

**ČESKÉ VYSOKÉ  
UČENÍ TECHNICKÉ  
V PRAZE**

**FAKULTA  
BIOMEDICÍNSKÉHO  
INŽENÝRSTVÍ**



**BAKALÁŘSKÁ  
PRÁCE**

**2019**



**ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE**

---

Fakulta biomedicínského inženýrství  
Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva

## **Brachyterapie v léčbě nádorů ORL oblasti**

### **Brachytherapy as a treatment of malignant tumors located in the ENT area**

Bakalářská práce

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Radiologický asistent

Vedoucí práce: doc. Ing. Jana Vránová, CSc.

**Irina Malyutina**

---

**Kladno, květen rok 2019**

**ČVUT**ČESKÉ VYSOKÉ  
UČENÍ TECHNICKÉ  
V PRAZE

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

## I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Malyutina** Jméno: **Irina** Osobní číslo: **439479**  
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**  
Garantující katedra: **Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva**  
Studijní program: **Specializace ve zdravotnictví**  
Studijní obor: **Radiologický asistent**

## II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

**Brachyterapie v léčbě nádorů ORL oblasti**

Název bakalářské práce anglicky:

**Brachytherapy as a Treatment of Malignant Tumors Located in the ENT Area**

Pokyny pro vypracování:

Bakalářská práce bude zaměřena na léčbu nádorů ORL oblasti zejména brachyterapií, se zmíněním dalších léčebných technik, případně jejich porovnáním s brachyterapií. Práce bude rozdělena na teoretickou a praktickou část. V teoretické části dané práce budou popsány nádory v oblasti hlavy a krku, jejich TNM klasifikace, histopatologický grading, staging, incidence, jejich diagnostika i plánování radioterapeutické léčby s použitím moderních zobrazovacích metod. Tato část se také bude věnovat využití brachyterapie jako primární léčby samostatně nebo v kombinaci se zevní radioterapií - boost, určení postupů pro plánování léčby, využití intersticiální brachyterapie v léčbě recidiv po předchozí radiaci, v adjuvantní terapii nebo v kurativní léčbě. Důraz bude kladen na roli radiologického asistenta v celém léčebném procesu. Praktická část bude zaměřena na porovnání brachyterapie s dnes nejvíce používanou technikou při léčbě nádorů v ORL oblasti - s IMRT, a to z pohledu radiační zátěže pacienta.

Seznam doporučené literatury:

- [1] Mazánek, Jiří, Orofaciální onkologie, Triton, 2018, 423 s., ISBN 978-80-7553-521
- [2] Buchler, Tomáš a kol., Speciální onkologie, Maxdorf, 2017, 280 s., ISBN 978-80-7345-539
- [3] Šlampa, Pavel, Petera, Jiří et al., Radiační onkologie, Galén, 2008, 457 s., ISBN 978-80-7262-469

Jméno a příjmení vedoucí(ho) bakalářské práce:

**doc. Ing. Jana Vránová, CSc.**

Jméno a příjmení konzultanta(ky) bakalářské práce:

Datum zadání bakalářské práce: **18.02.2019**

Platnost zadání bakalářské práce: **20.09.2020**

prof. MUDr. Leoš Navrátil, CSc., MBA, dr.h.c.  
podpis vedoucí(ho) katedry

prof. MUDr. Ivan Dylevský, DrSc.  
podpis děkana(ky)

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem Brachyterapie v léčbě nádorů ORL oblasti vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů, které uvádím v seznamu bibliografických odkazů.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon).

V Kladně dne 16.05.2019

.....  
podpis

## **Poděkování**

Ráda bych poděkovala paní doc. Ing. Janě Vránové, CSc. za odborné vedení bakalářské práce, cenné rady a poskytnutí užitečných zdrojů. Poděkování dále patří Mgr. Pavle Novákové z Nemocnice na Bulovce a MUDr. Miroslavovi Hodkovi, Ph.D z Fakultní Nemocnice v Hradci Králové za poskytnuté konzultace a za poskytnutí všech potřebných podkladů pro tvorbu praktické části bakalářské práce.

## **Abstrakt**

Bakalářská práce se zabývá léčbou zhoubných nádorů v oblasti hlavy a krku pomocí brachyterapie. Teoretická část této práce obsahuje stručný popis anatomie ORL orgánů, incidence výskytu zhoubných novotvarů ve světě, rizikových faktorů pro vznik onemocnění, popis symptomů a stanovení klinického stádia onemocnění.

Dále jsou popsány jednotlivé způsoby léčby nádorových onemocnění hlavy a krku. Podrobněji jsou popsány různé modalitty radioterapie včetně brachyterapie, jejich indikace, plánování, realizace léčby a možné komplikace, které mohou vzniknout v průběhu léčby. Velká část bakalářské práce je věnována samotné brachyterapii hlavy a krku, zdrojům záření používaným v brachyterapii a technikám implantace.

Praktická část práce je věnována porovnání technik brachyterapie a radioterapie v léčbě zhoubných nádorů hlavy a kru. Porovnání bylo provedeno na základě literární rešerše vycházející z odborných článků o výsledcích léčby ORL nádorů pomocí radiační terapie. Odborné články pocházejí z databáze Scopus a ScienceDirect a jsou věnovány výsledkům výzkumu nežádoucích účinků spojených s léčbou prostřednictvím brachyterapie a radioterapie, úspěšnosti léčby a přežití pacientů v rámci sledovaných skupin.

## **Klíčová slova**

Brachyterapie; nádory hlavy a krku; ORL oblast; radioterapie; léčba.

## **Abstract**

This bachelor thesis examines the treatment of malignant tumors in the head and neck areas, using brachytherapy. The theoretical part of this thesis contains a brief description of the anatomy of ENT organs, the incidence of malignant neoplasms in the world, risk factors for the disease development, description of the symptoms and determination (definition) of the clinical stage of the disease.

Different methods of treatment of head and neck cancer are presented in this thesis as well. In detail there are described various modalities of radiotherapy including brachytherapy, their indication, planning, treatment, and possible complications which may arise during and after treatment. A large part of this bachelor thesis contains a description of the brachytherapy of head and neck itself, radiation sources, which are used in brachytherapy, and techniques of implantation.

The practical part of this thesis presents a comparison of brachytherapy and radiotherapy techniques in the treatment of head and neck cancer. The comparison was made on the basis of literary research and includes articles about treatment of ENT tumors by radiation therapy. The articles were looked up in Scopus and ScienceDirect. The articles examine the side effects of brachytherapy and radiotherapy, treatment success and overall survival within the monitored groups.

## **Keywords**

Brachytherapy; head and neck cancer; ENT area; radiotherapy; treatment.

# Obsah

1	Úvod .....	10
2	Současný stav .....	11
2.1	Anatomie a funkce orgánů (oblasti) hlavy a krku .....	12
2.2	Zhoubné nádory hlavy a krku .....	13
2.2.1	Epidemiologie a incidence .....	13
2.2.2	Rizikové faktory .....	14
2.2.3	Klinické příznaky .....	16
2.2.4	Histologie zhoubných nádorů hlavy a krku .....	18
2.2.5	Prevence.....	18
2.2.6	Diagnostika .....	18
2.2.7	Stanovení klinického stadia .....	19
2.3	Léčba nádorů hlavy a krku .....	22
2.3.1	Chirurgická léčba .....	22
2.3.2	Chemoterapie.....	24
2.3.3	Radioterapie .....	26
2.3.4	Brachyterapie v léčbě nádorů hlavy a krku.....	28
3	Cíl práce.....	38
4	Metodika .....	39
5	Výsledky.....	40
5.1	Plánování BRT a IMRT.....	40
5.2	Kritické orgány a jejich toleranční dávky.....	43
5.3	Porovnání indikací a kontraindikací BRT a IMRT nádorů hlavy a krku .....	44



5.4	Přehled o nežádoucích účincích BRT a RT v léčbě nádorů hlavy a krku .....	45
5.4.1	Výskyt osteoradionekrózy (ORN) a nekrózy měkkých tkání (soft tissue nekrosis – STN) po léčbě BRT a RT .....	48
5.4.2	Přehled rizikových faktorů pro vznik nežádoucích účinků a prevence .....	50
5.5	Výsledky léčby nádorů hlavy a krku pomocí RT a BRT .....	52
6	Diskuze .....	54
7	Závěr .....	57
8	Seznam použitých zkratk .....	58
9	Seznam literatury .....	59
10	Seznam použitých obrázků .....	67
11	Seznam použitých tabulek .....	68

# 1 ÚVOD

Důvodem, proč jsem si zvolila dané téma, je jeho aktuálnost. Mezi zásadní problémy současné medicíny patří prevence, diagnostika a léčba zhoubných nádorů. S rozvojem diagnostických metod je dnes možné zachytit onemocnění již v časném stádiu a začít s léčbou co nejdříve. A právě brachyterapie se aktuálně řadí mezi nejefektivnější metody léčby ORL nádorů.

Tato bakalářská práce na téma Brachyterapie v léčbě nádorů ORL oblasti je věnována především léčbě zhoubných onemocnění hlavy a krku pomocí dané modality. Práce je rozdělena na dvě části – teoretickou část a praktickou část. Teoretická část práce pod názvem Současný stav je rozdělena na kapitoly a podkapitoly. První kapitola obsahuje stručný popis anatomie ORL orgánů. Další kapitola je věnována zhoubným nádorům hlavy a krku, kde jsou dále popsány epidemiologie a incidence nádorů, rizikové faktory pro jejich vznik, symptomatika onemocnění, histologie a prevence vzniku. Další podkapitoly obsahují informaci o diagnostických metodách a stanovení klinického stádia. Třetí kapitola je věnována samotné léčbě ORL nádorů, stručnému popisu jednotlivých možností léčby – chirurgická, chemoterapie, radioterapie, a taktéž různým modalitám léčby. Značná část třetí kapitoly je pak věnována brachyterapii ORL nádorů.

V praktické části se zabývám rozborem využití brachyterapie v oblasti nádorů hlavy a krku, výsledky léčby danou metodou, dále pak popisují nežádoucí účinky vyvolávané léčbou zářením a také porovnávám dávkovou distribuci brachyterapie a IMRT pomocí DVH histogramů. Výsledky jsou zpracovány formou tabulek a grafů, které poskytují jednoduchý přehled o brachyterapii v léčbě ORL nádorů.

## 2 SOUČASNÝ STAV

Onkologické nemoci zůstávají jedním z vážných problémů lidstva, mají globální charakter a je obtížné je vyřešit. Nicméně prakticky nikdo nehovoří o zásadní nevléčitelnosti zhoubných nádorů jako takové, mnoho histologických typů a klinických forem zhoubných nádorů může být úspěšně léčeno nebo zcela vyléčeno.

Z celkového počtu všech maligních onemocnění představují zhoubné nádory ORL orgánů 20 % až 25 %. Doposud nejsou známy přesné příčiny vzniku mnoha z nich.

Chirurgie, chemoterapie a radioterapie zůstávají třemi základními metodami léčby zhoubných nádorů, přičemž nejlepších výsledků je dosahováno při jejich kombinovaném použití. Radiační terapie je jednou z nejstarších modalit léčby zhoubných nádorů. Jednou z moderních a nejúčinnějších metod radioterapie je brachyterapie, která byla vyvinuta již před více než sto lety.

Od začátku onkologové hledali metodu cílené, bodové radiační expozice s co nejkratším dosahem a co nejefektivnějším způsobem produkovat destruktivní záření uvnitř samotného nádoru, anebo alespoň zevnitř postiženého orgánu tak, aby se minimalizovalo poškození okolních tkání. A to je hlavním cílem brachyterapie.

Léčba zhoubných onemocnění ORL oblasti metodou brachyterapie v časném stadiu nemoci dosahuje dobrých výsledků, a to především díky lokoregionální kontrole, možnosti přesně umístit zdroj záření a snaze minimalizovat funkční deficity související s léčbou a zachovat kvalitu života.

## 2.1 Anatomie a funkce orgánů (oblasti) hlavy a krku

“Ústní dutina (*cavitas oris*) je prostor ohraničený měkkým a tvrdým patrem, rty a tvářemi. Ret (*ladium oris*) je kožní řasa uzavírající vstup do podkovovité předsíně a vlastní ústní dutiny a přecházející do obou tváří. Patro (*palatum*) tvoří strop ústní dutiny, skládá se ze dvou částí – tvrdé patro a měkké patro a odděluje ústní dutinu od dutiny nosní. Jazyk (*lingua*) je mimořádně pohyblivý orgán, který změnou své velikosti a tvaru zajišťuje posun potravy a plní i významné řečové funkce při tvorbě samohlásek a souhlásek. Jazyk je také orgánem chuti a hmatu. Je složen ze dvou částí: těla jazyka a z kořene jazyka. Slinné žlázy jazyka patří mezi malé slinné žlázy, nepřetržitě produkující sliny, zvlhčující povrch jazyka i sliznici ústní dutiny. Podle velikosti rozlišujeme malé a velké žlázy, podle typu sekretu máme žlázy serózní, mucinozní a smíšené.

Hltan (*pharynx*) je předozadně oploštělá asi 12-15 cm dlouhá trubice, která nahoře navazuje na nosní a ústní dutinu a při dolním okraji hrtanu přechází do jícnu. Hltanem prochází potrava do jícnu a vdechovaný a vydechovaný vzduch tudý proudí z nosní nebo ústní dutiny do hrtanu, respektive opačným směrem. Ústní část hltanu (*oropharynx*) je vymezena měkkým patrem a rovinou prodlouženou vchodem do hrtanu nebo dolním okrajem těla třetího krčního obratle. Hrtanová část hltanu (*hypopharynx*) je poměrně krátký oddíl sahající od vchodu do hrtanu k přechodu hltanu do jícnu.

Nosní dutina je prostor ohraničený kostěnými výběžky horní čelisti, kosti čelní a čichovou a v malém rozsahu i nosními kůstkami. Nosní dutina přechází v přední části do zevního nosu a také komunikuje se sinusy. *Nasopharynx* navazuje na nosní dutinu a převádí nosem vzduch do ústního úseku hltanu a odtud do hrtanu.

