

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích

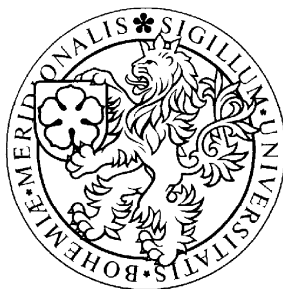
Zdravotně sociální fakulta

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2007

Kateřina Fišerová

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Zdravotně sociální fakulta



Bakalářská práce
Postavení radioterapie u karcinomu hrtanu

Vedoucí práce:
Prof. MUDr. Jiří Zámečník, CSc.

vypracovala:
Kateřina Fišerová

Květen 2007

Radiotherapy in the treatment of laryngeal cancer

Cancer of larynx and treatment of this disease influences significantly basic functions-breathing, swallowing, voice and therefore all aspects of the patients life.

The treatment objective for carcinoma of the larynx is to obtain the best cure rate with the optimal preservation of organ function.

Radiotherapy and surgery alone or in combination have been the primary treatment modalities for carcinoma of the larynx. Radiotherapy is delivered primarily for early lesions, because the voice duality is better then after surgery. With radiotherapy are treated patients with medical contraindications for general anesthesia or patients who refuse surgery too.

In treatment of advanced lesions combination of radiotherapy and surgery unsecure adequate therapeutic effect. So this modalites are combined with chemotherapy. Recently, neoadjuvant or induction chemotherapy combined with radiotherapy has been used in the treatment of advanced operable laryngeal cancer with organ preservation.

Only evaluation of therapeutic results leads to rightfulness to use therapeutic modality. It is necessarily to progress uniformly for obtaining of these results. Just now, in this essay are imaged particular possibilities of therapy on workplaces in the Czech republic in comparing with abroad data.

Prohlášení

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

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě Zdravotně sociální fakultou elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách.

V Českých Budějovicích, květen 2007

.....

Kateřina Fišerová

Poděkování

Na této stránce bych ráda vyjádřila své poděkování panu prof. MUDr. Jiřímu Zámečnickovi, CSc., vedoucímu mé bakalářské práce, za jeho odborné vedení, cenné rady a připomínky, které mi v průběhu zpracovávání tématu poskytnul.

V Českých Budějovicích, květen 2007

.....

Kateřina Fišerová

OBSAH PRÁCE

Úvod.....	1
1. Současný stav dané problematiky.....	2
1.1. Radioterapie obecně.....	2
1.2. Obecně k nádorům.....	6
1.3. Poznámka k anatomii hrtanu.....	10
1.4. Funkce hrtanu.....	14
1.5. Epidemiologie rakoviny hrtanu.....	15
1.6. Léčebné možnosti karcinomu hrtanu.....	16
2. Cíl práce a hypotéza.....	18
3. Metodika.....	19
3.1. Zpracování literárních údajů.....	19
3.2. Charakteristika výzkumného souboru.....	19
3.3. Porovnání jednotlivých dat.....	21
4. Vlastní práce.....	22
4.1. Nádory hrtanu.....	22
4.2. TNM klasifikace pro karcinom hrtanu.....	26
4.3. Terapie karcinomu hrtanu.....	31
4.3.1. Chirurgická léčba karcinomu hrtanu.....	31
4.3.2. Chemoterapeutická léčba karcinomu hrtanu.....	33
4.3.3. Imunoterapie karcinomu hrtanu.....	34
4.3.4. Radioterapeutická léčba karcinomu hrtanu.....	34
4.3.5. Tabulka jednotlivých modalit RT léčby Ca. hrtanu.....	41
(dle zahraničních a domácích RT pracovišť)	
5. Diskuze.....	48
6. Závěr.....	51
7. Klíčová slova.....	52
8. Seznam použité literatury.....	53
9. Přílohy.....	56

ÚVOD

Stále více lidí si uvědomuje, že jejich zdraví není samozřejmostí, ale výsledkem trvalého osobního snažení. Naše zdraví můžeme přirovnat k domu. Čím jsou jeho základy pevnější, tím větší je jistota, že se nezřítí. Jistota zdraví přináší pracovní výkonnost, životní pohodu a zdravé sebevědomí. Zdraví musí být chráněno a je třeba o něj pečovat.

Nádorové onemocnění je jedním z největších pracovních problémů. V době, kdy jen v České republice onemocní každý pátý občan nádorovým onemocněním, je čas se zamyslet nad stavem životního prostředí, způsobem životního stylu a zvyklostmi každého z nás. Nejúčinnější a nejlevnější opatření proti onkologickým chorobám je prevence (viz příloha č.1). S prevencí nádorových chorob je třeba začít dříve, než člověk onemocní, během pravidelných preventivních prohlídek u rodinného nebo praktického lékaře. Rozlišujeme tři druhy prevencí. Primární prevence je předcházení nádorovému onemocnění. Zahrnuje v sobě zdravý životní styl (výživa, alkohol, kouření pohyb, atd.) a odstranění škodlivých látek (karcinogenů) z prostředí. Sekundární prevence zahrnuje screening, kde rizikové skupiny obyvatelstva (podle věku, pohlaví, rodinné anamnézy, profese) podstoupí pravidelné vyšetření (mamogramy prsu, gynekologické vyšetření s cytologií, PSA, okultní krvácení). Sekundární prevence nepředchází vzniku zhoubných nádorů, ale odhaluje přednádorové stavy a ranná stadia zhoubných nemocí. Terciální prevence je pravidelné léčebné sledování (dispenzarizace – viz příloha č.2), která má za úkol zjišťovat komplikace léčebných stavů, lokální recidivy nádoru, relaps nádorového onemocnění (např. celkové metastázy), druhé primární nádory a konečně též hodnotit léčebné výsledky. Prevence je nesrovnatelná co do finančních nákladů s léčbou.

Strach z utrpení a odhalení nemoci, ať jde o nádorové onemocnění či jinou civilizační chorobu, je často důvodem, proč lidé nechodí na pravidelné lékařské prohlídky. To vede bohužel k tomu, že mnohá nádorová onemocnění jsou objevena až v pokročilém stádiu.

1. SOUČASNÝ STAV DANÉ PROBLEMATIKY

1.1. *RADIOTERAPIE OBECNĚ* ⁽⁹⁾

Radioterapie je léčba ionizujícím zářením, cílem radioterapie je aplikace nádorové letální dávky nejen do klinicky makroskopického nádorového objemu, ale i do oblasti s předpokládaným mikroskopickým rozsevem. Většina zhoubných nádorů je citlivější na záření než okolní zdravá tkáň.

Radioterapie je aplikace ionizujícího záření u většiny nádorových chorob a u některých chorob nenádorových.

Radioterapii rozeznáváme:

- 1) Zevní (transkutánní, nebo také teleradioterapie) – zdroj záření je mimo pacienta a ozařuje se z určité vzdálenosti OK (ohnisko x kůže). Transkutánní = přes kůži.
- 2) Brachyradioterapie – zdroj záření je v bezprostřední blízkosti nádoru. Může být zaveden do dutiny k nádoru nebo přímo do nádoru. Brachys = krátký.

Zevní radioterapie se dále dělí podle zdroje na:

A) RTG terapie – ta může být dále rozdělena na:

- Povrchovou – Kontaktní – Používají se zde nízkovoltážní rentgeny o napětí 10 – 100 kV. Léčí se takto povrchové nádory, melanom kůže, spinocelulární a bazocelulární karcinomy apod.
- Hlubková RTG terapie – Zde používáme hlubkové rentgeny o vyšším napětí (200 kV). Díky vyšší energii má jejich záření větší pronikavost do hloubky. Ozařujeme tak i nádory uložené v hloubce. Používá se pro paliativní léčbu.

