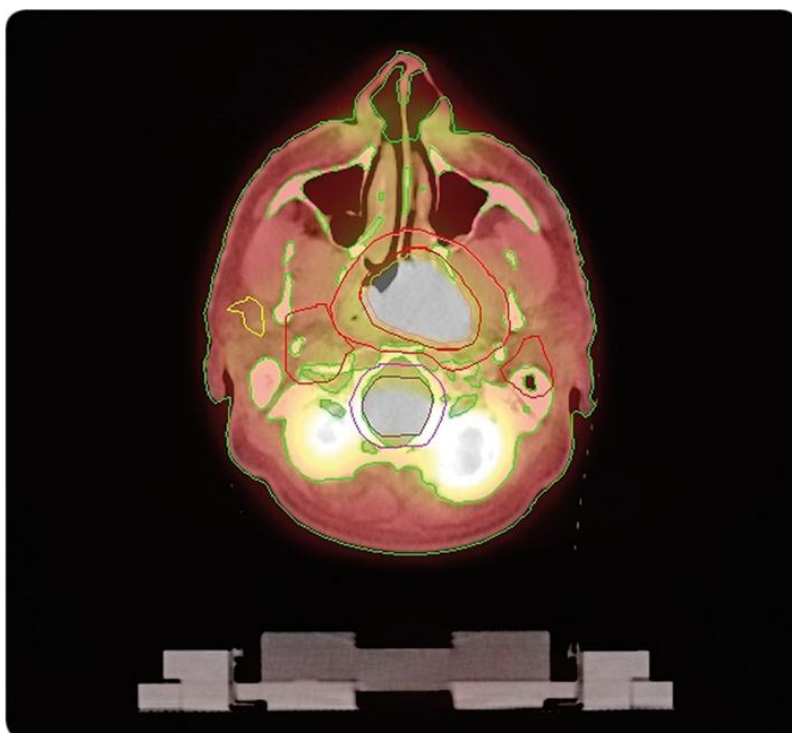


[www.recltd.cz/news.htm]



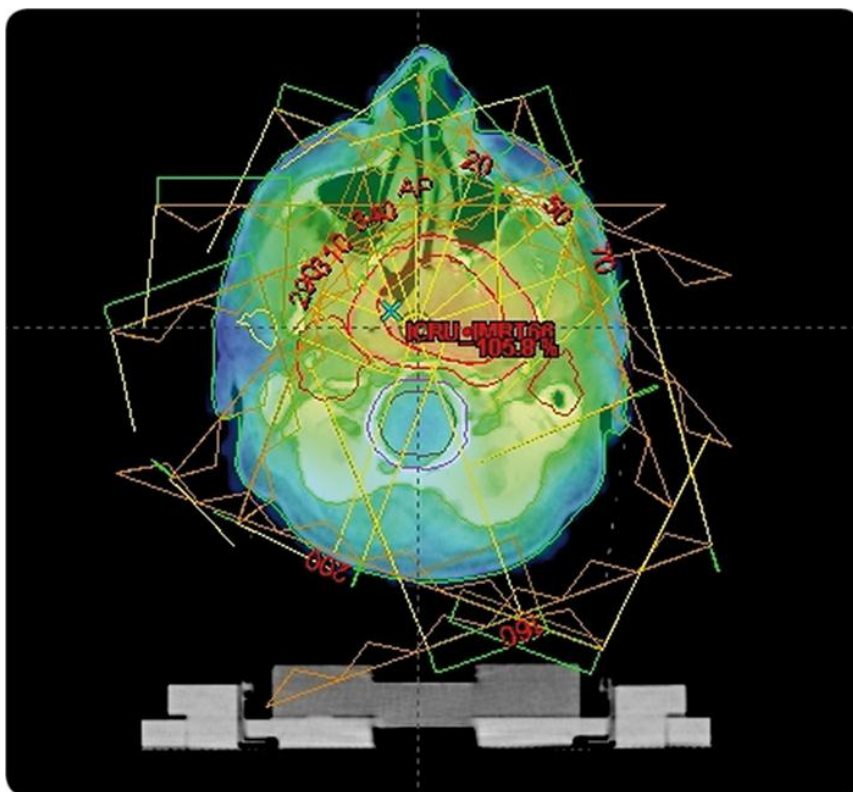
Obr. 1. Fixační pomůcky používané při snímkování pomocí PET/CT a následně při ozařování.