Hrtan (*larynx*) má typický trubicovitý tvar s horním ústím otevřeným do dolní části hltanu a dolním úsekem, plynule přecházejícím do průdušnice. Hrtan je uložen na přední části krku, kryt dolními svaly jazyčky a fasciálními listy. Na jeho boční stěny se přikládají laloky štítné žlázy, vzadu probíhá hltan a krční tepny.“ (1 str. 342)

## 2.2 Zhoubné nádory hlavy a krku

Do skupiny maligních nádorů hlavy a krku zahrnujeme nádory oblasti rtů, dutiny ústní, jazyka, dutiny nosní, paranazálních dutin, nazofaryngu, orofaryngu, hypofaryngu, laryngu a slinných žláz. (2) Jejich nebezpečnost je dána umístěním ve funkční a esteticky významné oblasti, často postihuje řeč, polykání, dýchání – funkce, které jsou důležité pro sociální interakci, kvalitu a délku života. (3)

### 2.2.1 Epidemiologie a incidence

Zhoubné nádory ORL oblasti tvoří 6 % u mužů a 2 % u žen ze všech maligních nádorů. Výskyt souvisí s geografickou polohou a stoupá od severu k jihu. Nejnižší hodnoty jsou ve Švédsku a Velké Británii (9-10/100 000 obyvatel), nejvyšší hodnoty jsou ve Francii (50/100 000 obyvatel). (2)

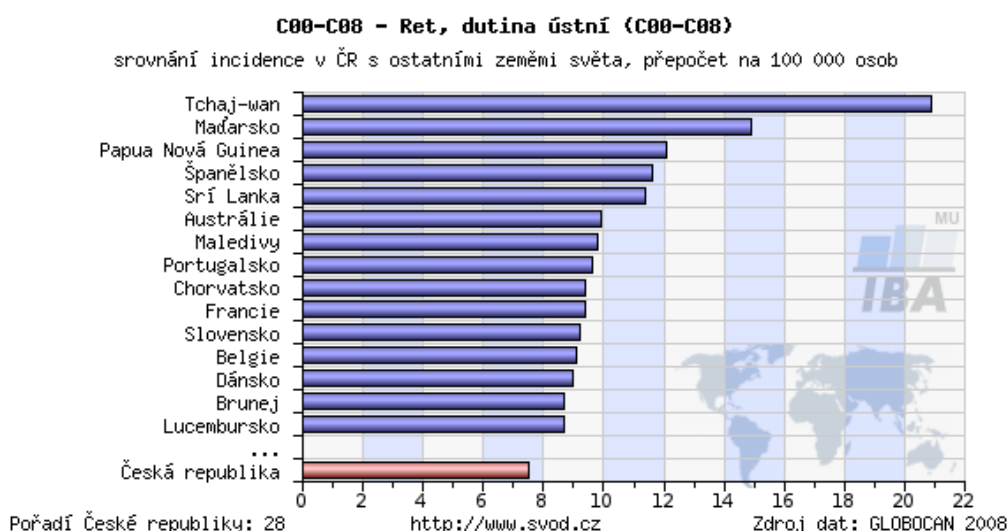
Nejčastějším nádorem hlavy a krku je nádor dutiny ústní (390 000 nových výskytů za rok), zatímco nádory faryngu (65 000 výskytů) a laryngu (160 000 výskytů) jsou méně časté. K nejvíce rozšířeným malignitám patří spinocelulární karcinom jazyka a spodiny dutiny ústní s velmi špatnou prognózou, na druhém místě je karcinom rtu s prognózou naopak velmi dobrou, následují maligní tumory dásně, patra a tváře. Nádory této oblasti převážně postihují muže, s poměrem k opačnému pohlaví 10:1, jsou typicky vyvolávány kouřením a alkoholismem. V některých regionech, jako například Indie, jsou nádory dutiny ústní způsobeny hlavně žvýkáním tabáku. (4)

České republice patří celosvětově 26. místo ve výskytu nádorů této lokality. Nicméně celkově se incidence nádorů hlavy a krku zvyšuje velmi rychle, od roku 2010 do roku 2014 byl v ČR dle ročenky zaznamenán nárůst o 37,1 % a 48,3 % pacientů bylo zachyceno ve stádiu IV. (5)

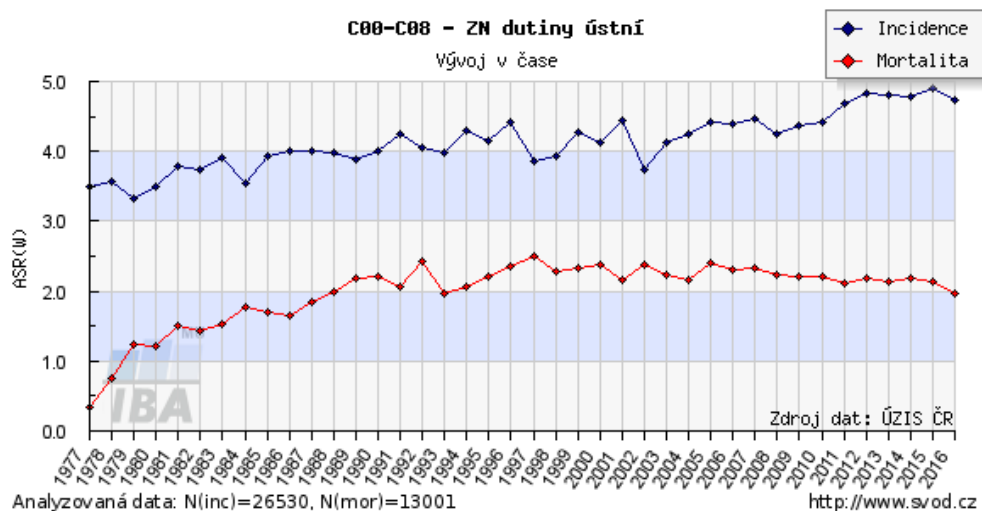
## 2.2.2 Rizikové faktory

Výskyt maligních nádorů hlavy a krku souvisí s expozicí takovým etiologickým faktorům, jako je alkohol, nikotin, a zejména pak jejich kombinace. S tou souvisí přes 80 % tumorů dutiny ústní a laryngu. Látky vznikající spalováním tabáku nebo při žvýkání tabáku jsou poměrně slabými kancerogeny, ale hlavní roli hraje doba jejich působení. Kouření marihuany je ještě nebezpečnější než kouření tabáku, protože marihuanový kouř obsahuje o polovinu vyšší koncentraci benzpyrenu než tabákový kouř. Také nadváha a obezita jsou dalšími z hlavních faktorů vzniku zhoubných novotvarů. (6) Dřevěný prach (tanin), sloučeniny chromu a niklu jsou rizikovými faktory vzniku adenokarcinomů dutiny nosní a paranazálních dutin. (2)

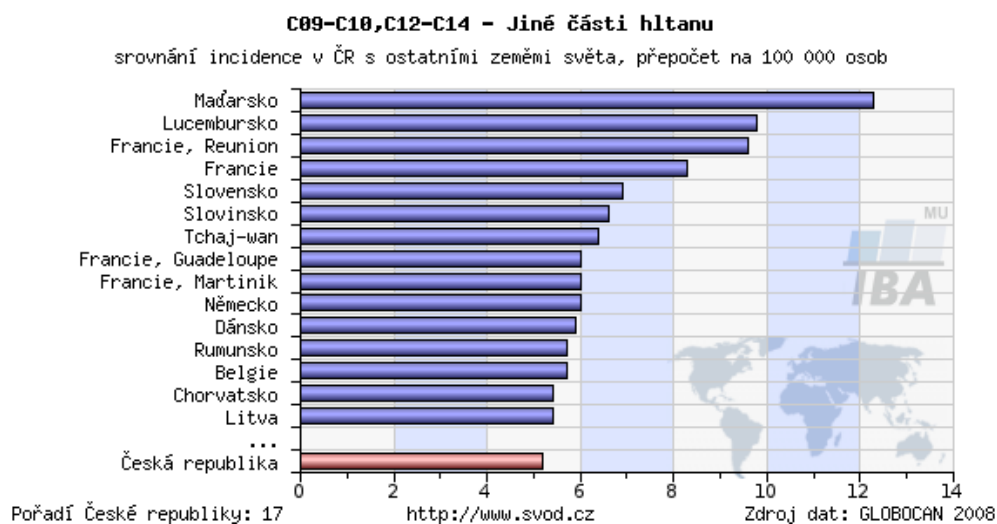
Dalšími významnými faktory pro vznik karcinomu laryngu, dutiny ústní a nosní a nazofaryngeální oblasti jsou lidský papilomavirus (HPV) 16 a 18, virus Epstein-Barrové (EBV), virus herpes simplex 1. Expozice ionizujícímu záření je také nebezpečná pro vznik maligních nádorů hlavy a krku, obzvlášť tumorů slinných žláz. (2)



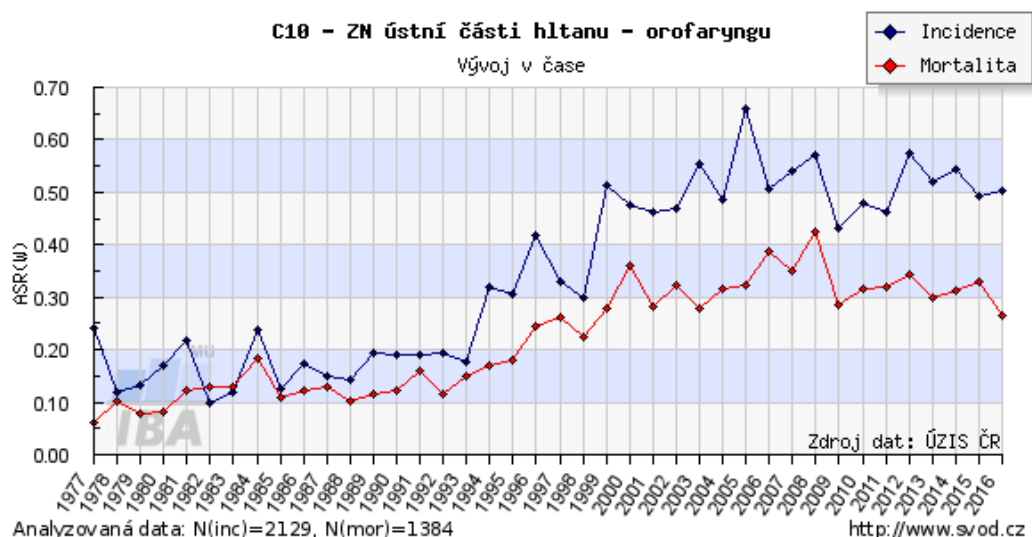
Obrázek 1 Srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi – dutina ústní (7)



Obrázek 2 Časový vývoj incidence a mortality zhoubných nádorů dutiny ústní (7)



Obrázek 3 Srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi – jiné části hltanu (7)



Obrázek 4 Časový vývoj incidence a mortality zhoubných nádorů orofaryngu (7)

### 2.2.3 Klinické příznaky

Maligní nádory hlavy a krku jsou zákeřné tím, že dlouho nemají žádný projev nebo napodobují nezávažná zánětlivá chronická onemocnění.

Symptomy se vyvíjejí na základě lokalizace nádoru. Tumory dutiny nosní a nosohltanu zhoršují nosní průchodnost, zvyšují sekreci z nosu a poruchu čichu. Specifickými projevy maligních nádorů této oblasti jsou příměs krve v nosním sekretu. Nádor téměř nereaguje na standardní léčbu. (8)

Nádory dutiny ústní, orofaryngu a hypofaryngu se projevují bolestmi v krku a ústech, pocitem cizího tělesa, krvácením, zápachem z úst a zduřením na krku. (2)



Tabulka 1 Symptomatika zhoubných nádorů hlavy a krku (2)

Oblast nádoru	Symptomy
Nádory oblasti nosu	Nosní neprůchodnost (zejména jednostranná), krvácení z nosu, zápach z nosu, porucha čichu, porucha sluchu, bolest uší, zduření na krku, v obličeji, obrny hlavových nervů, zhoršení zraku, dvojité vidění
Nádory v oblasti orofaryngu a hypofaryngu	Bolest v krku a v uších, pocit cizího tělesa, obtíže při polykání, zápach z úst, krvácení z dutiny ústní
Nádory hrtanu	Chrapot, dušnost, pocit cizího tělesa, bolest v hrtanu, polykací potíže, váhový úbytek, zduření na krku
Nádory slinných žláz	Zduření v oblasti slinných žláz, bolestivost této oblasti, parestezie nebo obrna lícního nervu
Nádory ucha	Vleklý výtok z ucha s příměsí krve, ušní šelest, bolest ucha, závratě, obrna lícního nervu



Obrázek 5 Zhoubný nádor tvrdého patra (52)



Obrázek 6 Karcinom jazyka (52)

#### **2.2.4 Histologie zhoubných nádorů hlavy a krku**

*Podstatou nádorového procesu je nekontrolovaný růst populace maligně změněných buněk nadaných schopností invazivity do okolí nádoru a intravazace do mízního a krevního řečiště. Tyto vlastnosti jsou příčinou lokoregionálního šíření a vzniku vzdálených metastáz. V okamžiku klinické diagnózy vykazují maligní nádory (karcinomy) orofaciální oblasti již ve 40 % regionální metastázy.*

V 90 % orofaciálních malignit jde o spinocelulární (epidermoidní) karcinom. Ve zbylých 10 % jsou zastoupeny adenokarcinomy, adenoidně cystické karcinomy a mukoepidermoidní karcinomy ve slinných žlázách, maligní lymfomy, sarkomy, melanomy, bazocelulární karcinomy a některé jiné vzácnější malignomy.

Podle stupně diferenciacie buněk (patologický grading) se rozlišují nádory na dobře diferencované, nízce diferencované až nediferencované (anaplastické), u nichž je obtížné morfologicky stanovit např. epiteliální původ. Podle gradingu (stupeň I. - IV.) lze usuzovat také na stupeň malignity a pravděpodobnou prognózu nádorového onemocnění. (9 str. 2)

#### **2.2.5 Prevence**

Nejdůležitějším doporučením pro prevenci nádorů oblasti hlavy a krku je především vyhnout se kouření a nestřídmé konzumaci alkoholu. Nezbytné je taky dodržovat zdravý životní styl, konzumovat vyváženou stravu, mít dostatek pohybu a odpočinku. Důležité je také preventivní očkování proti HPV. (5) (10)

#### **2.2.6 Diagnostika**

Ke stanovení diagnózy zhoubných nádorů hlavy a krku je potřeba zajistit podrobnou anamnézu zaměřenou na místní a celkové příznaky (váhový úbytek, poruchy chuti), sociální zvyklosti a rizikové faktory. Následujícími jsou základní

klinické vyšetření, endoskopická vyšetření, přičemž řada nádorů hlavy a krku dobře podléhá aspekci, palpaci a přímým a nepřímým endoskopickým metodám. Významnou roli hraje odběr vzorku k histologickému vyšetření. (11)

V rámci základních vyšetření se provádí:

- Základní instrumentální ORL vyšetření, panendoskopie dýchacích a polykacích cest;
- Laboratorní vyšetření (krevní obraz, nádorové markéry, stanovení IgA protilátek atd.); (12)
- Zobrazovací metody: RTG snímky, nativní CT nebo zobrazení magnetickou rezonancí, které poskytují důležitou informaci o lokalizaci, hloubce a rozsahu nádoru, také o postižení chrupavky, kosti, šíření nádoru přes cévy, přináší informaci o spadových lymfatických uzlinách. PET vyšetření je užitečné při určování N-stagingu nebo detekci recidivy nádoru; (13)
- Ultrazvukové zobrazení: umožňuje posoudit rozsah šíření nádoru přes arteria carotis, taky umožňuje zobrazit metastázy v krčních uzlinách;
- Karotická angiografie;
- Punkční biopsie, případně histologie uzlin;
- V rámci zjišťování vzdálených metastáz se provádí rentgenový snímek hrudníku, CT hrudníku, sonografie břicha, scintigrafie skeletu. (2)

### **2.2.7 Stanovení klinického stadia**

Základním úkolem při stanovení prognózy a průběhu léčby je určení stadia nádoru pomocí TNM klasifikace zhoubných nádorů.