B) Megavoltážní terapie – Používáme zde vysokoenergetické záření, tedy záření o vysoké energii. Při megavoltážním ozařování používáme:

- Izotopové ozařovače– Patří sem radiokobalt, kde je zdrojem záření gama radioizotop ^{60}Co , a cesium (smíšený zářič β a γ), kde je zdrojem záření radioizotop ^{137}Cs .
- Lineární urychlovače – U nich se urychluje elektron na lineární dráze a po urychlení jsou elektrony vypuštěny z urychlovací trubice jako svazek elektronů nebo jsou směřovány přes brzdný terčik z platiny a vzniká brzdné záření X. Většinou se LU používají při kurativní léčbě.

Brachyradioterapie se dále dělí na:

- A) Povrchovou– muláž
- B) Intrakavitální– Zdroj záření se zavádí do dutiny, například do pochvy, konečníku, bronchu, jícnu, nosohltanu, žlučových cest (pokud se zářič zavádí do průsvitu dutého orgánu, tedy do lumen, například jícnu, může se též tato technika brachyradioterapie označovat jako Intraluminální).
- C) Intersticiální – Zářič se zavádí do tkáně ve formě jehel, tedy tzv. punktůra.

(Brachyradioterapii se nadále věnovat nebudu, jelikož toto téma přesahuje možnosti sdělení samotné práce.)

Historický vývoj ⁽¹⁷⁾

V roce 1895 objevil Conrad Roentgen nový, zatím neznámý druh paprsků, které dostaly název paprsky X. Již krátce poté byly použity k léčbě nádoru a brzy nato byl popsán i první případ vyléčení nádoru pomocí záření (1896). Rovněž gama záření radionuklidu ^{226}Ra , objeveného manželou Curiovými v roce 1898, se velmi záhy uplatnilo v léčbě zhoubných nádorů (1903). Počátky radioterapie se vyznačovaly nedokonalým přístrojovým vybavením, které neumožňovalo vpravit do nádorů dostatečné množství záření. Její léčebné principy se rodily z empirie metodou pokusů a bolestných omylů. Velký kvalitativní skok zaznamenalo zavedení vysokoenergetických kobaltových zářičů do klinické praxe v padesátých letech a nahrazení radia

bezpečnějšími umělými radioizotopy pro brachyradioterapii. V závěru 20. století se vývoj radioterapie velmi urychlil. Její účinnost se dramaticky zlepšila s příchodem lineárních urychlovačů a počítačových plánovacích systémů umožňujících trojrozměrné modelování distribuce dávky záření. Tyto počítačové systémy umožnily využití nových zobrazovacích technik, zejména CT a MR, pro plánování radiační léčby. Technický pokrok také umožnil vznik vysoce specializovaného oboru radioterapie, stereotaktické radiochirurgie a stereotaktické radioterapie. Pronikavě pokročilo poznání biologického účinku záření na úrovni buněčné i molekulární.

Princip radioterapie ⁽¹⁷⁾

Radioterapie využívá k léčbě zejména fotonové (X záření a gama záření) a elektronové záření (zatím stále experimentálně v malém něřítku se používá protonové nebo neutronové záření). Toto ionizující záření při průchodu látkovým prostředím předává svou energii molekulám, které ionizuje a excituje.

Pokud tyto procesy probíhají v citlivých objemech DNA, může dojít k závažnému biologickému poškození buněk. Jde o deterministické účinky záření, kterých může být využito k destrukci zhoubně bující tkáně. Podstatou deterministických účinků záření je letální poškození mnoha buněk, což nastává účinkem léčebného ozáření. Výsledkem jsou časné projevy. Deterministické účinky nastupují až po ozáření jistou – prahovou dávkou záření (nestochastické účinky).

Naproti tomu již jakkoli nízká úroveň ozáření může vést k takovému poškození buněk, které nezabrání jejich dalšímu množení, i když v mutované podobě. Po namnožení velkého množství mutovaných buněk (tj. se značným časovým odstupem) vzniknou projevy stochastických účinků záření, například zhoubné bujení, dědičné následky apod.

Zevní radioterapie (teleradioterapie) ⁽¹⁷⁾

Radionuklid ^{60}Co umožnil revoluci v teleradioterapii (získává se reakcí $^{60}\text{Ni}(n,p)$, energie jeho gama záření je 1,2 MV). Kobaltové ozařovače znamenaly novou éru radioterapie, éru megavoltážní radioterapie. Paprsky s energií $> 1 \text{ MeV}$

(megavoltážní) dosahují nejvyšší dávky záření v měkkých tkáních pod kůží (0,8 – 3,5 cm) v důsledku build up efektu (součet hodnoty primárního záření s hodnotou sekundárního záření, které vzniká dopadem megavoltážních paprsků na kůži a podkoží, tedy ionizací). Kůže přestala být limitujícím faktorem radioterapie a bylo možné dosáhnout vyšší dávky v hloubce uložených nádorech a lepších léčebných výsledků. To znamená, že by kožní reakce úplně vymizely, ale obvykle nepřesahují stupeň erytému či vlhké deskvamace.

Dříve užívané rentgenové ozařovače pracovaly s energií záření ve stovkách keV (standardně kolem 200 keV, ortovoltážní terapie). Nejvyšší dávka se dosahovala na kůži a v následujících tkáňových vrstvách se záření rychle zeslabovalo. Kůže byla rozhodující strukturou limitující dávku do nádoru. Z této doby pocházejí termíny „spálení kůže“ zářením.

Standardními přístroji pro zevní radioterapii jsou v dnešních podmínkách lineární urychlovače. Přístroje jsou schopny produkovat brzdné záření X a elektronové svazky různých energií.

Stereotaktická radiochirurgie (jednorázové ozáření malých ložisek vysokou dávkou v mozku, plicích, a v jiných orgánech) se provádí ve vybraných radioterapeutických centrech. Pro tyto výkony se používá speciálních přístrojů. Jedním je gama nůž.

Stereotaktická radioterapie stejně jako radiochirurgie je metoda, kterou se ozařují malá ložiska v mozku a v jiných částech těla (plíce, játra, prostata) opakovanými vysokými dávkami. Stereotaktická radioterapie a radiochirurgie se provádí pomocí upravených lineárních urychlovačů (systém drobných vykrývacích lamel – mikrokolimátor; nebo použití speciálních kolimátorů zužující svazek záření na několik mm).

Konformní radioterapie – je cílené ozařování nepravidelného objemu ložiska pomocí nepravidelných tvarů ozařovacích polí za využití trojrozměrného plánování na podkladě CT či MR plánovacího vyšetření.

IMRT technika – ozařování modulovanou intenzitou svazku záření – je vysoce cílené konformní ozařování kolem nepravidelného ložiska i v konkávním tvaru.

V průběhu vlastního ozáření (frakce) je dynamicky či staticky upravován tvar vstupního pole, event. i energie záření.

Plánování zevní radioterapie ⁽¹⁷⁾

Indikace radioterapie u onkologického pacienta by měla být rozhodnuta v multidisciplinárním onkologickém týmu před zahájením léčby a potvrzena erudovaným radioterapeutem či společnou rozvahou radioterapeutického týmu. Radioterapeut nejprve určí cílový objem pro ozáření. Ten se skládá z makroskopického tumoru, oblastí předpokládaného mikroskopického rozsevu a lemu kompenzujícího drobné nepřesnosti zaměření ozařovacích polí a pohyb orgánů. Dalším krokem je použití speciálního rentgenového přístroje zvaného simulátor. Tento přístroj simuluje svým diagnostickým svazkem geometrii terapeutického svazku záření. Na simulátoru se zhruba zaměří cílový objem a zhotoví se fixační pomůcky, například umělohmotná maska při ozařování hlavy a krku. Následuje provedení plánovacích CT řezů celou oblastí zájmu. Do jednotlivých řezů zakreslí radioterapeut cílový objem a vyznačí normální struktury, jejichž ozáření je třeba se vyvarovat.

Pomocí plánovacího počítače zhotoví fyzik ve spolupráci s lékařem ozařovací izodózní plán. Určí se velikost a počet ozařovacích polí (celkem 1-6, obvykle 3-4), úprava tvaru jednotlivých ozařovacích polí pomocí vykrývacích bloků, úhel ramene ozařovacího přístroje, prostorová distribuce záření a ozařovací časy.