Obr. 8: Využití PET/CT při plánování ozařování hlavy a krku, speciální fixační pomůcky [eonekologie.cz/cs/2009-3/2009-03-kolarova]



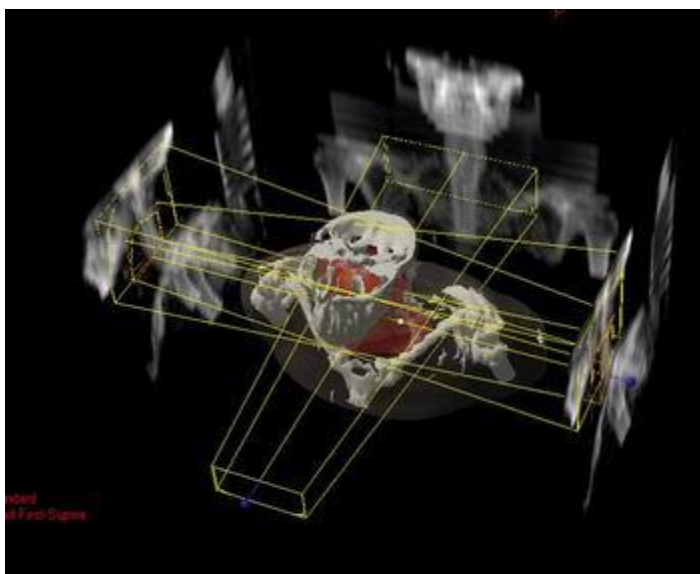
Obr. 2. Zakreslení cílových objemů a kritických orgánů v PET/CT snímku.

Obr. 9: Zakreslení cílových objemů a kritických orgánů [eonekologie.cz/cs/2009-3/2009-03-kolarova]

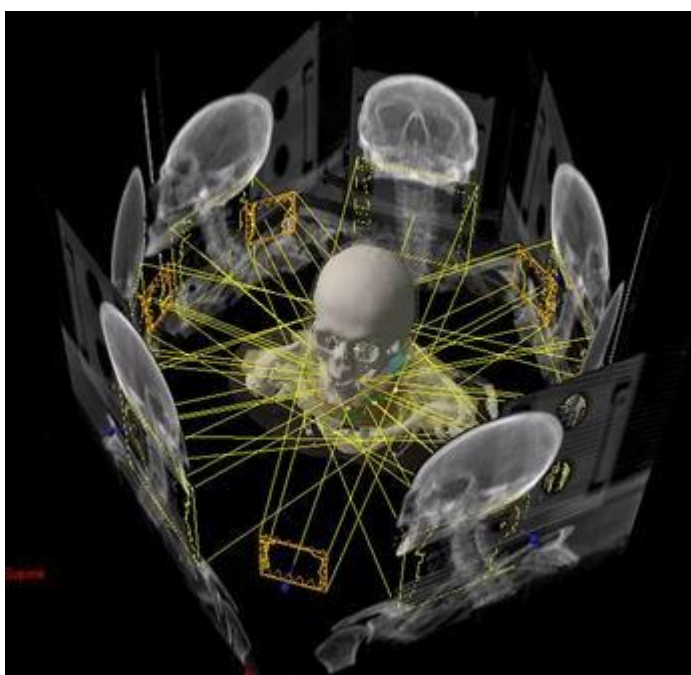


Obr. 3. Výsledný izodózový plán techniky IMRT ve stejném řezu.

Obr. 10: Izodózní plán pro IMRT [eonkologie.cz/cs/2009-3/2009-03-kolarova]



3D konformní plánování



IMRT

Obr. 11 a 12: Srovnání 3D plánování a IMRT, autor Cvek, Jakub; Šeneková, Zuzana.
Konference 2005

[www.linkos.cz/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/abstrakta/číslo/510/]



Obr. 13: Poloha pacienta při ozařování hlavy a krku za použití teleterapie.

[ce.medlicker.com/777-radioterapie]



Obr. 14: Přístroj pro tomoterapii

[www.zdravky.cz/zpravodajstvi/lekarске-listy-plus/vfn-navazala-na-tradici-radioterapie-a-poridila-prvni-pristroj-pro-tomoterapii-v-cr]



Obr. 15: Fixace pacienta při ozáření při použití pětibodového systému.

[<http://www.flickr.com/photos/bionerd/4193493742/>]



Obr. 16: Pohled na tříbodovou fixační masku se zakreslením značek.

[http://www.if.pw.edu.pl/~pluta/pl/dyd/mtj/zal1/pz03/malinowska/pliki_graf/maska.jpg]