TNM systém slouží k popisu anatomického rozsahu nádoru a je založen na hodnocení tří složek:

- T (0-4) – rozsah primárního nádoru

- N (0-3) – nepřítomnost či přítomnost a rozsah metastáz v regionálních lymfatických uzlinách
- M (0,1) – nepřítomnost či přítomnost vzdálených metastáz. (14)

### TNM klasifikace nádorů hlavy a krku

Podle TNM klasifikace do této lokalizace nádorů jsou zahrnuty následující anatomické struktury:

- Ret, dutina ústní;
- Hltan: orofarynx, nazofarynx, hypofarynx;
- Hrtan;
- Dutina nosní a paranazální dutiny;
- Maligní melanom sliznice;
- Velké slinné žlázy;
- Štítná žláza.

Tabulka 2 TNM klasifikace zhoubných nádorů hlavy a krku (14)

Složka TNM	Definice
<b>T</b>	Primární nádor
<b>TX</b>	Primární nádor nelze hodnotit
<b>T0</b>	Bez známek primárního nádoru
<b>Tis</b>	Karcinom in situ
<b>T1, T2, T3, T4</b>	Zvětšující se velikost a/nebo místní rozsah primárního nádoru
<b>N</b>	Regionální lymfatické uzliny
<b>NX</b>	Regionální lymfatické uzliny nelze hodnotit
<b>N0</b>	Regionální lymfatické uzliny bez metastáz
<b>N1, N2, N3</b>	Zvětšující se postižení regionálních lymfatických uzlin
<b>M</b>	Vzdálené metastázy
<b>MX</b>	Vzdálené metastázy nelze hodnotit
<b>M0</b>	Bez vzdálených metastáz
<b>M1</b>	Jsou vzdálené metastázy

Nádor se také může hodnotit podle stupně diferenciaci – grading (G X, 0-4) a všechny případy by musely být mikroskopicky ověřeny. (14)

Dále bude uvedena TNM klasifikace pro karcinom hrtanu.

Tabulka 3 TNM klasifikace zhoubných nádorů hrtanu (14)

<b>Primární nádor hrtanu – supraglottis</b>	
<b>T1</b>	Jedna sublokalizace, normální pohyblivost
<b>T2</b>	Postižení sliznice více než jedné přilehlé sublokalizace supraglottis nebo glottis nebo přilehlé oblasti mimo supraglottis, bez fixace
<b>T3</b>	Fixace hlasivek nebo postižení postkrikoidní oblasti, preepiglottických tkání, paraglottického prosotru, eroze chrupavky štítné
<b>T4</b>	Skrze chrupavku štítnou, trachea, měkké tkáně krku, hluboké/extraglossální svaly jazyka, páskové svaly, štítná žláza, jícen, prevertebrální prostor, struktury mediastina, a. carotis
<b>Primární nádor hrtanu – glottis</b>	
<b>T1</b>	Omezen na hlasivku(y), normální pohyblivost jedné nebo obojích hlasivek
<b>T2</b>	Supraglottis, subglottis, narušena pohyblivost hlasivky
<b>T3</b>	Fixace vazů, paraglottický prosotor, eroze chrupavky štítné
<b>T4a</b> <b>Tb</b>	Skrze chrupavku štítnou, trachea, měkké tkáně krku, hluboké/extraglossální svaly jazyka, páskové svaly, štítná žláza, jícen prevertebrální prostor, struktury mediastina, a. carotis
<b>Primární nádor hrtanu – subglottis</b>	
<b>T1</b>	Omezen na subglottis
<b>T2</b>	Šíří se na hlasivku(y) s normální nebo narušenou pohyblivostí
<b>T3</b>	Fixace hlasivky
<b>T4a</b> <b>Tb</b>	Skrze chrupavku štítnou či prstencovou, trachea, hluboké/extraglossální svaly jazyka, páskové svaly, štítná žláza, jícen Prevertebrální prostor, struktury mediastina, a. carotis
<b>Regionální mízní uzliny – všechny lokalizace</b>	
<b>N1</b>	Stejnostranná jediná ≤ 3 cm
<b>N2</b>	a) Stejnostranná jediná > 3 a ≤ 6 cm b) Stejnostranné vícečetné ≤ 6 cm c) Oboustranné, druhostranné ≤ 6 cm
<b>N3</b>	> 6 cm
<b>Vzdálené metastázy – všechny lokalizace</b>	
<b>MX</b>	Vzdálené metastázy nelze hodnotit

<b>M0</b>	Bez vzdálených metastáz
<b>M1</b>	Vzdálené metastázy <ul style="list-style-type: none"> <li>• M1a – jiná než regionální mízní uzlina / uzliny</li> <li>• M1b – kost(i)</li> <li>• M1c – jiná / jiné lokalizace</li> </ul>

## 2.3 Léčba nádorů hlavy a krku

Při volbě způsobu léčby se řídíme známými faktory, především stadiem nemoci (vyjádřené pomocí TNM klasifikace), jeho lokalizací, histologickým typem, věkem, celkovým stavem pacienta. Časné stadium (T1 N0 M0) se diagnostikuje velmi zřídka. Obvykle je řešeno samostatným chirurgickým výkonem nebo samostatnou radioterapií. U pokročilých stadií je možným postupem radikální chirurgický zákrok s pooperační radioterapií. V některých situacích je preferován postup nechirurgický – konkomitantní radiochemoterapie, radioterapie s alterovaným frakcionačním režimem. Pro lokálně a regionálně pokročilá inoperabilní stadia jsou konkomitantní radiochemoterapie nebo radioterapie s alterovaným frakcionačním režimem léčby první volby. (2)

### 2.3.1 Chirurgická léčba

Obecně v dnešní době metodou léčby zhoubných nádorů je multimodální a komplexní přístup, který zahrnuje chemoterapii, radioterapii a chirurgickou léčbu. Vzhledem k morfologické struktuře maligního nádoru je chirurgická léčba jedním z hlavních způsobů léčby. (15)

Tento typ léčby dospělých pacientů je dobře rozvinutý, jsou jasně definovány indikace k operativnímu výkonu, volby objemu, jsou zkoumány hlavní aspekty intenzivní péče před a po operaci. Navzdory zlepšení screeningových programů, značný počet pacientů má onemocnění v pokročilém stadiu, což vyžaduje zintenzívnění léčby, včetně chirurgického zákroku. (16)

Následujícími hlavními typy chirurgických výkonů jsou:

1. diagnostické (nejčastěji v pediatrické onkologii);
2. lékařské (radikální, podmíněně radikální, paliativní);
3. cytoreduktivní;
4. rehabilitační;
5. symptomatické. (16)

Chirurgie solidních nádorů by měla být standardizována a současně by měla brát v úvahu jednotlivé znaky biologie nádorového procesu, což umožní správné posouzení probíhajícího výzkumu. Obtíže vznikají při určování trvání chirurgického zákroku při provádění neoadjuvantní léčby s přihlédnutím k maximálním účinkům chemoterapie a k vzniku lékové rezistence. (16)

Chirurgové onkologové působící v oblasti hlavy a krku se vždy potýkají s problematikou radikální chirurgie, ale s dobrými funkčními a kosmetickými výsledky, které umožní pacientům po operaci uspokojivou kvalitu života. Je obzvláště obtížné porovnat radikální povahu operace a kvalitu života u dětí, protože dítě je ve stavu růstu a neustálé změny. Ve světové chirurgii nádorů hlavy a krku u dětí a dospívajících se stále častěji používají rozšířené resekce s rekonstrukční plastickou operací s využitím mikrovaskulárních technik, zejména v případech stabilizace procesu na pozadí polychemoterapie (úbytek nádoru o méně než 50 %). Současně je třeba zdůraznit, že progresse na pozadí léčby je kontraindikací pro chirurgickou léčbu. (17)

V onkologii se chirurgické zákroky řídí následujícími pravidly:

- jednorázové použití chirurgických nástrojů, výměna jednorázového prádla, rukavic v procesu provádění klíčových fází operace;
- pečlivá izolace nádoru a lymfatických uzlin od zdravých tkání;
- pečlivá manipulace s ložiskem nádoru, aby se zabránilo stlačení a pronikání nádorových buněk do krve;

- včasné vázání hlavních žil, aby se zabránilo vniknutí nádorových buněk do krevního oběhu;
- umytí chirurgické rány cytotoxickými látkami;
- používání elektrického náradí. (16)

Nejčastěji jsou pozorovány následující typy komplikací chirurgické léčby:

- tvorba píštělí v oblasti po operaci rány;
- paréza obličejových svalů v důsledku poranění větví obličejových nervů;
- vývoj osteomyelitidy dolní čelisti;
- paréza a paralýza palatínové opony kvůli zranění n. glossopharyngei;
- infekce;
- krvácení;
- poškození vedlejších tkání;
- pooperační bolesti. (16)

Chirurgická léčba je opodstatněná v případech, kdy se růst nádoru stabilizuje při přítomnosti reziduálního nádoru po ukončení programu léčby. (16)

### 2.3.2 Chemoterapie

Význam chemoterapie v léčbě karcinomů hlavy a krku je nesrovnatelná s významem radioterapie, v poslední době však její důležitost stoupá. Chemoterapie se používá zejména v kombinaci s radioterapií v léčbě pokročilých nádorů. V léčbě karcinomu hrtanu se chemoterapie uplatňuje zejména v rámci tzv. záchovných protokolů. (2)

Podle doby podání chemoterapie – před radioterapií, při radioterapii či po ní – se chemoterapie označuje jako neoadjuvantní, konkomitantní, sekvenční či adjuvantní. Zařazení biologické léčby do léčebných protokolů se označuje jako cílená terapie. (2)



## **Konkomitantní radiochemoterapie (RCT)**

Konkomitantní RCT se v dnešní době stává standardní léčbou pro pokročilé nádory hlavy a krku. Význam RCT pro zlepšení pětiletého přežití pacientů byl potvrzen na základě metaanalýzy výsledků 93 studií, ve kterých bylo léčeno 17 346 pacientů a byla prokázána větší účinnost než u neoadjuvantní terapie. (18)

Nejrozšířenější model RCT je cisplatina v dávce 100 mg/m<sup>2</sup> třikrát během konvenčně frakcionované radioterapie nebo dvakrát v téže dávce během akcelerované radioterapie. Při alternativní frakcionaci radioterapie je zlepšení přežití nemocných ještě významnější, stupňuje se však významně toxicita léčby. Přínos chemoterapie klesá s věkem. (18)

## **Neoadjuvantní chemoterapie (NCT)**

Teoretickou výhodou NCT je poměrně optimální rozložení cytostatika v tkáni nádoru díky jinou léčbou zatím neporušeným cévním zásobením nádoru. Další výhodou NCT je, že by měla časně odstranit potenciální mikrometastázy. (19)

## **Záchovné protokoly**

Určitá část resekabilních nádorů hrtanu je natolik rozsáhlá, že jejich odstranění vyžaduje totální laryngektomii. Vzhledem k tomu, že odstranění hrtanu je nepochybně komplikovaným a složitým zásahem pro pacienta, je důležité najít léčebný postup, který by nezhoršoval šance nemocného na úspěšnou léčbu a zachoval normální funkce hrtanu. Tyto léčebné postupy se nazývají hrtan šetřící či záchovné protokoly a zahrnují v sobě multimodální přístup většinou kombinace chemoterapie s radioterapií, v případě potřeby doplněná chirurgií – blokové disekce, záchranná chirurgie. (18) (20)

### 2.3.3 Radioterapie

Radioterapie (RT) je léčebnou modalitou, která využívá ionizujícího záření k léčbě nádorových a nenádorových onemocnění a tvoří významnou část léčebného postupu u onkologicky nemocného. Radioterapii v průběhu léčby podstoupí značná část onkologických pacientů (50-70 %). Nejčastěji je užívána lokální metoda léčby, v některých případech také léčba systémová u celotělového ozařování. (4)

Podle cílů léčby se radioterapie dělí na kurativní (radikální), paliativní, adjuvantní a neadjuvantní. Také rozlišujeme radioterapii podle polohy zdroje záření na zevní radioterapii a vnitřní radioterapii – brachyterapii. (21)

#### Techniky zevní radioterapie hlavy a krku

Pacient je ozařován v poloze na zádech se zakloněnou hlavou, která je fixovaná termoplastickou maskou. Plánování probíhá pomocí CT snímků s i.v. kontrastem, do kterých lékař zakreslí cílové objemy a kritické orgány. (21)

RT je aplikována standardní frakcionací 1,8 – 2,0 Gy, 5krát týdně, akcelerací – aplikací dávky větší než 2,0 Gy (zpravidla 2,2 Gy) nebo hyperfrakcionací – aplikací dvou frakcí za den ( $2 \times 1,2 - 1,5$  Gy). (21)

Při kurativní RT se ozařují uzliny krku v nízkém riziku postižení do dávky 44 – 50,0 Gy, tumor a postižené uzliny do 66 – 70,0 Gy. Nejčastěji se ozařují technikou shrinking field (postupné zmenšování polí v průběhu RT). Při pooperační RT se používají dávky nižší než 60 Gy. V případě paliativní péče se dávka stanovuje individuálně podle stavu nemocného. (21)

## **Trojrozměrná konformní radioterapie (3DCRT – Three Dimensional Conform Radiotherapy)**

Cílem trojrozměrné konformní radioterapie je přizpůsobit tvar ozařovaného objemu nepravidelnému okraji ložiska tumoru. Tento typ radioterapie umožňuje eskalaci dávky v cílovém objemu, zároveň snižuje riziko poškození kritických struktur. Konformity plánu dosaženo pomoci MLC kolimátoru, fixačních pomůcek. Výsledkem je dosažení lepší lokální kontroly onemocnění a nižší akutní a pozdní toxicity léčby. (22)

## **Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT – Intensity Modulated Radiotherapy)**

Radioterapie s modulovanou intenzitou (dále jen IMRT) je technika radioterapie, která kopíruje cíleně nepravidelný tvar ozařovaného objemu a moduluje intenzitu svazku, což ve výsledku dává lepší dávkovou distribuci. Pro plánování léčby je používána metoda inverzního plánování, kdy nejdřív je zapotřebí navrhnout počet, orientaci svazků a požadované cíle pro PTV a kritické struktury. Pomocí softwaru proběhne proces optimalizace – určuje se intenzita jednotlivých svazků tak, aby prostorové rozložení dávky odpovídalo definovaným požadavkům. (23)

Hlavními výhodami dané techniky jsou:

- Dozimetrické aspekty využití IMRT – možnost navýšení dávky v cílovém objemu;
- prudký dávkový spád do okolí a šetření zdravých tkání. (24)

Spolu s tím IMRT má vysoké požadavky na techniku a software, vyžaduje přesnější definici jednotlivých objemů, verifikaci a zajištění reprodukovatelnost ozařovací polohy. (24)

## **Nežádoucí účinky radioterapie**

Nežádoucí účinky RT můžeme rozdělit do dvou skupin: akutní a pozdní. Do první skupiny patří dysfagické potíže, částečná ztráta chuťových vjemů, snížená produkce slin, snížení počtu krvinek, eroze sliznic, reakce na kůži – pigmentace, deskvamace, otoky. (21)

S odstupem několika měsíců až let se mohou projevit pozdní nežádoucí účinky léčby – atrofie sliznic a pokožky, fibróza tkání, xerostomie, lymfedém. (21)

### **2.3.4 Brachyterapie v léčbě nádorů hlavy a krku**

Brachyterapie (BRT) patří ke konformním technikám RT. Výhodou BRT je možnost lokálně aplikovat vysokou dávku záření s prudkým poklesem do okolí. BRT je vhodná pro léčbu menších dobře přístupných a ohraničených nádorů.