Následuje definitivní simulace jednotlivých polí, kdy se provádí kontrola, zda svazky záření budou opravdu směřovat tam, kam mají. Teprve pak proběhne ozáření na ozařovači. Při tom se provádí verifikace ozařovaných polí expozicí na speciální film, eventuálně pomocí přenosu na obrazovku portálním snímkováním tzv. portálu (portal imaging či portal vision)

1. 2. OBECNĚ K NÁDORŮM ⁽⁹⁾

Nádor – je nekontrolovatelné bujení buněk vlastního těla, které rostou bez ohledu na své okolí a bez ohledu na celý organismus. Tento růst nádorů je permanentní, agresivní a nereaguje na žádnou zpětnou vazbu organismu k zastavení jeho růstu. Růst nádoru je

zpočátku expanzivní, většinou u benigních nádorů – odtlačuje okolí (může růst ohraničeně), maligní nádor později roste do okolí, proniká do něj a infiltruje ho. To je tzv. infiltrativní růst. Dále se nádor může šířit lymfatickou či krevní cestou a vznikají tzv. metastázy.

Nádor narušuje každou tkáň, třeba i kost. Obecně rozeznáváme nádory benigní = nezhoubné (bene = dobře) a maligní = zhoubné (male = špatně). Existují i plynulé přechody mezi nádory a tyto a nádory se poté označují jako semimaligní nebo jako nádory nejisté biologické povahy a chování.

Některé názvosloví nádorů ⁽¹³⁾ – podle toho z jaké tkáně nádory vyrůstají je obecně dělíme na:

- mezenchymální
- epiteliální
- z nervové tkáně
- z pigmentotvorné tkáně
- smíšené nádory
- teratom
- chorionepiteliom

nádory mezenchymální-nádory z pojiva, svaloviny a cév a z tkání krvevorných orgánů (kostní dřev a lymfatická tkáň). Označují se přidáním běžné koncovky – om k názvu tkáň.

A) benigní mezenchymální nádory – fibrom, lipom, chondrom, osteom, myom, angiom (hemangiom, lymfangiom)

B) maligní mezenchymální nádory-se nazývají sarkomy; jsou všeobecně velmi zhoubné, metastazují rychle krevní cestou.

C) nádory z krvevorné tkáň-hemoblastomy, hemoblastózy= leukémie (akutní, chronické), lymfosarkom, maligní lymfogranulom (Hodgkinova choroba), myelom...

nádory epiteliální-vyrůstají z výstelkových tkání, tedy z povrchového nebo žláзовého epitelu.

A) benigní epiteliální nádory-veruka (bradavice), papilom, adenom, cystický adenom

B) maligní epiteliální nádory-karcinomy (nejrozšířenější nádory vůbec)-adenokarcinom, papilokarcinom

nádory z nervové tkáně – gliomy, glioblastomy, neurinomy, neurofibromy, enuroblastomy, meningeomy

nádory z pigmentotvorné tkáně – benigní varianta se nazývá névus (mateřské znaménko), i ten se však může maligně zvrhnout a vzniká melanoblastom (jeden z nejzhoubnějších nádorů, postihuje mladé lidi)

smíšené nádory – složené ze dvou či více tkání, jež lze odvodit z tkání místa vzniku-fibrolipom, fibroadenom, karcinosarkom...

teratom – nádor vyrůstající ze zárodečných tkání nebo se vytváří na podkladě vývojové úchyvky; může obsahovat zcela neuspořádaně základy nejrůznějších tkání těla

chorionepiteliom – jediný nádor, který nevychází z tkání vlastního těla, nýbrž z placenty. Vyskytuje se u žen po proběhlém těhotenství a je velmi zhoubný, rychle metastazuje.

Šíření nádoru – Nádory se mohou šířit několika cestami ⁽⁹⁾:

- 1) Přímé prorůstání do okolí – Nádory jsou velice agresivní a mohou přímo prorůst do jakékoliv tkáně, třeba i do kosti.
- 2) Šíření lymfatickou cestou – Touto cestou se nádor šíří jako tzv. lymfatická metastáza. Nádorová buňka je zachycena lymfatickou uzlinou v určité oblasti, tzv. regionální lymfatickou uzlinou (například nadklíčkovou), zde se rozmnožuje, zvětšuje a může prorůst i pouzdrem uzliny do okolí a může též

srůstat i s druhou postiženou uzlinou. Pokud je uzlina metastaticky infiltrovaná označujeme ji N1b. Nenahmatáme-li žádnou zvětšenou uzlinu (není pozitivní uzlina) označujeme ji N0. Nahmatáme-li uzlinu měkkou, zvětšenou ale nepovažujeme ji za metastaticky infiltrovanou, označujeme ji jako N1a. Pokud je soubor nepohyblivých uzlin, které navzájem srůstají v tzv. paket uzlin a prorůstají i do okolních tkání, označujeme ji N2. Například metastáze kořene jazyka, která metastazuje až do nadklíčkových uzlin nese označení N3.

- 3) Šíření krevní cestou – Krevní cestou se nádor šíří do celého těla a nádorové buňky se mohou usadit v jednotlivých vzdálených orgánech. Nádorová buňka je zachycena ve vzdáleném orgánu a tam roste jako druhotný nádor – metastáza.

Nejčastěji metastazují nádory jater, plic, kostí, mozku, ale i jiné orgány jako kůže a nadledviny. Zdrojem pro vzdálené metastázy může být jednak primární tumor, ale také metastázy v uzlinách.

M0 = vzdálené metastázy nebyly prokázány (nejsou).

M1 = jsou přítomné vzdálené metastázy



M1 PULM = vzdálené metastázy v plicích

M1 OSS = vzdálené metastázy v kostech

M1 HEP = vzdálené metastázy v játrech

M1 CER = vzdálené metastázy v mozku

Neexistují žádné označení M2 nebo M3. Rozšíření nádoru (rozsev metastáz) do celého těla se označuje též jako M1 a jedná se o tzv. Generalizaci tumoru.

- 4) Implantační metastazování – Příkladem tohoto šíření je likvórová cesta. Mozek a mícha jsou uzavřeny v mozkomíšních obalech a chráněny likvórem = mokem. Například meduloblastom, typický nádor zadní jamy lební se šíří likvórovou cestou do jednotlivých částí míchy podle toho, kde se nádorová buňka usadí.

Dalším příkladem tohoto šíření je šíření po pleuře (pohrudnici). Pohrudnice

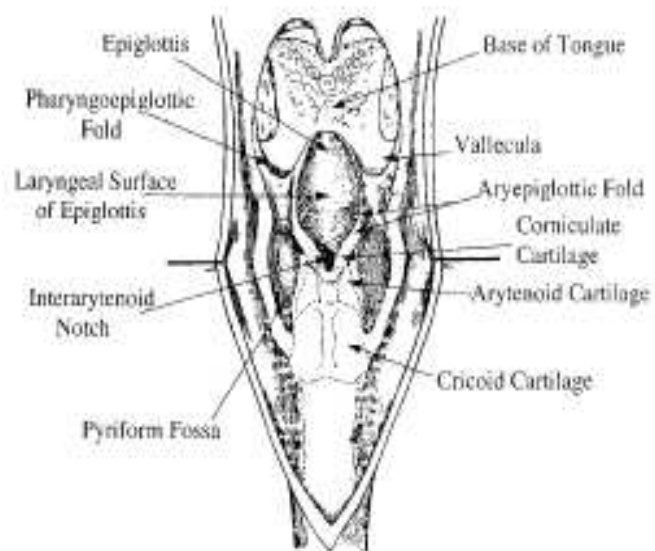
obaluje jak plíce, tak i celou hrudní dutinu. Metastázy se tak mohou vytvořit kdekoliv na pohrudnici a po ní se libovolně přenášet, tedy infiltrovat další její části. Někdy se popisuje jako příklad tohoto šíření přenesení nádorových buněk při operaci chirurgickým nožem do oblasti jizvy.