Jako primární léčba BRT je indikována především pro nádory, které jsou dobře lokalizovány, v počátečním stadiu a snadno přístupné. Metoda BRT se častěji používá v kombinované léčbě s RT, nebo je jejím účelem dosycení dávky do místa nádoru. Paliativní BRT je efektivní pro zmírnění stenozujících obtíží u nádorů jícnu, bronchů, nebo u krvácejících nádorů. BRT je také vhodná na opakované ozáření u recidiv nádorů hlavy a krku. (4)

Brachyterapie se dělí podle způsobu umístění zdroje v těle pacienta na intrakavitární, intersticiální a povrchovou, podle doby umístění se dělí na (frakcionalizovaná) dočasná a permanentní aplikace zdrojů. (25)

Tabulka 4 Charakteristika zdrojů používaných v brachyterapii (25)

Radionuklid	Průměrná energie (MeV)	Poločas	Polotloušťka v Pb (mm)
<sup>60</sup> Co	1,25	5,26 r	11
<sup>137</sup> Cs	0,66	30 r	6,5
<sup>198</sup> Au	0,41	2,7 d	2,5
<sup>192</sup> Ir	0,38	73,8 d	3
<sup>125</sup> I	0,028	60 d	0,02
<sup>103</sup> Pd	0,021	17 d	0,01

Výhody současné BRT:

- Přesnější a cílenější;
- Zavádění za kontroly zraku či hmatu;
- Radiobiologie HDR;
- Výhodné náklady;
- Malá závislost na pohybu a nastavení.

Nevýhody BRT:

- Vysoké náklady na vybavení BRT sálu;
- Nutnost dostatečných zkušeností a manuální zručnost lékaře. (26)

Brachyterapie se v léčbě zhoubných novotvarů hlavy a krku začala používat od začátku 20. století. S metodou manuální BRT souvisí nejvíce praktických zkušeností. Nejdříve se používaly radiové jehly, iridiové drátky a sponky, permanentní implantace radonových a zlatých zrn. (21)

BRT je indikována u většiny (90 %) zhoubných nádorů rtů. Výhodou této metody je výrazný kosmetický efekt ve více než 80 % případů. BRT lze použít jako boost k zevní RT u tumorů báze jazyka, měkkého patra, tonsilární fossy vzhledem k poměrně časté incidenci krčních metastáz. (27)

BRT má velký význam jako léčba pooperační. Indikovány jsou především nádory předních dvou třetin jazyka, spodiny ústní, bukální sliznice, báze jazyka. U všech indikací by nádor neměl překročit rozsah 10-50 mm. (27)

Kontraindikacemi jsou nádory invadující do kosti nebo ležící v těsné blízkosti kosti (do 5 mm). (27)

### **Plánování a provádění brachyterapie**

Pro nádory hlavy a krku se používá rozsah CT od očnic kraniálně po nadklíčky kaudálně. V případě postihnutí nadklíčkových uzlin se CT prodlužuje po bifurkaci trachey. Řezy jsou standardně 3 mm s aplikací kontrastní látky intravenózně. Nevýhodou použití samotného plánovacího CT je, že jednotliví lékaři mohou gross tumor volume (GTV) zakreslovat různě. Tomuto problému pomáhá využití kontrastní látky během vyšetření CT. V současnosti je vyhledávanější volbou použití MR nebo PET, které poskytují přesnější definici nádorových objemů. Moderní plánovací programy jsou vybaveny softwarem umožňujícím fúzi obrazů MR nebo CT s PET. (28)

CT plánování by mělo být prováděno ve všech případech. U pacientů, u nichž jsou artefakty CT vyvolány přítomností rekonstrukčních desek, zubních implantátů atd., se můžeme vrátit k staré ortogonální filmové technice. Ve většině případů je adekvátní tloušťka řezu CT skenu 3 až 5 mm. Intravenózní kontrast je užitečný při definování vaskulárních struktur a měl by být používán, kdykoli je to možné, zejména u lézí opakovaných po předchozím ozáření. (28)

Cílové objemy se zakreslují do 3D rekonstrukcí CT snímků. Je nutné zakreslit také rizikové orgány. Tato činnost je velmi časově náročná. Cílové objemy můžeme rozdělit do několika kategorií:

- GTV – gross tumor volume je viditelný nebo hmatný objem primárního nádoru (GTV-T) nebo metastatické lymfatické uzliny (GTV-N) definované při diagnostice klinickými vyšetřeními a zobrazovacími metodami. GTV by mělo být přesně zaznamenáno, i v případě opakovaného ozáření nebo chemoradioterapie. Umístění RTG kontrastních markerů (např. zlatá zrna) nebo tetování může být velmi užitečné při vymezení objemu tumoru.
- CTV – clinical target volume je objem tkáně, u kterého se předpokládá, že obsahuje mikroskopické šíření nádoru na určité úrovni pravděpodobnosti. Jedná se o GTV s přidaným lemem pokrývajícím mikroskopické šíření nádoru.
- PTV – planning target volume – CTV + lem 5 až 8 mm, který zohledňuje pohyby orgánů a chyby nastavení, které zaručují, že CTV skutečně obdrží předepsanou dávku. Dále jsou zakreslovány kritické orgány, u kterých je nutné dodržovat limitní dávky ozáření. (28)

Rizikové orgány pro brachyterapii jsou kůže – v případě, že nádor neinvaduje kůži, mandibula. (27)

BRT se podle dávkového příkonu rozděluje na:

- LDR (low dose rate) – dávkový příkon je do 2 Gy/hod  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ , celková dávka 60-75 Gy. Také je možnost využít kombinaci LDR (celková dávka 20-26 Gy, dávkový příkon 0,5 Gy/hod) a zevní RT (45-50 Gy, 2 Gy/frakce);
- MDR (medium dose rate) – 2-12 Gy/hod;
- HDR (high dose rate) – je dávkový příkon nad 12 Gy/hod, aplikují se dávky 2-3 Gy, dvakrát denně, 18 frakcí;

- PDR (pulse dose rate) je prováděno v pulzním HDR režimu, řádově několik minut. (22)

BT se provádí na brachyterapeutickém sále. Pacient je uložen do vhodné polohy dle charakteru prováděné aplikace s případným provedením místní nebo celkové anestézie.

Podle umístění nádoru se zavedou aplikátory paralelně v několika řadách podle pravidel Pařížského dozimetrického systému v neaktivní fázi. Až po kontrole polohy aplikátorů a výpočtu dávky, přístroj automaticky zavede zdroj do aplikátorů. (29)

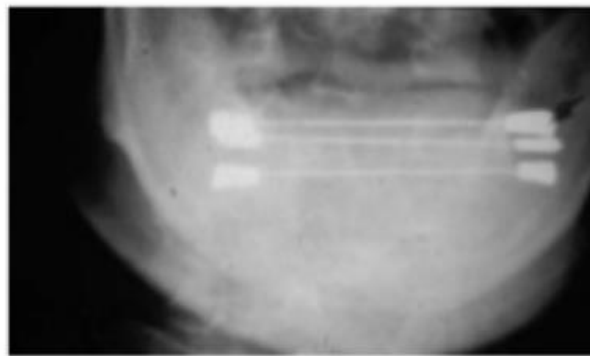
### **Techniky implantace**

Intersticiální BRT s použitím submentálního přístupu je nejčastěji používanou technikou u pacientů léčených afterloading technikou. Submentální vstup umožňuje přístup do ústní dutiny a orofaryngu, přes který jsou zaváděny aplikátory. (28)

Hypodermická technika:

- Používají se duté, skosené jehly s vnějším průměrem 0,8 mm a variabilní délkou (4 až 8 cm), s otvory na obou koncích;
- Způsobují zanedbatelné trauma, mohou být přímo zasunuty do tkáně;
- Pevný ocelový a templátový systém předchází špatnému přemístění zdroje kvůli elasticitě měkké tkáně;
- Může být použita u tumorů na rtech o průměru  $\leq 3$  cm. (30)

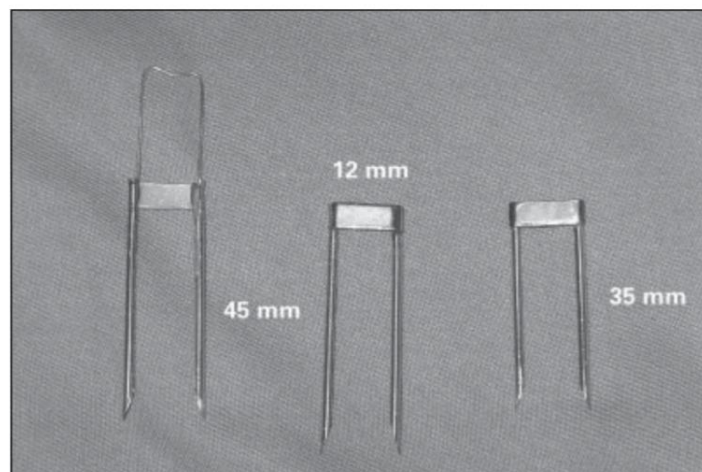




Obrázek 7 Znáznornění hypodermické implantace Ir192 u karcinomu rtu a RTG kontrola umístění zdrojů (30)

Guide gutter technika:

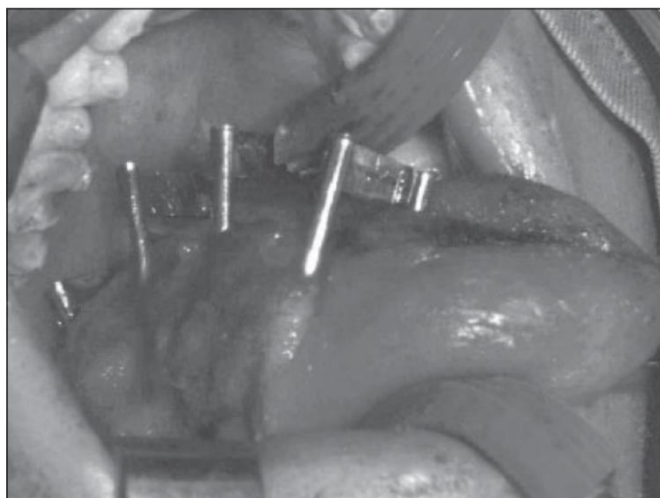
- Používají se duté jehly ve tvaru sponek se šířkou 12 mm a standartní délkou 60 mm, která může být upravená;
- Mohou být léčeny malé tumory  $\leq 30$  mm. (31)



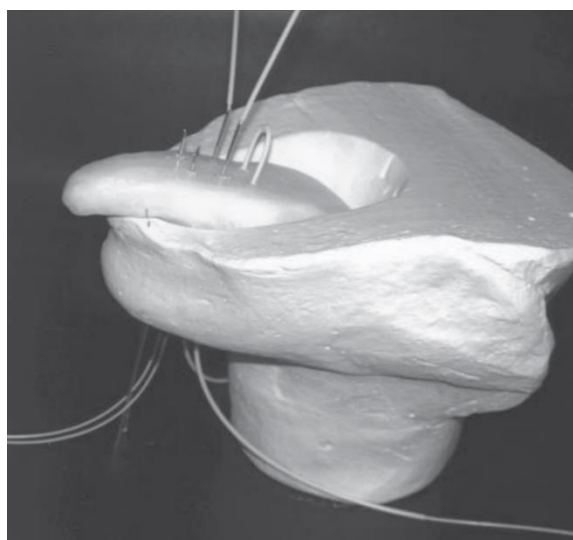
Obrázek 8 Guide-gutter jehly (31)

Loop technika:

- Plastové hadičky jsou umístěny ve tvaru oblouku, paralelně v několika řadách podle Pařížského systému;
- Umožňuje udělat větší mezeru mezi zdroji; (31)
- Léčeny jsou orofaryngeální karcinomy (měkké patro, tonsilární fossa). (27)



Obrázek 9 Guide-gutter implantace Ir-192 (31)



Obrázek 10 Demonstrace loop aplikace s použitím kovových jehel a plastových vodičů (31)

## **Nežádoucí účinky BRT hlavy a krku**

Nežádoucí účinky BRT hlavy a krku jsou podobné jako u klasické RT. Nejčastěji (u 10 % až 20 % pacientů) se projevují mírně až středně těžká poranění měkkých tkání po implantaci zdroje. (32)

Dalším rizikem je osteradionekróza (ORN) – proces odumření kostní tkáně po ozáření. Osteradionekróza je hypocelulární a hypovaskulární kostěný defekt, kdy v klinickém obraze dominuje erytém sliznice s ulcerací a nekrózou kosti. Nejvíce náchylnou částí mandibuly je oblast molárů a premolárů. (33)

## **Radiační ochrana v brachyterapii**

Brachyterapeutické pracoviště podle atomového zákona spadá pod III. kategorii a zdroje pro BRT spadají pod 4. kategorii zabezpečení. (34)

Limity pro radiačního pracovníka musí být použity pro omezení profesního ozáření a jsou pro součet efektivních dávek ze zevního ozáření a úvazků efektivních dávek z vnitřního ozáření 20 mSv za kalendářní rok nebo, nejvýše však 100 mSv za 5 po sobě jdoucích kalendářních let a současně 50 mSv za jeden kalendářní rok, pro ekvivalentní dávku v oční čočce 100 mSv za 5 po sobě jdoucích kalendářních let a současně 50 mSv v jednom kalendářním roce. (34)

Ve shodě s doporučením WHO jsou povolené pouze metody aplikace uzavřených radionuklidových zářičů, které využívají automatické nebo manuální afterloading systémy, přičemž manuální afterloading metody lze použít jen v případě použití zdrojů s nízkým dávkovým příkonem. (35)

Kontrola kvality uzavřených radionuklidových zářičů užívaných v BRT zahrnuje následující body:

- Identifikace zářiče;
- Dokumentace k zářiči;
- Kalibrace zářičů;
- Ověření aktivní délky a homogenity zářiče;
- Kontroly těsnosti zářiče;
- Zkoušky provozní stálosti;
- Zkoušky dlouhodobé stability;
- Sledování uložení pohybu a využívání zdrojů.

Také se kontrolují systémy, které se používají k aplikaci zdrojů – aplikátory, trezory a jejich kontaminace, konektory, řadiče a řídicí systém, signalizace, dokumentace, ozařovací čas a bezpečnostní systémy. (25)

### **Úloha radiologického asistenta při RT a BRT**

Na pracovišti radiační onkologie provádí radiologický asistent diagnostické a terapeutické výkony bez odborného dohledu na základě specializované nebo zvláštní odborné způsobilosti. Radiologický asistent odpovídá za léčebnou aplikaci ionizujícího záření (hodnocení verifikačních snímků, ovládání přístrojů, udržování značek na kůži pro nastavení pacienta, správné používání fixačních pomůcek, sledování pacienta kamerovým systémem v průběhu ozařování) a za ošetrovatelskou péči poskytovanou během radiologického výkonu. (21)

Radiologický asistent je povinen před každým ozářením provádět kontrolu totožnosti pacienta. Pečlivě vede zdravotnickou dokumentaci pacienta, provádí jeho edukaci, informuje ošetřujícího lékaře o vzniklých potížích pacienta. (21)

V radiační onkologii je velmi významný individuální přístup ke každému nemocnému. Zhoubné onkologické onemocnění mění způsob psychického prožívání pacientova stavu. Pacient zažívá silný stres, a proto je důležitým úkolem radiologického asistenta navázat pozitivní kontakt, získat důvěru nemocného, pochopit jeho emoce, porozumět mu a projevit pacientovi empatii. (21)

### 3 CÍL PRÁCE

Cílem práce je vyhodnotit účinnost a bezpečnost léčby onkologických onemocnění hlavy a krku brachyterapií (BRT) oproti ostatním modalitám radioterapie (radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT), konformní radioterapie (3D-CRT)) a vytvořit stručný přehled léčby ORL nádorů pomocí brachyterapie. Techniky jsou porovnávány z hlediska pokrytí cílových objemů, výskytu časných a pozdních nežádoucích účinků u daných metod, a také jsou porovnány indikace jednotlivých metod.

## 4 METODIKA

Pro účely zpracování a vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti léčby zhoubných nádorů pomocí brachyterapie vůči ostatním typům radioterapie jsem provedla rešerši zahraničních zdrojů popisujících nežádoucí účinky léčby, faktory negativně ovlivňující průběh terapie a také preventivní postupy, které mohou dané nežádoucí účinky zmírnit. Pro vyhledávání jsem si zvolila databáze Scopus a ScienceDirect. Oblast vyhledávání jsem omezila pouze na kurativní léčbu maligních nádorů dutiny ústní, orofaryngu a karcinomu rtů v časném stadiu. Pro vyhodnocení pokrytí cílových objemů mi byly poskytnuty DVH (dose volume histogram) grafy jednotlivých ozařovacích plánů brachyterapie z Fakultní nemocnice v Hradci Králové, kliniky onkologie a radioterapie. Pro porovnání s jinými modalitami léčby (konformní RT, IMRT) mi byly poskytnuty DVH grafy ozařovacích plánů podobných diagnóz z Nemocnice na Bulovce.

## 5 VÝSLEDKY

### 5.1 Plánování BRT a IMRT

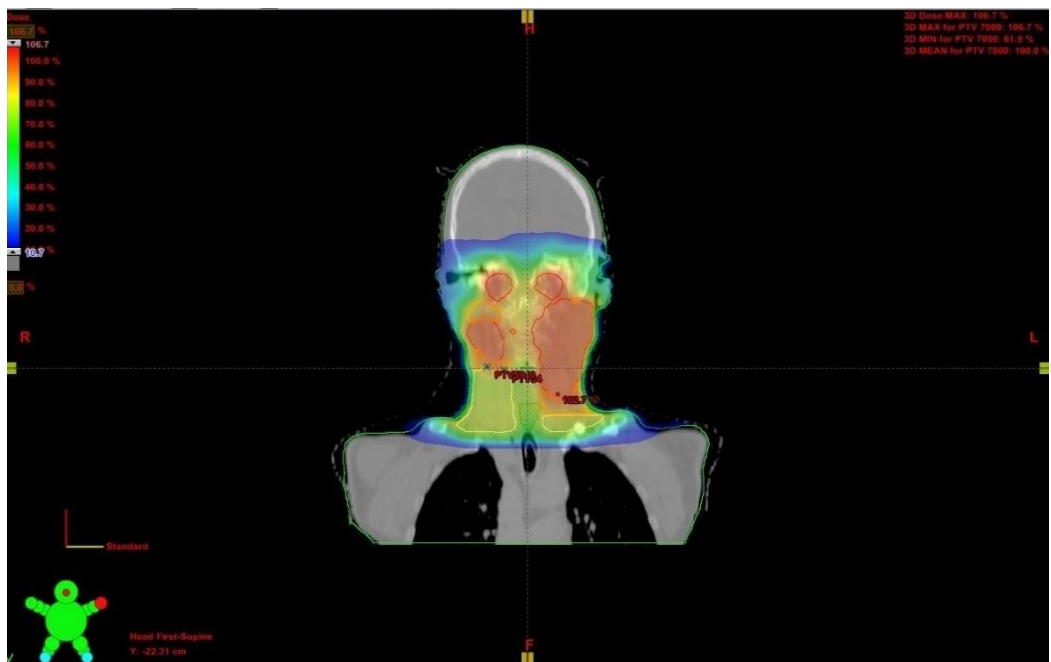
Plánování IMRT je založeno na principu tzv. „inverzního plánování“. Ve srovnání s konvenčním plánováním je inverzní plánování náročnější a má zcela jiný postup. Nejdříve se vyznačují cílový objem a kritické struktury, poté se definují požadovaná dávka do cílového objemu a maximálně přípustné dávky pro zdravé tkáně a kritické orgány. Také je nutné definovat celkovou dávku a dávku na frakci. Výsledkem je 3D-model distribuce dávky. Plánovací model samostatně navrhne počet a tvar pole, dávkové příkony a uhly ozařovače. Velmi důležitou součástí tohoto plánu jsou pozice lamel v MLC kolimátoru. (22)

Jednotlivé typy aplikace brachyterapie vyžadují specifické kroky plánování a ozáření. Podle charakteru aplikace je pacient uložen do určité polohy s případným provedením anestézie. Dále se zavádějí aplikátory v neaktivní fázi, a až po kontrole polohy aplikátorů a výpočtu dávky ozáření vodiče se napojí k přístroji, který automaticky zavede zdroj záření do aplikátorů. K určení vizuální lokalizace je možné využít několik metod:

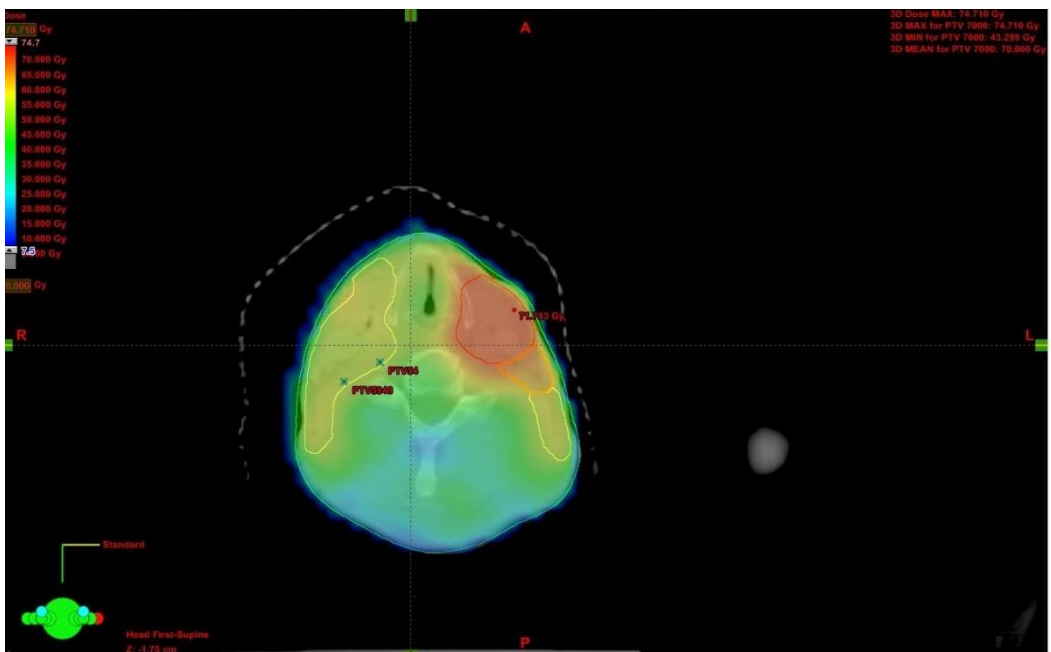
- Zhotovení RTG snímků (v AP, LL rovinách, ortogonální metoda).
- Provedení CT nebo MR řezů tzv. 3D plánování brachyterapie – přesnější metoda, poskytuje prostorové zobrazení.
- UZ vyšetření.

V procesu plánování BRT je proveden přenos obrazové informace do plánovacího systému. Radiologický fyzik spolu s lékařem určují souřadnice pozice aplikátorů, referenční body pro definování celkové dávky a dávky na kritické struktury. Poté se vypočítá rozložení dávky a stanoví se čas ozařování. Ozařovací plán může být následně optimalizován a jeho správnost musí být potvrzena lékařem. (21)

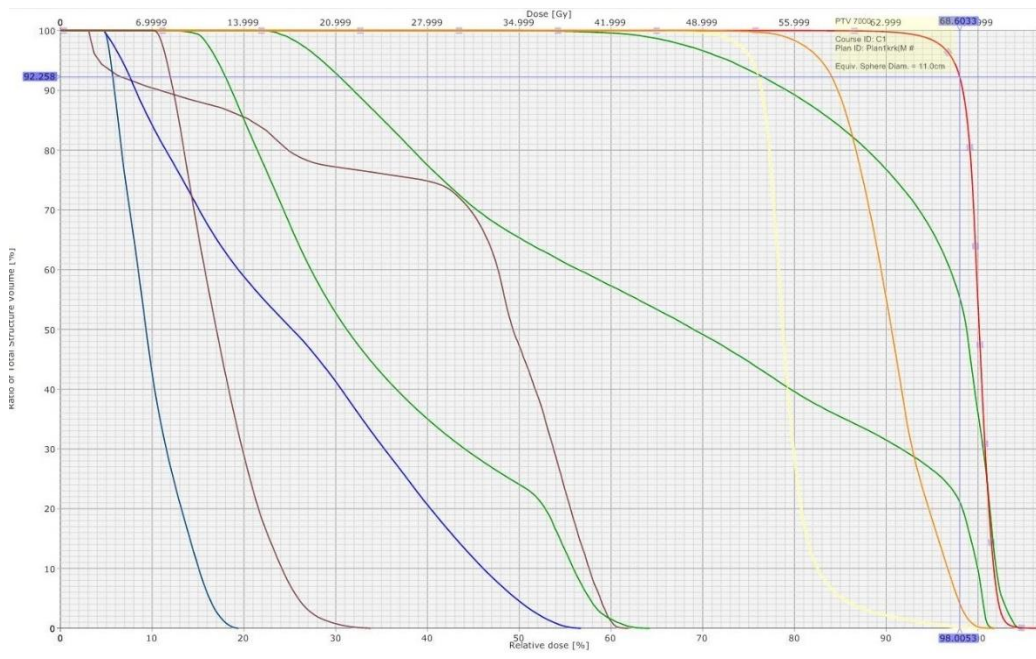




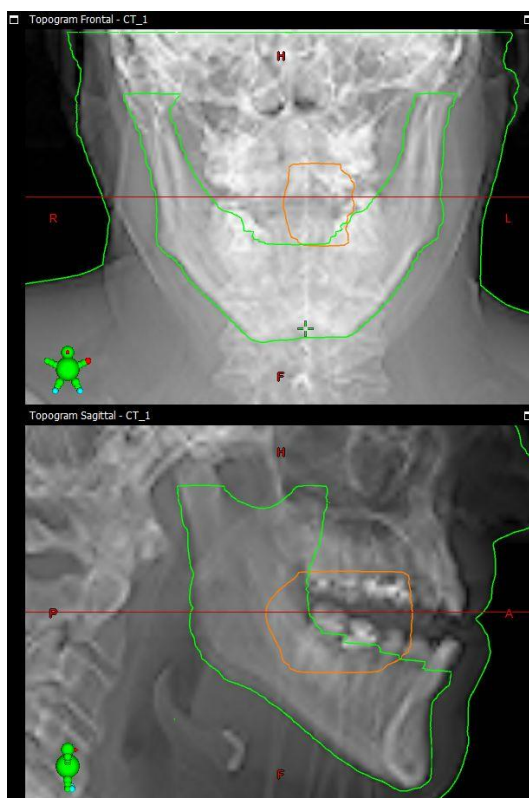
Obrázek 12 Ozařování plán techniky IMRT v oblasti krku, frontální řez. Zdroj: Nemocnice na Bulovce



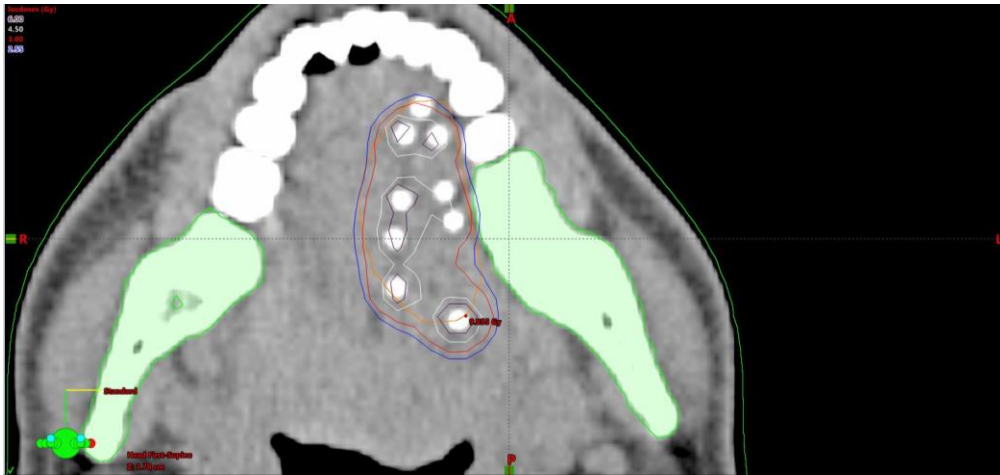
Obrázek 11 Ozařování plán techniky IMRT v oblasti krku, transverzální řez. Zdroj: Nemocnice na Bulovce



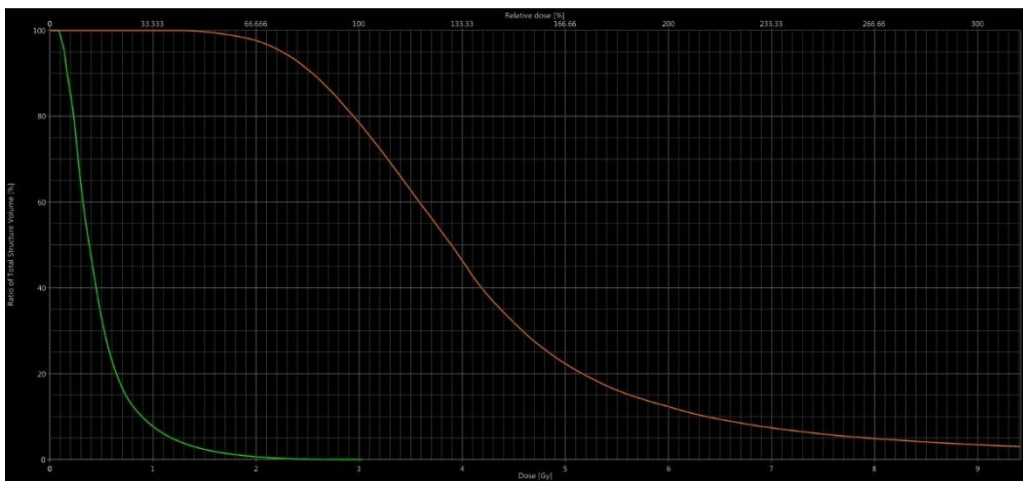
Obrázek 14 DVH histogram techniky IMRT. Zdroj: Nemocnice na Bulovce



Obrázek 13 Ozařovací plán brachyterapie v oblasti jazyka, frontální a mediální řez. Zdroj: Fakultní Nemocnice Hradce Králové



Obrázek 16 Ozařovací plán brachyterapie v oblasti jazyka, transverzální řez. Zdroj: Fakultní Nemocnice Hradec Králové



Obrázek 15 DVH histogram ozařovací techniky BRT v oblasti jazyka. Zdroj: Fakultní Nemocnice Hradec Králové

## 5.2 Kritické orgány a jejich toleranční dávky

Kritéria tolerančních dávek pro kritické orgány v Národních radiologických standardech vydaných ve Věstníku Ministerstva zdravotnictví České republiky jsou udány ve tvaru:

$$D_{\max} < x \text{ Gy}; D_{\text{mean}} < x \text{ Gy},$$

kde  $D_{\max}$  představuje maximální dávku [Gy], tolerovanou kritickým orgánem,  $D_{\text{mean}}$  představuje střední absorbovanou dávku [Gy] a ta musí být menší než uvedená dávka.