1. 3. POZNÁMKA K ANATOMII ⁽²⁾

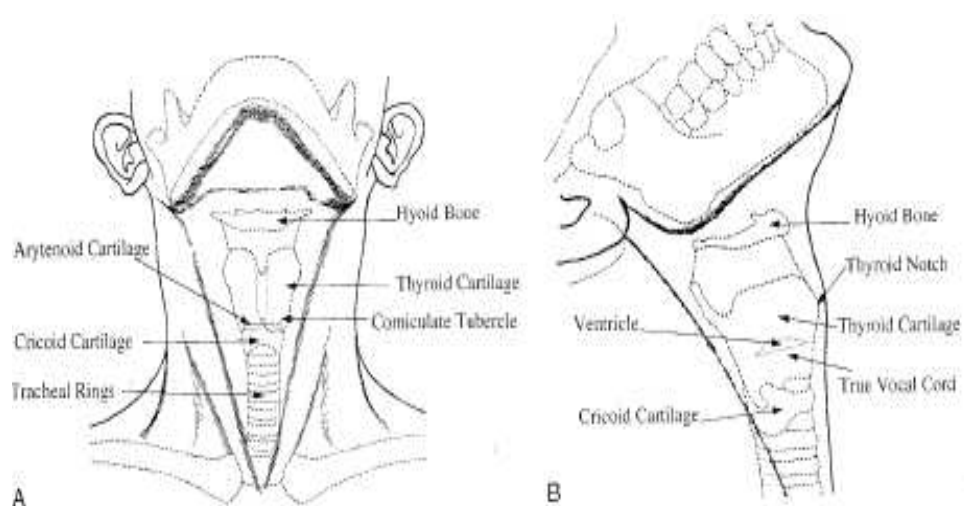
Hrtan, larynx je nepárový, dutý orgán. Slouží k dýchání (respiraci) a tvorbě zvuků, (fonaci). Kraniální část má tvar trojboké pyramidy, kaudálně pak tvar válce. Je uložen v přední krajině krční tak, že se vyklenuje u muže ve střední čáře v prominentia laryngea. Jeho přední plocha je kryta kaudálními svaly jazyčky s oběma listy infrahyodní fascie, na boční stěny se přikládají laloky štítné žlázy, za hrtanem je pars laryngea hltanu a po jeho stranách a. carotis communis. Kraniálně je uložen jazyk a jazyčka, kaudálně pak pokračuje hrtan plynule v průdušnici.

Skelet hrtanu tvoří chrupavky (párové a nepárové). Tyto chrupavky jsou navzájem spojeny klouby a vazy hrtanu.

Obrázek 1.) Struktury Laryngu, pohled zezadu ⁽¹⁾:



Obrázek 2.) Přehled chrupavek ⁽¹⁾: A) anteriorně B) laterálně



Anatomické lokality a sublokality ⁽¹¹⁾

C) Supraglottis

Epiglottis (včetně hraniční zóny)

- a) suprahyoidální epiglottis (včetně volného okraje epiglottis, linguálního a laryngeálního povrchu)
- b) plica aryepiglottica, pohled z laryngu)
- c) oblast arytenoidní

Supraglottis (bez epilaryngu)

- d) infrahyoidální epiglottis
- e) ventrikulární řasy (nepravé vazy hlasové)
- f) sinus Morgagni

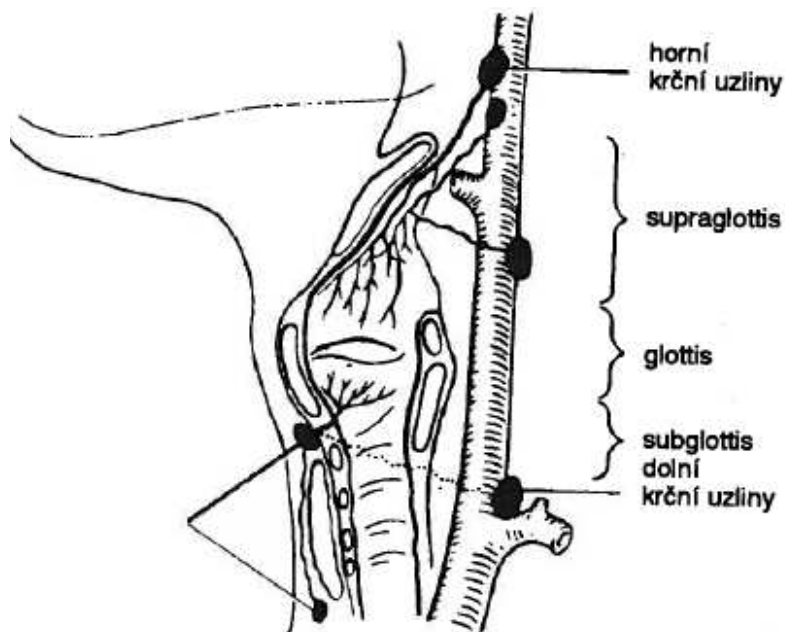
D) Glottis

- a) vazy hlasové
- b) přední komisura
- c) zadní komisura

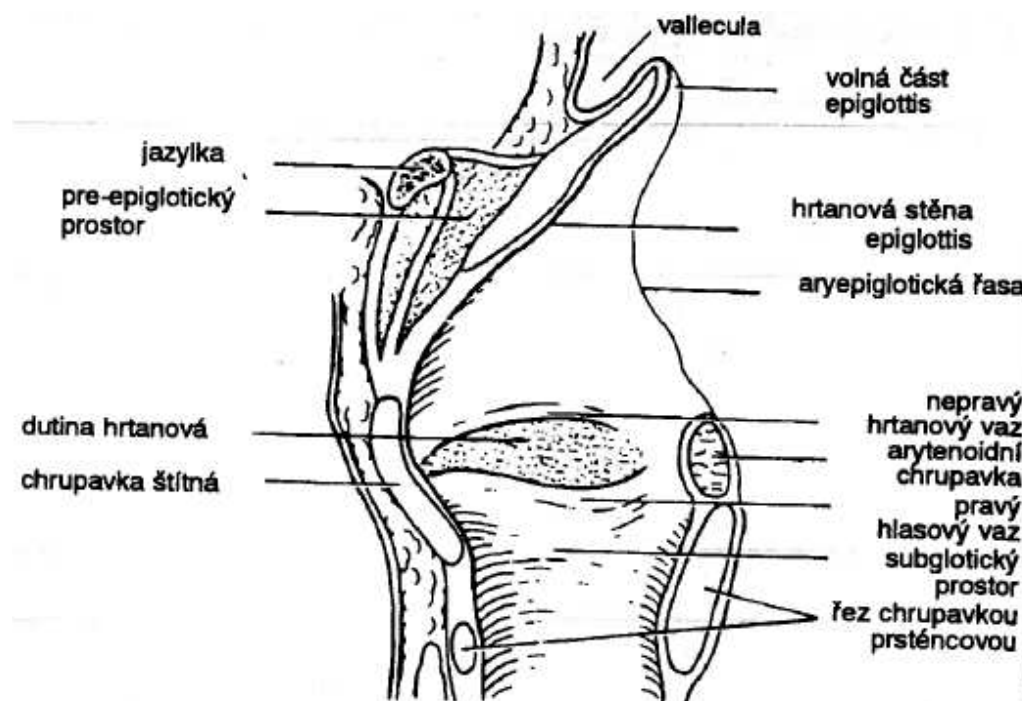
E) Subglottis

F) Regionální mízní uzliny

Obrázek 3.) Lymfatická drenáž laryngu ⁽³⁾



Obrázek 4.) Laterální pohled na larynx ⁽³⁾



1. 4. FUNKCE HRTANU⁽²⁾

Hrtan, jakožto orgán na začátku dolních cest dýchacích vykonává řadu funkcí při dějích spojených s dýcháním.