Tabulka 5 Kritické orgány a jejich toleranční dávky (36)

Kritické orgány	Toleranční dávky	Hrozící riziko
Mozek	$D_{\max} \leq 60 \text{ Gy}$	Symptomatická nekróza
Mozkový kmen	$D_{\max} < 54 \text{ Gy}$	Nekróza nebo trvalá neuropatie
Mícha	$D_{\max} < 50 \text{ Gy}$	Myelopatie
Optický nerv	$D_{\max} < 55 \text{ Gy}$	Neuropatie
Stitnice	$D_{\max} < 50 \text{ Gy}$	Retinopatie
Oční čočka	$D_{\max} < 7 \text{ Gy}$	Katarakta
Cochlea	$D_{\text{mean}} \leq 45 \text{ Gy}$	Ztráta sluchu
Parotis (bilaterálně)	$D_{\text{mean}} < 25 \text{ Gy}$	Snížení funkce slinných žláz

### 5.3 Porovnání indikací a kontraindikací BRT a IMRT nádorů hlavy a krku

Tabulka 6 Porovnání indikací RT a BRT

Lokalizace nádorů	Indikace k RT	Indikace k BRT
Etmoidální dutiny	+	-
Maxilární dutiny	+	+
Dutina ústní (rty, jazyk, kořen jazyka, dásně)	+	+
Orofarynx	+	-
Hypofarynx	+	-
Larynx	+	-
Nazofarynx	+	+
Slinné žlázy	+	+
Metastázy	+	-
<b>Celkem:</b>	<b>9</b>	<b>4</b>

Pomocí externí radioterapie lze léčit nádory různých lokalizací. Brachyterapie vyžaduje dobrou přístupnost tumorů. Proto se léčba BRT nejčastěji aplikuje na nádory v oblasti dutiny ústní.

## 5.4 Přehled o nežádoucích účincích BRT a RT v léčbě nádorů hlavy a krku

Léčba ORL nádorů pomocí BRT a RT má bohužel svoje nežádoucí účinky, které způsobují především poruchy příjmu potravy a tekutin, mluvení, polykání, alteraci chuti a čichu, potíže s dýcháním, problémy v sociální interakci, pracovní schopnosti.

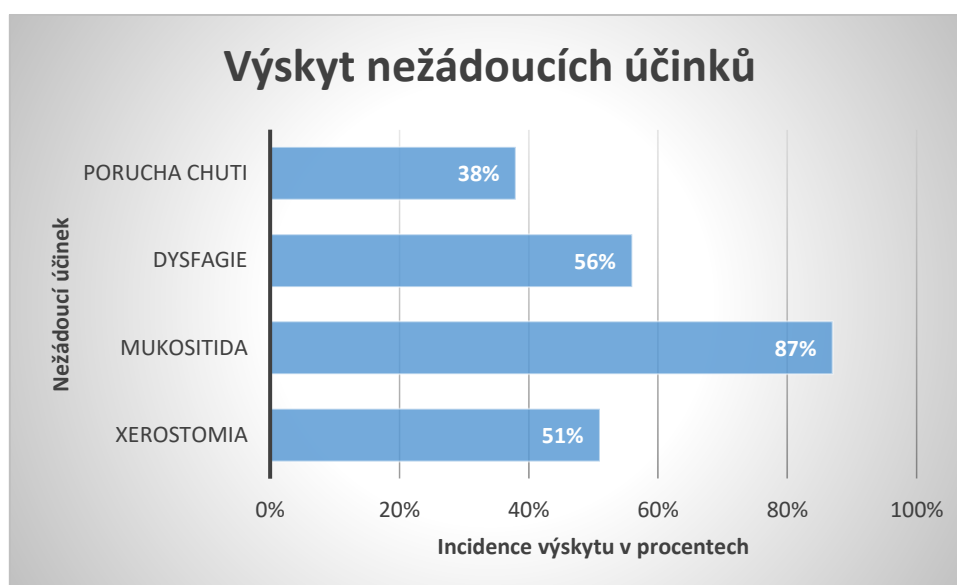
Podle zahraniční literatury se nejčastěji při nebo po léčbě brachyterapií a radioterapií vyskytují následující účinky:

- Mukositida je zánětlivé onemocnění sliznice ústní dutiny a je výsledkem ztráty rychle proliferujících buněk;
- Xerostomie je pocit suchosti v ústech, může málo nebo hodně ovlivnit funkci polykání a mluvení, vyvolat tendenci k tvorbě zubního kazu a destrukci chrupu, a vzniká v důsledku ozařování slinných žláz;
- Dysfagie je porucha polykání, může být vyvolána poklesem produkce slin nebo poškozením nervů;
- Disgeusie je porucha vnímání chuti, také se může vyvinout ageusie – ztráta vnímání chuti;
- Nevolnost (nauzea) a zvracení se při radioterapii nebo brachyterapii nádorů hlavy a krku vyskytují velmi málo.

Pro účely porovnání brachyterapie a radioterapie z hlediska výskytu nežádoucích účinků byly použity statistické údaje ze zahraničních studií z časopisu *International Journal of Radiation Oncology*, *Journal of Contemporary Brachytherapy* a *Journal of Radiation Research*. Většina dat byla získána na základě průzkumu kvality života pacientů (QoL questionnaires) léčených uvedenými metodami.

Tabulka 7 Frekvence výskytu nežádoucích účinků při BRT

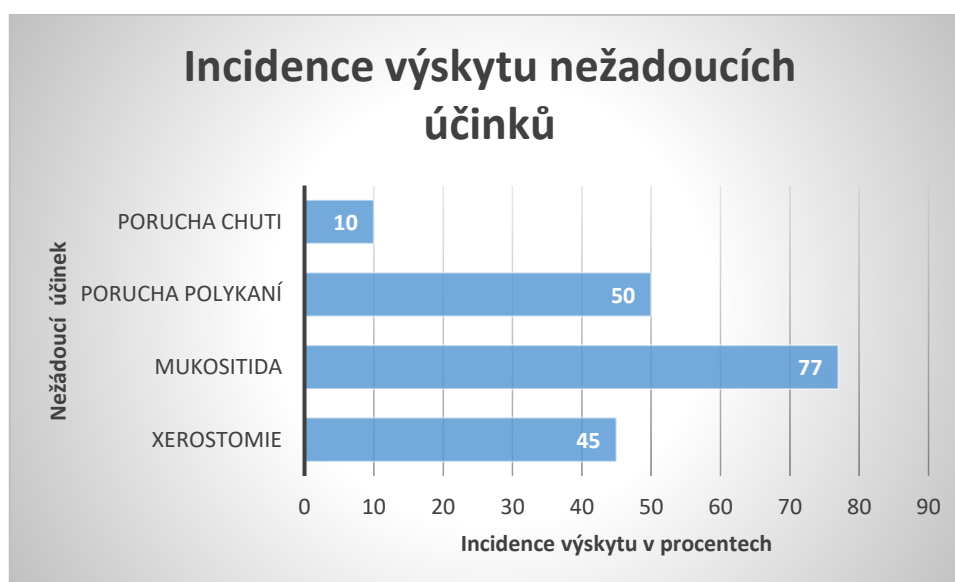
Nežádoucí účinek	Journal of Radiation Oncology (36)	Journal of Contemporary Brachytherapy (37)	Journal of Radiation Research (38)	Průměr
Xerostomia	59 %	43 %	-	51 %
Mukozitida	63 %	100 %	100 %	87 %
Dysfagie	56 %	-	-	56 %
Porucha chuti	56 %	20 %	-	38 %



Obrázek 17 Graf frekvence výskytu nežádoucích účinků v BRT hlavy a krku

Tabulka 8 Incidence výskytu nežádoucích účinků v léčbě RT

Nežádoucí účinek	Radiation Oncology (37)	Oncology and Hematology (38)	Aurius Nasus Farynx (39)	Průměr
Xerostomie	80 %	45 %	62 %	45 %
Mukozitida	77 %	100 %	88,5 %	77 %
Porucha polykaní	45 %	59 %	52 %	50 %
Porucha chuti	8 %	10 %	9 %	10 %



Obrázek 18 Incidence výskytu nežádoucích účinků v léčbě RT

Podrobnější údaje o incidenci výskytu nežádoucích účinků jako porucha žvýkání, nauzea, zvracení, záněty středního ucha, zhoršení sluchu se v požadovaném rozsahu nepodařilo nalézt. Uvedené účinky se však mohou vyskytovat také jako následek zhoršení průběhu mukozitidy, xerostomie, fibrózy, nekrózy měkkých tkání nebo ozáření příslušných kritických struktur.

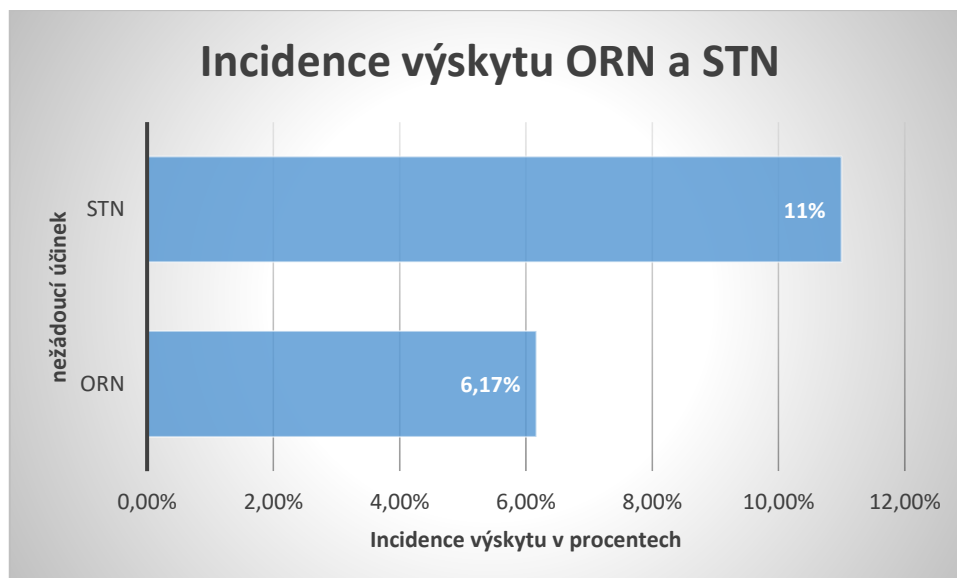
Intenzitu nežádoucích účinků a celkovou úspěšnost onkologické léčby samozřejmě hodně ovlivňuje alkoholismus a kouření. Pro dosažení co nejlepších výsledků terapie je nutné omezit konzumaci alkoholu a kouření, protože dané faktory mají vliv nejen na růst nádorových buněk, ale také zvyšují pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků a zhoršují jejich průběh.

#### 5.4.1 Výskyt osteoradionekrózy (ORN) a nekrózy měkkých tkání (soft tissue nekrosis – STN) po léčbě BRT a RT

*Tabulka 9 Incidence výskytu ORN a STN v léčbě BRT*

<b>Autor/publikace</b>	<b>ORN</b>	<b>STN</b>
<b>Oncology Journal (40)</b>	8,40 %	23 %
<b>Radiation Oncology (31)</b>	7,60 %	11 %
<b>Guinot (41)</b>	4 %	16 %
<b>Inoue (41)</b>	8 %	4 %
<b>Yamazaki (41)</b>	2 %	2 %
<b>Takayuki (42)</b>	7 %	10 %
<b>Rozsah výskytu</b>	2 %-8,4 %	2 %-23 %
<b>Medián</b>	7 %	10 %
<b>Průměr</b>	6,17 %	11 %

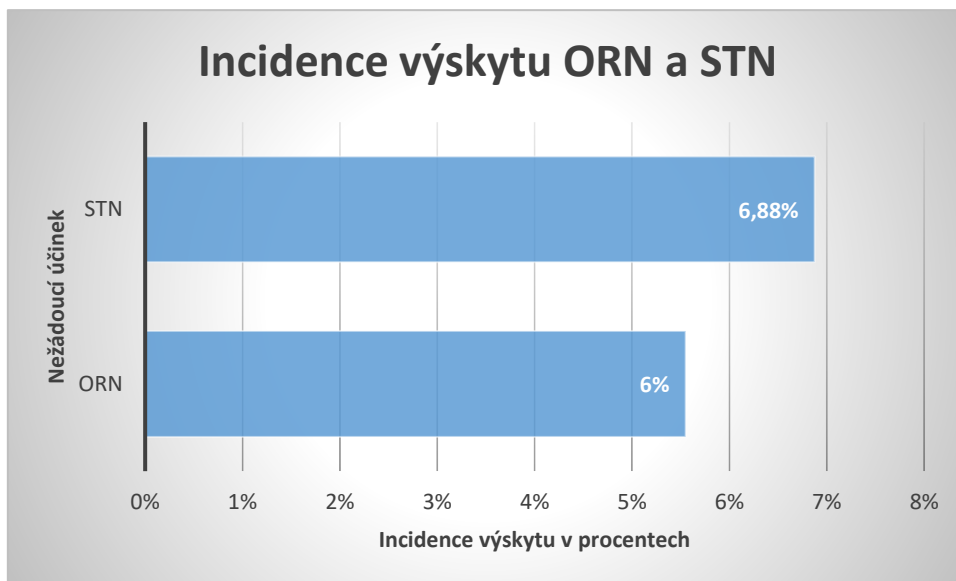




Obrázek 19 Graf incidence výskytu ORN a STN v léčbě BRT

Tabulka 10 Incidence výskytu ORN a STN v léčbě RT

Publikace	ORN	STN
<b>Journal of Pain Research (43)</b>	10 %	4 %
<b>Advances in Radiation Oncology (44)</b>	5 %	13 %
<b>Radiation Oncology (39)</b>	1,20 %	1,50 %
<b>Oncology and Hematology (40)</b>	6 %	9 %
<b>Rozsah výskytu</b>	1,2 % - 11 %	4 % - 13 %
<b>Medián</b>	6 %	4 %
<b>Průměr</b>	7 %	6,88 %



Obrázek 20 Incidence výskytu ORN a STN v léčbě hlavy a krku RT

#### 5.4.2 Přehled rizikových faktorů pro vznik nežádoucích účinků a prevence

Pro vytvoření přehledu o rizikových faktorech jsem provedla rešerši zahraničních článků k dané problematice. V tabulkách jsou uvedeny nejčastější nežádoucí účinky, které se mohou objevit v průběhu nebo po ukončení léčby.