Tvorba hlasu se děje pomocí glottis, jejíž okraje, podložené hlasovými vazy, se pohyby hrtanových svalů (pohyby chrupavek) napínají a vzájemně sbližují nebo oddalují. Napjaté hlasové vazy při úzké štěrbině se proudem vzduchu při výdechu rozechvívají mechanismem retné píšťaly, a vzniknuvší tón (jehož výška – teda kmitočet – závisí na délce, napětí a tloušťce plicae vocales, a jehož intenzita – tedy amplituda kmitů – závisí na síle vzdušného proudu), sám o sobě slabý a řezavý, je resonancí v dutinách nad hrtanem (hltan, ústní a nosní dutina, vedlejší dutiny nosní) formován do barvy lidského hlasu.

Vznik řeči – jejich samohlásek a souhlásek probíhá v dutině ústní a v hltanu. Samohlásky vznikají resonancí, kdy každé z nich odpovídá určitý tvar dutiny ústní podle polohy jazyka a postavení rtů. Souhlásky vznikají (za současné funkce zvuku z hrtanu) při průchodu vzduchu zúženými místy: mezi zuby (s, z, t), při určitém postavení jazyka vůči patru (l, r), nárazem vzduchu mezi rty (b, p, v), náhlým otevřením závěru mezi hřbetem jazyka a měkkým patrem (k), nárazem vzduchu na uzavřené rty a únikem vzduchu kolem uvolněného měkkého patra do dutiny nosní (m), nebo nárazem vzduchu na přední část jazyka přitisknutého k patru a obdobným únikem vzduchu kolem měkkého patra do nosní dutiny (n).

Dýchání je spojeno s otvíráním rima glottidis, která je při fonaci sevřená v pars intermembranacea i intercartilaginea, při klidném dýchání a šepotu je uzavřená v pars intermembranacea a mírně (do úzkého trojúhelníku) otevřená v pars intercartilaginea; při středně intenzivním dýchání se štěrbina otvírá doširoka a má trapézovitý tvar pro pootočení hlasivkových chrupavek zevně.

Kašel odstraňuje hlen nahromaděný v dolních cestách dýchacích, nebo vzniknuvší cizí těleso. Jde o krátký uzávěr rima glottidis (po hlubokém vdechu) s následným prudkým nárazovým výdechem. Rima glottidis se reflektoricky uzavře i při vniknutí chemické škodliviny, vody nebo cizího tělesa. Při nárazovém výdechu mají velký podíl břišní svaly působením břišního lisu.

Účast při polykání – v průběhu polknutí se sklápí epiglottis blíže na aditus laryngis. Toto přiblížení je způsobeno jednak zdvižením jazyky a s ní i hrtanu pomocí suprahyoideálních svalů a m. thyrohyoideus, čímž se zdvihá aditus laryngis proti epiglottis, jednak kaudálním sestupem kořene jazyka a jeho tlakem na epiglottis.

1. 5. EPIDEMIOLOGIE RAKOVINY HRTANU^(1, 3, 15, 19)

Nádory hrtanu se vyskytují ve srovnání s nádory plic, prsu, prostaty a tlustého střeva méně často. Nižší četnost je však přesto jejich významem neřadí na okraj zájmu onkologie. Naopak, vzhledem k možným následkům léčby (ztráta hlasu), patří tato oblast onkologie mezi ostře sledované. Obecně se pětileté přežití pacientů se spinocelulárním karcinomem hrtanu udává kolem 70%. Ačkoliv se tento údaj během posledních let nějak dramaticky nezměnil, léčebná strategie doznala významných změn. Výsledkem je výrazně vyšší procento přežívajících pacientů s hrtanem.

Nádory oblasti hlavy a krku představují v zemích Evropské unie u mužů čtvrté nejčastější nádory. Výskyt je charakterizován stoupajícím množstvím od severu směrem ke Středozevnímu moři. Nejnížší hodnoty jsou ve Švédsku a Anglii (9-10 na 100.000 obyvatel). Nejvyšší výskyt byl zaznamenán ve Francii, kde jsou nádory oblasti hlavy a krku stejně časté jako nádory plic (přibližně 50 na 100.000 obyvatel). Výskyt nádorů oblasti hlavy a krku u žen je výrazně nižší než u mužů (3,1 na 100.000 obyvatel). Také geografické rozložení je rozdílné, vyšší hodnoty výskytu jsou ve Francii, Švýcarsku, Skotsku a Dánsku, nízké ve Španělsku, Itálii, Finsku a některých zemích východní Evropy (2 na 100.000 a méně). Na jižní Moravě byl v roce 1997 zaznamenán výskyt nádorů oblasti hlavy a krku v hodnotách 2,6% pro muže a 0,7% pro ženy. Výskyt nových nádorů oblasti hlavy a krku se na světě uvádí 363.000 ročně, počet úmrtí v důsledku těchto nádorů je 200.000 za rok.

Nádory hrtanu představují asi 20 – 25% všech nádorů v oblasti hlavy a krku. Karcinomy glottické se vyskytují v 60 až 65%, supraglottické v 30 – 35% a nejméně časté jsou subglottické, asi 5%.

V jednotlivých zeměpisných regionech se nádory hrtanu vyskytují v různé četnosti. Bez ohledu na danou oblast však typickým pacientem zůstává muž – kuřák,

středního nebo staršího věku, s různým stupněm abúzu alkoholu. U ostatních se nádory hrtanu vyskytují zřídka. V České republice se uvádí incidence nádorů hrtanu 4 na 100.000 obyvatel s převahou postižení mužů cca 5:1.

Z etiologických faktorů hraje roli ve vzniku nádorů hrtanu nesprávné a nadměrné užívání hlasu s chronickou laryngitidou, alimentární zvyky i chronický gastroezofageální reflux.

Etiopatogeneticky se nepochybně uplatňují karcinogenní dehtové látky, obsažené v tabákovém kouři. V některých státech byla prokázána souvislost mezi přibývajícím kuřákem a přírůstkem rakoviny hrtanu. Na sliznici hrtanu se vyskytují epiteliální dysplastické změny, které se jeví nejčastěji na hlasivkách jako leukoplakie či pachydermie, dále také keratozy a papilomy hrtanu. Jejich biologické chování je variabilní v tom, že zůstávají zcela stacionární nebo naopak zvýrazňováním hyperkeratózy jeví progresivní změny, které upozorňují na možný přechod v karcinom. Na druhé straně ovšem karcinomové bujení vzniká na sliznici bez předchozích změn.

Mezi etiopatologické faktory patří i řada průmyslových a chemických škodlivin jako nitrozaminy, dřevný prach, prach při zpracování textilu a kůže, azbest, sloučeniny chromu a niklu. K dalším faktorům řadíme používání koncentrovaných alkoholických nápojů, nedostatek vitamínu A, E, C a také genetické faktory a imunodeficiencie. Uvažuje se též o podílu virů herpes simplex a zejména papilomaviru.

1.6. LÉČEBNÉ MOŽNOSTI KARCINOMU HRTANU

Neléčený karcinom hrtanu vede ke smrti pacienta v průměru po 12 měsících⁽³⁾. Nejčastější příčinou je udušení, krvácení, metastázy, infekce nebo kachexie. Při léčbě se uplatňují chirurgie, radioterapie a chemoterapie. Chirurgická léčba a radioterapie jsou často užívány v kombinaci. Chemoterapie je užívána výhradně v kombinaci s radioterapií a uplatňuje se v rámci záchovných protokolů nebo u inoperabilních nálezů.

O volbě léčebné modality spolurozhoduje stadium a vlastnosti onemocnění, zdravotní stav pacienta a v neposlední řadě přání pacienta. V rozhodování o typu léčby začínají stále větší roli hrát i prognostické biologické markery.

Léčba laryngeálních karcinomů se vyznačuje velmi uspokojivým procentem přežití. Nejvyšší procento přežívání mají nemocní s drobnými nádory glottis, neboť pět let přežívá téměř 90% léčených. Léčba pokročilejších stavů dává 50 až 60% pětiletého přežití. Supraglottické karcinomy bez uzlinových metastáz mají šanci na pětileté přežití až v 60%, při postižení uzlin efekty klesají až na 30 až 50% ⁽³⁾.