Tabulka 11 Přehled rizikových faktorů pro vznik nežádoucích účinků v léčbě RT nebo BRT (37) (38) (39)

Nežádoucí účinek způsoben RT nebo BRT	Rizikový faktor vzniku	Prevence vzniku nežádoucího účinku
<b>Mukositida</b>	Špatná hygiena dutiny ústní, kouření	Minimalizovat dávku na ústní sliznici mimo PTV; dodržovat pokyny stomatologa
<b>Xerostomie</b>	Ozařování slinných žláz	Minimalizovat dávku na slinné žlázy, použít IMRT; dodržovat pokyny stomatologa
<b>Zubní kaz</b>	Špatná hygiena dutiny ústní, kouření, konzumace alkoholu, vysoký obsah sacharidů ve stravě, podvýživa, suchost v ústech	Dobrá hygiena dutiny ústní, vhodná strava
<b>Dysfagie</b>	Předchozí chirurgický zákrok, zjizvení, fibróza, xerostomie	Minimalizovat dávku na polykací svaly, slinné žlázy, sliznici dutiny ústní mimo PTV; vhodná strava; speciální cvičení
<b>ORN</b>	Vysoká dávka na frakci; extrakce zubů	Minimalizace dávky na mandibulu

## 5.5 Výsledky léčby nádorů hlavy a krku pomoci RT a BRT

Pro vytvoření přehledu o výsledcích léčby pomocí jednotlivých modalit radiační terapie bylo provedeno vyhledávání odborných článků, obsahujících shrnutí výsledků léčby BRT a IMRT. Oblast vyhledávání jsem omezila na články popisující jen léčbu nádorů v časném stadiu (T1N0, T1N1).

Tabulka 12 Výsledky léčby ORL nádorů pomoci RT

	Radiation Oncology, 2004 (42)	Oncology and Radiotherapy, 2016 (45)	Radiation Oncology, 2019 (47)
<b>5leté přežití</b>	64 %	87 %	87 %
<b>5letá lokální kontrola</b>	82 %	92 %	76 %
<b>Celková dávka Gy (medián)</b>	46	60	45
<b>Modalita léčby</b>	IMRT	IMRT	IMRT
<b>Diagnóza</b>	Karcinom orofaryngu	Karcinom laryngu	Plasmacytoma
<b>Výsledek léčby</b>	Dosaženo dobré lokální kontroly nad onemocněním	Dosaženo dobré lokální kontroly nad onemocněním	Efektivní způsob léčby a dobrá lokální kontrola
<b>Počet pacientů ve skupině</b>	83	223	27

Tabulka 10 Výsledky léčby ORL nádorů pomoci BRT

Časopis	Radiation Oncology, 2004 (42)	Journal of Contemporary Brachytherapy, 2017 (47)	Radiation Oncology, 2018 (36)	Yamazaki, 2007 (41)	Guinot, 2010 (41)
5leté přežití	64 %	92 %	74 %	-	-
5letá lokální kontrola	82 %	76 %	90 %	89 %	85 %
Celková dávka Gy (medián)	21 Gy jako boost, 46 Gy samotná BRT	49	40	36 Gy Boost	45
Dávkový příkon (HDR, LDR, PDR)	HDR Boost	HDR	HDR	HDR Boost	HDR
Diagnóza	Karcinom orofaryngu	Intraorální zhoubné nádory	Karcinom jazyka	Karcinom jazyka	Karcinom rtů
Výsledek léčby	Dosaženo dobré lokální kontroly nad onemocněním	Lokální kontrola je na vysoké úrovni	Dobrá lokální kontrola	Vysoká lokální kontrola	Lokální kontrola na vysoké úrovni, výsledky HDR a LDR BRT jsou podobné
Počet pacientů ve skupině	83	35	27	80	37

## 6 DISKUZE

Z porovnání indikací k léčbě zhoubných nádorů hlavy a krku pomocí radioterapie a brachyterapie vyplynulo, že nejčastěji je volena metoda radioterapie, buď IMRT nebo 3D CRT. Brachyterapie je pak volena v případě malých a snadno dostupných tumorů, které jsou přístupné pro implantaci zdrojů, jako například karcinomy rtů, jazyka, kořenu jazyka. Má to však i další omezení – pokročilé stadium onemocnění, rozsáhlý nádor nebo nádor zasahující do kosti. Navíc je při provádění brachyterapie vyžadována manuální zručnost a zkušenost lékaře. Závažným nebezpečím při implantaci zdroje je poranění měkkých tkání a poškození velkých cév. V některých případech je nutná celková anestézie a hospitalizace pacienta.

Dříve se častěji používala brachyterapie, dnes s rozvojem techniky a plánovacího softwaru se více používá radioterapie s modulovanou intenzitou svazku, která také umožňuje eskalaci dávky v ozařovaném objemu, což je v radioterapii důležitým parametrem. Jako každá metoda, také IMRT má své nevýhody. Oproti brachyterapii má vysoké požadavky na technické a softwarové vybavení a náročný proces plánování léčby.

Přesto brachyterapie zůstává jedinou metodou, která umožňuje navýšení dávky přímo na PTV a strmý spád dávky do okolí, což umožňuje lepší ochranu okolních zdravých struktur. Ozáření mimo PTV je tak minimální, a to je velmi významné kritérium pro léčbu onkologických onemocnění hlavy a krku, neboť daná oblast obsahuje mnoho rizikových orgánů. Výhodnější dávkovou distribuci nám znázorňují DVH grafy ozařovacích plánů.

Madhusudhana S. ve svých studiích uvádí, že techniky BRT a IMRT vykazují skoro stejnou vysokou konformitu aplikované dávky, však technika BRT vykazuje menší zatížení rizikových orgánů než technika IMRT. Čas plánování léčby technikou BRT je

kratší, což objasňuje praktická náročnost procesu plánování ozařovacího postupu v IMRT. (48)

Brachyterapie umožňuje zachovat příznivou kvalitu života – léčbou samostatné BRT lze dosáhnout velmi dobrého kosmetického efektu, neboť je šetrnější než chirurgický zákrok a má kratší dobu ozáření než externí radioterapie. Dále je také třeba zmínit to, že léčba nádorů dutiny ústní pomocí samostatné brachyterapie snižuje riziko vzniku poradiační xerostomie. Radioterapie externím svazkem naopak zvyšuje pravděpodobnost vzniku suchostí v ústech, bolestí a mukozitidu. (49)

Porovnáním nežádoucích účinků, které se mohou vyskytovat v průběhu léčby pomocí brachyterapie nebo externí radioterapie, jsem zjistila, že v daném aspektu hraje velkou roli především stadium onemocnění, léčba kombinovaná s chemoterapií, věk pacienta, samozřejmě také kouření a konzumace alkoholu. Stupeň závažnosti nežádoucích účinků je možné ovlivnit ochranou kritických orgánů, takových jako mandibula, sliznice ústní dutiny mimo plánovaný objem, míšní nervy. Důležitá je také spolupráce pacienta při plnění pokynů lékaře – pečlivá hygiena dutiny ústní, dodržování vhodné diety. Rozdíl mezi samotnými nežádoucími účinky brachyterapie a externí radioterapie v léčbě ORL nádorů není příliš velký, nejčastějšími jsou mukozitida, xerostomie, dysfagie. Po léčbě BRT a RT se mohou vyskytovat charakteristické nežádoucí účinky jako osteoradionekróza a nekróza měkkých tkání. K daným účinkům však dochází méně často.

Technika brachyterapie se velmi často používá k dosycení dávky do ložiska nádoru. Podle mnou prozkoumaných odborných článků je daná modalita nejúčinnější v terapii zhoubných nádorů hlavy a krku.

Důležitým prvkem v onkologické léčbě je zachytit onemocnění včas. S rostoucím stadiem zhoubného nádoru a metastatickým šířením se zhoršuje lokální kontrola a snižuje se celkové přežití. A proto jsou velmi významné preventivní prohlídky,

screeningová vyšetření, bezodkladná návštěva praktického lékaře při prvních známkách obtíží. Samozřejmostí je dodržování zdravého životního stylu, úměrná sportovní zátěž, nezbytná je také péče o psychické zdraví.



## 7 ZÁVĚR

V této práci na téma Brachyterapie v léčbě ORL nádorů jsem se věnovala především léčbě zhoubných onemocnění hlavy a krku pomocí dané modality. V teoretické části byla objasněna problematika zhoubných onemocnění ORL orgánů, incidence, rizikové faktory vzniku zhoubných nádorů, symptomy charakteristické pro dané onemocnění. Dále byly popsány jednotlivé způsoby léčby, důraz byl kladen především na radiační léčbu a podrobněji byla popsána metoda brachyterapie, její výhody a nevýhody, techniky implantace, požadavky na technické vybavení a radiační ochrana na pracovišti.

V praktické části jsem se zabývala detailním rozborem využití brachyterapie v léčbě nádorů v oblasti hlavy a krku. Bylo provedeno srovnání metod BRT a IMRT s uvedením, v jakých případech jsou používány, byly porovnány nežádoucí účinky obou metod, výsledky léčby a aplikované dávky. Výsledky jsou zpracovány pomocí tabulek a grafů, ze kterých má čtenář možnost získat snadnou představu o brachyterapii v léčbě ORL nádorů.

## 8 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

3D CRT	Trojrozměrná konformní radioterapie (Conformal Radiotherapy)
BRT	Brachyterapie (Brachytherapy)
CT	Výpočetní tomografie (Computed Tomography)
CTV	Klinický cílový objem (Clinical Target Volume)
EBV	Virus Epstein-Barrové (Epstein-Barr virus)
ENT	Ear, nose and throat
GTV	Nádorový objem (Gross Tumor Volume)
HDR	High Dose Rate – brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem
HPV	Human papillomavirus (Lidský papilomavirus)
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy
LDR	Low Dose Rate – brachyterapie s nízkým dávkovým příkonem
MDR	Medium Dose Rate – brachyterapie se středním dávkovým příkonem
NCT	Neoadjuvantní Chemoterapie
NM	Nukleární medicína
ORL	Otorhinolaryngologie
ORN	Osteoradionekróza
PDR	Pulse Dose Rate – brachyterapie s pulzním dávkovým příkonem
PET	Pozitronová Emisní Tomografie (Positron Emission Tomography)
PTV	Plánovaný objem (Planning Tumor Volume)
QoL	Quality of Life (Kvalita života)
RCT	Konkomitantní radiochemoterapie
RT	Radioterapie
RTG	Rentgenové záření
STN	Soft Tissue Necrosis (Nekróza měkkých tkání)
TNM	Classification of Malignant Tumors (Klasifikace zhoubných nádorů)

## 9 SEZNAM LITERATURY

1. **Prof. MUDr. DYLEVSKÝ, Ivan, DrSc.** *Funkční Anatomie*. Praha : Grada Publishing, a.s., 2009. ISBN 978-80-247-3240-4.
2. **MUDr. VANÍČEK, Jíří a doc. MUDr. Jaroslav KRUPA, CSc.** *Diagnostické a Léčebné Postupy u Maligních Chorob*. Praha : Grada Publishing. a.s., 2004. ISBN 80-247-0896-5.
3. **Prof. MUDr. MOUREK, Jindřich, DrSc.** *Fyziologie*. Praha : Grada Publishing, a.s., 2012. ISBN 978-80-247-3918-2.
4. **ŠLAMPA, Pavel a Jíří PETERA.** *Radiační onkologie*. Praha : Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-469-0.
5. **MUDr. MECHL, Zdeněk, CSc.** O Nádorech Hlavy a Krku. *Linkos.cz*. [Online] 24. 5 2006. Dostupné z <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/onkologicke-diagnozy/nadory-hlavy-a-krku-c00-14-c30-32/o-nadorech-hlavy-a-krku/>. ISSN 1801-9951.
6. **ZARIDZE, David.** Prevention of malignant neoplasms. [Online] 2 2017. Dostupné z [https://www.ronc.ru/upload/iblock/b3e/Uspekhi-molekulyarnoy-onkologii-\\_2-2017.pdf](https://www.ronc.ru/upload/iblock/b3e/Uspekhi-molekulyarnoy-onkologii-_2-2017.pdf). ISSN: 2413-3787.
7. **DUŠEK, Ladislav, MUŽÍK, Jan, KUBÁSEK, Miroslav, KOPTÍKOVÁ, Jana.** Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [Online] 2007. [Citace: 26. 3 2019.] Dostupné z <http://www.svod.cz>. ISSN 1802 – 8861.
8. **VORLÍČEK, Jíří.** *Onkologie*. Praha : TRITON, 2012. ISBN 978-80-7387-603-6.

9. **Prof. MUDr. BILDER, Josef, CSc.** Doporučené postupy pro praktické lékaře, Maligní nádory v maxilofaciální oblasti. [Online] [Citace: 18. 3 2019.] Dostupné z <https://www.cls.cz/dokumenty2/os/r097.rtf>.

10. **Moje zdraví.** Rakovina hrtanu. [Online] [Citace: 29. 3 2019.] Dostupné z <https://www.mojezdravi.cz/nemoci/rakovina-hrtanu-2146.html>.

11. **Klinika onkologie a radioterapie FN Hradec Králové.** Protokol pro léčbu karcinomů hlavy a krku. [Online] 2. 1 2013. Dostupné z <https://www.fnhk.cz/fs881/nadory-hlavy-a-krku.pdf>.

12. **MUDr. MRZENA, Lubor.** Časná diagnostika nádorů ORL oblasti a prekancerózy. *Zdravotnictví a medicína*. [Online] 30. 12 2002. Dostupné z <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/casna-diagnostika-nadoru-oral-oblasti-a-prekancerozy-150741>.

13. **KORANDA, Pavel a kolektiv.** *Nukleární medicína*. Olomouc : Univerzita Palackého v Olomouci, 2017. stránky 154-155. ISBN: 978-80-244-4031-6.

14. **SOBIN, Leslie a Mary GOSPODAROWICZ.** *TNM klasifikace zhoubných novotvarů*. Geneva : A John Wiley and sons, LTD., Publication, 2011. str. 46. ISBN 978-80-904259-6-5.

15. **WINQUIST, Eric a Chika AGBASSI.** Systemic therapy in the curative treatment of head and neck squamous cell cancer: a systematic review. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. [Online] 4. 4 2017. Dostupné z <https://journalotohns.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40463-017-0199-x>. ISSN: 1916-0216.