2. CÍL PRÁCE A HYPOTÉZA

2.1. CÍL PRÁCE

Zhodnocení taktiky léčby rakoviny hrtanu na předních radioterapeutických pracovištích ČR, ve srovnání se zahraničními studii.

2.2. HYPOTÉZA

Léčba zářením na radioterapeutických (radiačně onkologických) pracovištích se provádí, pokud jsou vybaveny vysokoenergetickým zdrojem záření. Ne všude se však provádí na špičkové úrovni zejména v kombinaci s chemoterapií (podle stádia onemocnění), jak je doporučováno v mezinárodních studiích.

3. METODIKA

3.1. ZPRACOVÁNÍ LITERÁRNÍCH ÚDAJŮ

První část práce spočívala ve shromažďování teoretických informací, zejména z odborné literatury a internetových stránek.

3.2. CHARAKTERISTIKA VÝZKUMNÉHO SOUBORU

Sběr dat vyžádáním protokolů o průběhu radioterapeutické léčby na radioonkologických (radioterapeutických) pracovištích v České republice či osobní návštěvou těchto pracovišť.

Pracoviště: Praha: Motol, ÚRO, FNKV
Brno: MOÚ, FN sv. Anny
Hradec Králové, Jihlava, Ostrava, Č.Budějovice, Plzeň,
Pardubice, Ústí n/L

Z již už výše uvedených pracovišť tato práce obsahuje léčebné protokoly těchto: ÚRO (Ústav Radiační Onkologie), FNKV (Fakultní nemocnice Královské Vinohrady), FN sv. Anny, Masarykova nemocnice Ústí n. L., FN Ostrava

Pozn.:

MOÚ (Masarykův onkologický ústav) – Léčebný protokol z tohoto pracoviště jsem získala pouze prostřednictvím internetového zdroje ⁽¹⁶⁾, jelikož pan prim. Doc. MUDr. Pavel Šlampa, CSc. si nepřál protokol uveřejnit. Cituji: „V žádném případě protokol nemíním rozeslat komukoliv – okamžitě by byl použit v celé republice.“

Proto se domnívám, že uvedené informace z onoho protokolu nemohou být zcela objektivní.

Nemocnice České Budějovice a Jihlava rutinně používají doporučení MOÚ v Brně.

Z ostatních pracovišť nebyly údaje poskytnuty ani na opakovanou žádost (Hradec Králové, Plzeň, Pardubice, Motol).

Klíčovým momentem v onkologii je rozhodnutí (decision making) jak budeme léčit. Toto rozhodnutí má dva stupně:

- a) strategické rozhodnutí
- b) taktika léčby

ad a) Strategie musí odpovídat na otázky :

aa) Zda budeme léčit

- kurativně - kurativní léčba znamená optimální přístup s cílem vyléčit pacienta – zlikvidovat nádor. Na prvním místě je nádor a na druhém místě je pacient. Samozřejmě se snažíme o co nejmenší vedlejší nežádoucí účinky léčby
- paliativně – paliativní léčba znamená úlevu od potíží (bolesti), zabránění patologickým zlomeninám, zlepšení průchodnosti zažívacího traktu, dýchacích cest, močových cest, zkrátka zlepšení zdravotního stavu pacienta, kdy nepředpokládáme jeho vyléčení. Zde na rozdíl od radikální (kurativní) léčby na prvním místě stojí pacient a jeho komfort a pak teprve nádor.
- symptomaticky – pokud mluvíme o symptomatické léčbě jde především o léčbu plevovou, kde se pacientovi snažíme ulevit od stávajících obtíží.
- nebo vůbec ne (tzv. WW = Watch full Waiting nebo Wait and Watch - to znamená pečlivé sledování pacientů např. u Ca. prostaty u starých mužů v pokročilém stádiu) – léčba žádná (jen medikamentózní) u velmi pokročilých stavů nebo symptomatická léčba.

ab) Jak budeme léčit

Jen chirurgicky, jen radioterapie, jen chemoterapie, nebo bioterapie, či kombinací výše uvedených modalit.

Pozn.: Dnes už se u mírně pokročilých nádorů používá kombinace léčebných způsobů. Málo kdy stačí monoterapie.

Strategické rozhodování vychází: z kompletní diagnostiky (TNM) a z gradingu, z povinných vyšetření podle druhu nádoru a samozřejmě ze souhlasu pacienta.

- Kdo rozhoduje o strategii:
- Tým odborníků
 - Léčebné protokoly

- Pacient (informovaný souhlas)

Není prakticky možné, aby k množství onkologicky nemocných pacientů neustále zasedal tým špičkových onkologů. A proto dobře sepsaný protokol nahradí více než z 90% rozhodování týmu.

Protokol musí obsahovat: čeho se týká, na základě čeho byl vystaven (inovace stávajícího protokolu nebo převzetí jiného, event. jeho doplnění), datum vystavení, kdo jej vystavil, pracoviště, kontaktní spojení na odpovídajícího autora a event. datum do kdy protokol platí.

Výsledek strategie je základem pro stanovení taktiky.

Pro stanovení taktiky je důležitá strategie rozhodnutí a stanovení cílového objemu, protože musíme ctít princip radioterapie – dodání dostatečné dávky záření (radiobiologický účinek) do cílového objemu s maximálním šetřením okolní zdravé tkáně a kritických orgánů.

3.3.POROVNÁNÍ JEDNOTLIVÝCH DAT

Získala jsem léčebné protokoly léčby rakoviny hrtanu z některých předních pracovišť v ČR, buď písemnou formou či osobní návštěvou a pokusila jsem se je srovnat s nejmodernější světovou literaturou.

4. VLASTNÍ PRÁCE

4.1. *NÁDORY HRTANU* ^(6, 15)

Prekancerozy hrtanu

Rakovina hrtanu se nezhádka vyvíjí na podkladu chronických změn sliznice hrtanu, z nichž některé jsou poznamenány schopností malignizovat. Tyto slizniční změny hrtanu mají pestrý morfologický i klinický obraz, s určitou patologickou dominantou. V poslední době se užívá pro slizniční procesy hrtanu označení dysplazie. Tento stav je charakterizován z hlediska morfologického jako změny velikosti, tvaru a orientace buněk.

Při hodnocení významu chronických slizničních změn hrtanu je nutno vycházet ze skutečnosti, že mezi jednotlivými klinickými formami, jako je papilom, polyp, fibrom, leukoplakie, pachydermie a podobně, mohou být plynulé přechody. Avšak všem těmto patologickým změnám sliznice je společný hlavní morfologický substrát, jež tvoří hyperplastický epitel, ze kterého může za určitých okolností vzniknout rakovina.

Do této skupiny dysplazií řadíme i intrepitální karcinom in situ. Recidivující dysplastické změny na sliznici hrtanu jsou disponujícím momentem pro vývoj rakoviny.

Terapie : U všech slizničních dysplasií je zásadně chirurgická. Zvláště je tomu v případech kanserisace, neboť rakovina, která se dlouhodobě vyvíjí na podkladě dysplasie, je radioresistentní. Drobné změny odstraňujeme v přímé laryngoskopii, rozsáhlejší pak řešíme rozšířenou chordektomií s plastickou úpravou pro zlepšení fonační funkce.

Nádory benigní

Benigní nádory hrtanu tvoří skupinu patologických a histologických změn, které vytvářejí variabilní klinické obrazy v různých anatomických strukturách hrtanu. Společným znakem těchto změn je skutečnost, že v morfologickém obrazu postrádají jakékoliv známky malignity. Podle histologické skladby vycházejí benigní nádory ze všech tkání, převážně z epitelu nebo pojiva. Nejčastěji nacházíme papilomy, fibromy, chondromy, myomy, cylindromy a jiné vzácné formy.

Druhou skupinu tvoří tzv. nepravé nádory (pseudotumory). Sem řadíme různé změny, které se vyskytují na sliznici hrtanu vlivem různých škodlivin (tabákový kouř, prach, různé chemikálie).