16. **СВЕТИЦКИЙ, Павел, БАУЖАДЗЕ, Мамука.** Хирургическое лечение пациентов с раком языка и ротовой полости. [Online] 2012. Dostupné z <https://www.surgonco.ru/jour/article/view/95>. ISSN 2307-0501.
17. **БЛОХИН, Николай.** Хирургическое лечение. *www.ronc.ru*. [Online] Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2019. Dostupné z <https://www.ronc.ru/grown/treatment/lechenie/khirurgicheskoe-lechenie/index.php>.
18. **MUDr. ČOČEK, Aleš, Ph., a MUDr. Kateřina LICKOVÁ.** Chemoterapie v léčbě solidních zhoubných nádorů hlavy a krku. [Online] 23. 2 2015. Dostupné z <https://zdravi.euro.cz/clanek/chemoterapie-v-lecbe-solidnich-zhoubnych-nadoru-hlavy-a-krku-478126>. ISSN 1805-2355.
19. **ZORAT, Pier a Adriano PACCAGNELLA.** Randomized Phase III Trial of Neoadjuvant Chemotherapy in Head and Neck Cancer: 10-Year Follow-Up. *Journal of the National Cancer Institute*. [Online] 17. 11 2004. Dostupné z <https://academic.oup.com/jnci/article/96/22/1714/2521051>. ISSN 1460-2105.
20. **BINKOVÁ, H., HORÁKOVÁ, Z., TOTHOVÁ E., KOSTŘICA, R.** Záchovný protokol u nádorů orofaryngu. *ProLékaře.cz*. [Online] 2010. Dostupné z <https://www.prolekare.cz/casopisy/otorinolaryngologie-foniatrie/2010-3/zachovny-protokol-u-nadoru-orofaryngu-33409>.
21. **HYNKOVÁ, Ludmila, ŠLAMPA, Pavel a kolektiv.** *Základy radiační onkologie*. Brno : Masarykova univerzita, 2012. ISBN 978-80-210-6061-6.
22. **BINAROVÁ, Andrea.** *Radioterapie*. Ostrava : Ostravská Univerzita v Ostravě, 2010. ISBN 978-80-7368-701-4.

23. **MUDr. VOŠMIK, Milan, Ph.D. a prof. MUDr. Jíří PETERA, Ph.D.**

Radioterapie s modulovanou intenzitou. *Linkos.cz*. [Online] 26. 5 2004. Dostupné z <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/radioterapie-s-modulovanou-intenzitou/>.

24. **MUDr. ŠLAMPA, Pavel, CSc.** Nové techniky radioterapie. *Masarykův*

*onkologický ústav*. [Online] [Citace: 29. 3 2019.] Dostupné z <https://www.mou.cz/nove-techniky-radioterapie/t4762>.

25. **Doc. Ing. SABOL, Jozef, DrSc. a Doc. MUDr. Petr VLČEK, CSc.** *Radiační*

*ochrana v radioterapii*. Praha : České vysoké učení technické v Praze, 2011. ISBN 978-80-01-04757-6.

26. **Doc. MUDr. SOUMAROVÁ, Renata, PhD., MBA.** Nové možnosti

brachyterapie v léčbě nádorů. *linkos.cz*. [Online] Dostupné z [https://www.linkos.cz/files/pro\\_odborniky/napl\\_onko\\_prog/sled\\_predikce\\_onko/Forum/05\\_2013/Soumarova-brachyterapie.pdf](https://www.linkos.cz/files/pro_odborniky/napl_onko_prog/sled_predikce_onko/Forum/05_2013/Soumarova-brachyterapie.pdf).

27. **MUDr. SOUMAROVÁ, Renata PhD. a Mgr. Luboš HOMOLA.** *Intersticiální*

*brachyterapie*. Brno : Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, 2006. ISBN 80-210-4107-2.

28. **MARTINEZ-MONGE, Rafael a Jose GUINOT.** <https://www.estro.org>. *General*

*Aspects of Head and Neck Brachytherapy*. [Online] 30. 01 2019. [Citace: 15. 3 2019.] Dostupné z <https://user-swndwmf.cld.bz/Brachytherapy-Physics-Sources-and-Dosimetry-The-GEC-ESTRO-Handbook-of-Brachytherapy1/14/>.

29. **Ing. DOROTÍK, Jan.** *Radioterapeutické přístroje*. Ostrava : Ostravská univerzita

v Ostravě, 2006. ISBN 80-7368-220-6.

30. **JAISWAL, Isha.** The Role of Brachytherapy in Oral Cavity Carcinoma. [Online] 25. 11 2014. [Citace: 26. 3 2019.] Dostupné z <https://www.slideshare.net/ishajaiswal169/brachytherapy-in-oral-cavity>.

31. **NGAN, Roger.** Interstitial Brachytherapy for Early Oral Tongue Cancer Using Iridium Hairpin or Wire. *Journal of the Hong Kong College of Radiologists.* [Online] 27. 7 2004. [Citace: 2019. 3 26.] Dostupné z <https://pdfs.semanticscholar.org/ac9f/0f424614f0d26fca31d9d1c7dfb4f95be7b3.pdf>. ISSN: 1029-5079.

32. **MD. QUON, H., MD. HARRISON, L. B.** Brachytherapy in the Treatment of Head and Neck Cancer. *Cancernetwork.* [Online] 1. 10 2002. [Citace: 27. 3 2019.] Dostupné z <https://www.cancernetwork.com/brachytherapy/brachytherapy-treatment-head-and-neck-cancer/page/0/1>.

33. **RAVINDRAN, Rathy.** Osteoradionecrosis of mandible: Case report with review of literature. *US National Library of Medicine, National Institutes of Health.* [Online] 4. 4 2013. [Citace: 27. 3 2019.] Dostupné z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3757894/>. E-ISSN: 0976- 2361.

34. **Sbírka zákonů č. 422/2016.** Vyhláška o radiační ochraně a zabezpečení radionuklidového zdroje. *Státní Úřad pro Jadernou Bezpečnost.* [Online] 2016. Dostupné z <https://www.sujb.cz/fileadmin/sujb/docs/legislativa/vyhlasky/sb0172-2016.pdf>. ISSN 1211-1244.

35. **World Health Organization.** Remote-afterloading brachytherapy system. [Online] 2011. Dostupné z [https://www.who.int/medical\\_devices/innovation/remote\\_afterloading\\_brachytherapy.pdf](https://www.who.int/medical_devices/innovation/remote_afterloading_brachytherapy.pdf).

36. **Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky. NÁRODNÍ RADIOLOGICKÉ STANDARTY - RADIAČNÍ ONKOLOGIE.** [Online] Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2016. Dostupné z [https://www.mzcr.cz/dokumenty/radiacni-onkologie\\_8776\\_3050\\_3.html](https://www.mzcr.cz/dokumenty/radiacni-onkologie_8776_3050_3.html).

37. **BRAAM, Petra.** IMRT Significantly Reduces Xerostomia Compared with Conventional RT. [Online] 2006. Dostupné z <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301606011126>. ISSN: 0360-3016.

38. **KAWAMOTO, Terufumi.** Comparison of Xerostomia Incidence After 3DCRT and Contralateral Superficial Lobe Parotid IMRT for Oropharyngeal and Hypopharyngeal Cancer. [Online] 2018. Dostupné z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29397249>. ISSN: 0385-8146.

39. **SCHINDLER, Antonio a Nerina DENARO.** Dysphagia in Head and Neck Cancer Patients Treated with RT and Systemic Therapies. [Online] 2015. Dostupné z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26141260>. ISSN: 1040-8428.

40. **EVENSEN, Jan Folkvard, M.D.** Side effects and quality of life after inadvertent radiation overdosage in brachytherapy of head-and-neck cancer. [Online] 15. 3 2002. Dostupné z [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(01\)02726-2/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(01)02726-2/fulltext). ISSN: 0360-3016.

41. **YAMAZAKI, Hajme a Kazunari YOSHIDA.** High dose rate brachytherapy for oral cancer. [Online] 2013. Dostupné z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3534285/>. ISSN:1349-9157.

42. **TAKAYUKI, Nose, M. D.** HDR Interstitial brachytherapy for oropharyngeal carcinoma: results of 83 lesions in 82 patients. [Online] 2004. Dostupné z



<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301603024453>. ISSN: 0360-3016.

43. **SCHALLER, Anne.** Quality of life during early radiotherapy in patients with head and neck cancer. [Online] 2017. Dostupné z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5522674/>. ISSN: 1178-7090.

44. **ABEL, Edvard, M. D.** Impact of Quality of Life of IMRT in head and neck cancer patients. [Online] 2017. Dostupné z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5605311/>. ISSN: 2452-1094.

45. **SZUTKOWSKI, Zbigniew a Andrzej KAWECKI.** Hypofractionated accelerated RT in cancer of the larynx: A prospective cohort study with historical controls. [Online] 2016. Dostupné z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5035337/>. E-ISSN: 2083-4640.

46. **OERTEL, Michael.** Impact of radiation dose on local control and survival in extramedullary head and neck plasmocytoma. [Online] 2019. Dostupné z <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-019-1265-5>. ISSN: 1748-717X.

47. **BUDRUKKAR, Ashwini.** Clinical outcomes with HDR surface mould brachytherapy for intra-oral and skin malignancies involving head and neck region. [Online] 30. 6 2017. Dostupné z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5509977/>. ISSN: 1689832X.

48. **MADHUSUDHANA, Sresty.** Acquisition of equal or better planning results with interstitial brachytherapy when compared with intensity-modulated radiotherapy in tongue cancers. *Brachytherapy*. [Online] 2011. Dostupné z <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1538472109003547#!>. ISSN: 1538-4721.

49. **GRAEME, Dunkan, EPSTEIN, Joel.** Quality of life, mucositis, and xerostomia from radiotherapy for head and neck cancers: A report from the NCIC CTG HN2 randomized trial of an antimicrobial lozenge to prevent mucositis. *Head and Neck*. [Online] 2005. Dostupné z <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.20162>. ISSN:1097-0347.

50. **Klinika radiční onkologie.** Pokyny pro nemocné léčené brachyradioterapií. [Online] Dostupné z <https://www.mou.cz/o-12-pokyny-pro-nemocne-leceni-brachyradioterapii/f1137>.

51. **Как Выглядит Рак Горла.** *Kak-viglyadit.ru*. [Online] Dostupné z <https://kak-viglyadit.ru/29-kak-vygljadit-rak-gorla.html>.

52. **Почему возникает рак языка в ротовой полости.** *Твой Зубной*. [Online] Dostupné z <https://tvoyzubnoy.ru/bolezni-i-ih-lechenie/yazyk/rak-yazyka.html>.

## 10 SEZNAM POUŽITÝCH OBRÁZKŮ

OBRÁZEK 1 SROVNÁNÍ INCIDENCE V ČR S OSTATNÍMI ZEMĚMI – DUTINA ÚSTNÍ (7).....	14
OBRÁZEK 2 ČASOVÝ VÝVOJ INCIDENCE A MORTALITY ZHOUBNÝCH NÁDORŮ DUTINY ÚSTNÍ (7) .....	15
OBRÁZEK 3 SROVNÁNÍ INCIDENCE V ČR S OSTATNÍMI ZEMĚMI – JINÉ ČÁSTI HLTANU (7) .....	15
OBRÁZEK 4 ČASOVÝ VÝVOJ INCIDENCE A MORTALITY ZHOUBNÝCH NÁDORŮ OROFARYNGU (7) .....	16
OBRÁZEK 5 ZHOUBNÝ NÁDOR TVRDÉHO PATRA (51) .....	17
OBRÁZEK 6 KARCINOM JAZYKA (52) .....	17
OBRÁZEK 7 ZNÁZORNĚNÍ HYPODERMICKÉ IMPLANTACE IR192 U KARCINOMU RTU A RTG KONTROLA UMÍSTĚNÍ ZDROJŮ (30) .....	33
OBRÁZEK 8 GUIDE-GUTTER JEHLY (31).....	33
OBRÁZEK 9 GUIDE-GUTTER IMPLANTACE IR-192 (31).....	34
OBRÁZEK 10 DEMONSTRACE LOOP APLIKACE S POUŽITÍM KOVOVÝCH JEHEL A PLASTOVÝCH VODIČŮ (31) .....	34
OBRÁZEK 11 OZAŘOVÁNÍ PLÁN TECHNIKY IMRT V OBLASTI KRKU, TRANSVERZÁLNÍ ŘEZ. ZDROJ: NEMOCNICE NA BULOVCE .....	41
OBRÁZEK 12 OZAŘOVÁNÍ PLÁN TECHNIKY IMRT V OBLASTI KRKU, FRONTÁLNÍ ŘEZ. ZDROJ: NEMOCNICE NA BULOVCE .....	41
OBRÁZEK 13 OZAŘOVACÍ PLÁN BRACHYTERAPIE V OBLASTI JAZYKA, FRONTÁLNÍ A MEDIÁLNÍ ŘEZ. ZDROJ: FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADCE KRÁLOVÉ.....	42
OBRÁZEK 14 DVH HISTOGRAM TECHNIKY IMRT. ZDROJ: NEMOCNICE NA BULOVCE.....	42
OBRÁZEK 15 DVH HISTOGRAM OZAŘOVACÍ TECHNIKY BRT V OBLASTI JAZYKA. ZDROJ: FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADCE KRÁLOVÉ .....	43
OBRÁZEK 16 OZAŘOVACÍ PLÁN BRACHYTERAPIE V OBLASTI JAZYKA, TRANSVERZÁLNÍ ŘEZ. ZDROJ: FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADCE KRÁLOVÉ.....	43
OBRÁZEK 17 GRAF FREKVENCE VÝSKYTU NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ V BRT HLAVY A KRKU .....	46
OBRÁZEK 18 INCIDENCE VÝSKYTU NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ V LÉČBĚ RT .....	47
OBRÁZEK 19 GRAF INCIDENCE VÝSKYTU ORN A STN V LÉČBĚ BRT .....	49
OBRÁZEK 20 INCIDENCE VÝSKYTU ORN A STN V LÉČBĚ HLAVY A KRKU RT .....	50

## 11 SEZNAM POUŽITÝCH TABULEK

TABULKA 1 SYMPTOMATIKA ZHOUBNÝCH NÁDORŮ HLAVY A KRKU (2) .....	17
TABULKA 2 TNM KLASIFIKACE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ HLAVY A KRKU (14) .....	20
TABULKA 3 TNM KLASIFIKACE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ HRTANU (14).....	21
TABULKA 4 CHARAKTERISTIKA ZDROJŮ POUŽÍVANÝCH V BRACHYTERAPII (25) .....	29
TABULKA 5 KRITICKÉ ORGÁNY A JEJICH TOLERANČNÍ DÁVKY (36).....	44
TABULKA 6 POROVNÁNÍ INDIKACÍ RT A BRT.....	44
TABULKA 7 FREKVENCE VÝSKYTU NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ PŘI BRT .....	46
TABULKA 8 INCIDENCE VÝSKYTU NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ V LÉČBĚ RT .....	47
TABULKA 9 INCIDENCE VÝSKYTU ORN A STN V LÉČBĚ BRT .....	48
TABULKA 10 INCIDENCE VÝSKYTU ORN A STN V LÉČBĚ RT.....	49
TABULKA 11 PŘEHLED RIZIKOVÝCH FAKTORŮ PRO VZNIK NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ V LÉČBĚ RT NEBO BRT (40) (41) (42) .....	51
TABULKA 12 VÝSLEDKY LÉČBY ORL NÁDORŮ POMOCI RT.....	52