V klinickém obraze se nám projeví jako zánětlivé polypy, organizované hematomy, hlasové uzlíky, které vznikají při špatné fonační technice. Z dalších útvarů se mohou vyskytovat laryngeální cysty, nebo tzv. laryngokély, vzácně se objevuje amyloid hrtanu, nebo intralaryngeální struma.

Příznaky: Protože nejčastěji benigní nádory postihují oblast hlasivek, bývá prvním příznakem chrapot, dráždivý kašel, někdy provázený krvavou expektorací. U větších nádorů (chondrom) se může objevit i dušnost.

Vyšetření: Diagnózu lze stanovit především nepřímou a přímou laryngoskopií. K přesné informaci poslouží především použití direktoskopického vyšetření se zvětšovacím objemem, což umožňuje přesné i cílené odebrání vzorku k nezbytné biopsii, která vyloučí maligní proces. Tento postup doplňujeme laboratorními zkouškami.

Léčba: Léčba je převážně chirurgická. Drobné útvary odstraňujeme v přímé laryngoskopii s optikou v celkové anestézii. Rozsáhlejší útvary řešíme laryngotomií. U papilomu byla použita řada léčebných postupů chirurgických i jiných, jako je kryoterapie, hormonální léčba se střídavými úspěchy. Jsou zaznamenávány i úspěšně vyléčené papilomy Bleomycinem. U těchto nádorů je kontraindikovaná léčba zářením pro možnost kancerizace jak u dětí, tak i u dospělých nemocných.

Prognóza: Přestože jde o histologicky benigní útvary, je nutno každé onemocnění pečlivě analyzovat a vyléčit. Zvláště je nutno věnovat pozornost recidivám

a onemocnění, které vždy znamená zvýšenou biologickou aktivitu. Řada těchto benigních útvarů se řadí mezi tzv. prekancerózy.

Nádory maligní

Nejčastějším zhoubným onemocněním hrtanu je rakovina typu epidermoidního karcinomu.

Z hlediska anatomické lokalizace se nádory hrtanu dělí na tři oblasti:

1. Oblast glotická, zaujímá nádory hlasivek
2. Oblast supraglotická, je rozsáhlá a postihuje nadhlasivkové struktury hrtanu. K této oblasti patří i nádory vestibulární řasy, ventriculus laryngis, infrahyoidní část epiglottis, ale také nádory recessus piriformis a postkrikoidní krajiny.
3. Oblast subglotická, nádor se šíří v krajině podhlasivkové (prostor pod pravými hlasivkami)

Uvedené dělení má své opodstatnění, neboť rakovina hrtanu jednotlivých anatomických oblastí má svou specifickou symptomatologii, ale odlišuje se také biologickými vlastnostmi.

Patologie

Histologicky v 95% případů se jedná o spinocelulární karcinom, různého stupně diferenciaci, dále se může objevit i karcinom z předchozího epitelu, jiné druhy jsou zcela vzácné. Z oblasti hrtanu je nejvíce postižena oblast vazů hlasivkových, dále oblast supraglotická a nejméně oblast subglotická.

Nádor vytváří papilomatozní útvary, plaky a ulkusy, v pozdějších stádiích se šíří do okolí – chrupavek, svalu a způsobují nepohyblivost hrtanu. Lymfatickými cestami se šíří do krčních uzlin, platí to zejména pro formu supraglotickou a subglotickou, glotické

nádory se metastazují zřídka. U supraglotické formy bývá častá kombinace s rakovinou plic, která bývá těžko odlišitelná od plicních metastáz.

Příznaky

Příznaky jsou dány především lokalizací primárního ložiska. Typickým, a to klinicky časovým příznakem u glotických karcinomů je chrapot. Proto při každém chrapotu trvajícím déle než tři týdny je nutné ORL vyšetření. Chrapot bývá však také u benigních onemocnění hrtanu. U supraglotických karcinomů se chrapot objevuje již jako příznak pozdní, vedle bolesti v krku, dysfagie, dyspnoe, případně i metastaticky zvětšených uzlin v kraniálních oblastech krku. V tomto směru je klinicky i prognosticky závažné, že u karcinomu glotického vznikají metastázy v regionálních uzlinách vzácně a pozdě.

Postupuje-li při zanedbání časně diagnózy karcinom hlasivek do subglotického prostoru, objeví se metastázy v dolních krčních uzlinách. U supraglotických karcinomů se také mnohdy objevují bolesti vystřelující do ucha, zvláště pokročilejší, bývají často provázeny stridorem.

Pozdější stadia způsobují polykací obtíže, dušnost, kašel a krvácení.

Vyšetření :

a) Obligátní

- ORL vyšetření s odběrem na histologii
- hematologické a biochemické vyšetření (včetně clearance kreatinu)
- rtg plic
- sono krku a jater
- CT vyšetření krku dle lokalizace tumoru
- anamnéza

b) Fakultativní

- scinti skeletu
- radioizotopová renografie
- neurologie

4.2. *TNM KLASIFIKACE PRO KARCINOM HRTANU*⁽¹¹⁾

Vývoj regionální metastázy karcinomu hrtanu podléhá určité zákonitosti, která je odvislá především od lokalizace primárního nádoru, jeho rozsahu a částečně také na histologické skladbě. Nádory nediferencovaného typu rostou rychleji a záhy metastazují. K tomu ještě přistupuje řada vnějších činitelů, které mohou vývoj metastáz ovlivnit, zvláště je to celkový stav nemocného, dispozice a podobně.

V oblasti anatomických struktur hrtanu vnikají metastázy do regionálních uzlin u nádorů a hlasivek vzácněji, zatímco při postižení nadhlasivkové oblasti, zvláště podél vchodu do hrtanu, postižení epiglottis a sinu piriformního se metastázy vyskytují poměrně často. Toto zjištění potvrzuje i skutečnost, že většina nemocných s nádorem na hlasivkách se trvale vyléčí.

Palpace uzlin krčních přináší některé informace o jejich charakteru. Zánětlivé uzliny bývají měkčí, jsou citlivé a zpravidla mizí po antibiotické léčbě, kdežto nádorové adenopatie jsou tuhé konzistence, mnohdy omezené pohyblivosti, nebo jsou dokonce fixované k okolním tkáním.

Zadání práce se týká zhoubného nádoru hrtanu, který se dělí podle TNM klasifikace (T – nádor, N - regionální mízní uzliny, M – vzdálené metastázy) na:

Supraglotický (nad hlasivkami)

Glottický (omezen na hlasivky)

Subglottický (pod hlasivkami)

Budeme se zabývat pouze nádory glottis (hlasivek)

Tuto klasifikaci lze použít pouze pro karcinomy. Diagnóza musí být histologicky ověřena. Z tohoto hlediska hodnotíme především lokalizaci nádoru, rozsah a přítomnost regionálních nebo vzdálených metastáz.

T kategorie – klinické vyšetření, laryngoskopie, zobrazovací vyšetření

N kategorie – klinické vyšetření, vyšetření zobrazovací

M kategorie – klinické vyšetření, vyšetření zobrazovací

Anatomické lokality a sublokality:

G) Supraglotis

Epiglottis (včetně hraniční zóny)

g) suprahypoidální epiglottis (včetně volného okraje epiglottis, lingálního a laryngeálního povrchu)

h) plica aryepiglottica, pohled z laryngu)

i) oblast arytenoidní

Supraglottis (bez epilaryngu)

j) infrahypoidální epiglottis

k) ventrikulární řasy (nepravé vazy hlasové)

l) sinus Morgagni

H) Glottis

d) vazy hlasové

e) přední komisura

f) zadní komisura

I) Subglottis

J) Regionální mízní uzliny

Regionálními mízními uzlinami jsou uzliny krční.

TNM:Klinická klasifikace

T Primární nádor

Tx Primární nádor nelze posoudit

T0 Bez známek primárního nádoru

Tis carcinom in situ

Supraglottis

T1 Nádor je omezen na jednu sublokalizaci supraglottis s normální pohyblivostí hlasivek

T2 Nádor postihuje sliznici více než jedné přilehlé sublokace supraglottis nebo glottis, či oblast mimo supraglottis (např. sliznici kořene jazyka, vlekuly, mediální stěnu piriformního sinu) bez fixace laryngu.

T3 Nádor je omezen na larynx, s fixací hlasivky postihuje jakoukoliv z následujících struktur: Postkrikoidní oblast, preepiglottickou tkáň, spodinu jazyka.

T4 Nádor prorůstá chrupavkou štítnou a nebo se šíří do měkkých tkání krku, štítnice nebo jícnu.

Glottis

T1 Nádor je omezen na jednu nebo obě hlasivky (může postihovat přední nebo zadní komisuru) s jejich normální pohyblivostí

T1a nádor je omezen na jednu hlasivku

T1b nádor postihuje obě hlasivky

T2 Nádor se šíří na supraglottis nebo subglottis a nebo je narušena pohyblivost hlasivek.

T3 Nádor je omezen na larynx s fixací hlasivek.

T4 Nádor prorůstá chrupavkou štítnou a nebo se šíří do jiných tkání mimo larynx, např. do trachey, měkkých tkání krku, štítnice, faryngu.

Subglottis

T1 Nádor je omezen na subglottis.

T2 Nádor se šíří na jednu nebo obě hlasivky s normální nebo narušenou pohyblivostí.

T3 Nádor je omezen na larynx, s fixací hlasivek.

T4 Nádor prorůstá chrupavkou prstencovou nebo štítnou a nebo se šíří do jiných tkání mimo larynx, např. do trachey nebo měkkých tkání krku, štítnice, jícnu.

N – Regionální mízní uzliny

NX regionální mízní uzliny nelze hodnotit

N0 v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy

N1 metastáza v jediné stejnostranné mízní uzlině, 3 cm nebo méně v největším rozměru

N2 metastáza(metastázy) v jediné stejnostranné mízní uzlině větší než 3 cm, ne však více než 6 cm v největším rozměru; nebo vícero v jednostranných mízních uzlinách, z nichž žádná není větší než 6 cm v největším rozměru; nebo v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách, z nichž žádná není větší než 6 cm v největším rozměru.

N2a metastáza v jediné stejnostranné mízní uzlině větší než 3 cm, ne však více než 6 cm v největším rozměru.

N2b metastázy ve vícero stejnostranných mízních uzlinách, žádná není větší než 6 cm v největším rozměru.

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

N3 metastáza (metastázy) v mízní uzlině či uzlinách větší než 6 cm v největším rozměru

Poznámka: Mízní uzliny ve střední čáře se považují za uzliny stejnostranné.

M – Vzdálené metastázy

MX vzdálené metastázy nelze hodnotit

M0 nejsou vzdálené metastázy

M1 vzdálené metastázy

pTNM-Patologická klasifikace

Kategorie pT, pN a pM odpovídají kategoriím T, N, M

pN0

Histologické vyšetření vzorků ze selektivní krční disekce má standardně zahrnovat 6 a více mízních uzlin. Histologická vyšetření vzorků z radikální nebo modifikované radikální krční disekce má standardně zahrnovat 10 a více mízních uzlin.

G – Histopatologický grading

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, N1	M0
Stadium IVA	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	Jakékoliv T	N2	M0
Stadium IVB	Jakékoliv T	N3	M0
Stadium IVC	Jakékoliv T	Jakékoliv N	M1

4. 3. *TERAPIE KARCINOMU HRTANU*

Před započítím jakékoliv léčby rakoviny hrtanu by měly být u postižených zajištěny základní imunologické informace o jeho imunitním stavu.

Terapeutický postup se řídí lokalizací primárního ložiska a klinickým stadiem. Dále také volba léčebného postupu u karcinomu hrtanu je, kromě lokálního účinku, závislá na řadě dalších faktorů, mezi něž patří možnost uchování hlasu, způsobilost k chirurgickému výkonu a předpoklad dobré spolupráce nemocného při dalším sledování.

Léčba rakoviny hrtanu je chirurgická, radioterapeutická, chemoterapeutická nebo imunoterapeutická.

4.3.1. Chirurgická léčba karcinomu hrtanu ^(15, 20)

Cílem chirurgické léčby je odstranit primární nádor a eventuální uzlinové metastázy. Často je limitujícím faktorem velikost a uložení nádoru a nesnadné rekonstrukční výkony. Operabilních je v době diagnózy 20 až 40% nádorů, proto v mnoha případech předchází operaci radioterapie nebo chemoterapie a operace se indikuje až po zmenšení nádoru.

Dalším úkolem chirurga je odstranit uzlinové metastázy selektivní blokovou resekcí krčních uzlin. Výjimečně se může chirurgická léčba uplatnit při progresi onemocnění, s cílem zabránit selhání důležitých funkcí (dýchání, polykání).

Operační přístupy

Stadium I

Supraglottis – dle lokalizace a rozsahu nádoru se provádí epiglotektomie nebo parciální supraglotická horizontální laryngektomie.

Glottis – chordektomie u nemocných s ohraničenou povrchovou T1 lézí. Může se dělat endoskopicky s použitím chirurgického laseru nebo laryngofissurou ze zevního

přístupu s použitím klasické chirurgie a chirurgického laseru. Uskutečnění parciální frontolaterální laryngektomie záleží na anatomickém rozsahu a lokalizaci nádoru.

Subglottis- tady je řešením totální laryngektomie.

Stadium II

Supraglottis – zvolení parciální supraglottické horizontální laryngektomie nebo totální laryngektomie záleží na lokalizaci léze. Po tomto chirurgickém zákroku následuje pooperační ozáření.

Glottis – dle rozsahu a lokalizace nádoru se rozhoduje mezi parciální frontolaterální laryngektomií nebo totální laryngektomií.

Subglottis – řešením je totální laryngektomie a pooperační ozáření. Revize, eventuálně bloková resekce spádového lymfatického systému se provádí při podezření na metastázy.

Stadium III

Supraglottis- provádí se parciální nebo totální laryngektomie dle lokalizace a rozsahu nádoru s následným pooperačním ozářením.

Glottis – dle rozsahu a lokalizace nádoru se rozhodne mezi hemilaryngektomií nebo totální laryngektomií. Důležité je pooperační ozáření.

Subglottis – řešením je totální laryngektomie a pooperační ozáření. Také provádíme revizi, eventuálně blokovanou resekci spádového lymfatického systému při podezření na metastázy.

Stadium IV

Supraglottis – jediné chirurgické řešení je totální laryngektomie a pooperační ozáření.

Glottis – zde provádíme totální laryngektomii spolu s pooperačním ozářením.

Subglottis – řešením je totální laryngektomie, totální thyreoidektomie a pooperační ozáření. Při podezření na metastázy je nutná bloková resekce spádového lymfatického systému. Pooperační histologické vyšetření ke stanovení bezpečných hranic resekce nádoru je rutinní praxí.

4.3.2. Chemoterapie karcinomu hrtanu ^(15, 16)

Karcinom hrtanu řadíme do nádorů ORL oblasti, proto pro ně platí stejná pravidla jako v chemoterapii.

Chemoterapie může být podávána jako první ve formě neoadjuvantní chemoterapie, nebo současně s radioterapií k posílení účinnosti záření, nebo tzv. alternativním způsobem, popř. jako adjuvantní chemoterapie po operaci či ozáření. V samostatném podání slouží chemoterapie k paliativní léčbě pokročilých forem onemocnění.

Citlivost epidermoidních karcinomů k chemoterapii je omezená. Odpověď na monoterapii zřídka přesáhne 30% i u látek považovaných v této indikaci za nejúčinnější. Jsou to : metotrexát, 5-fluorouracil, cisplatina, karboplatina, bleomycin, mitomycin C, dibromdulcitol, hydroxyurea, v menší míře doxorubicin, cyklofosfamid a ifosfamid. Z nových přípravků se zdá účinný paklitaxel a edatrexát. Podávání některého z těchto léků (především metotrexátu nebo cisplatin) v monoterapii považují dodnes někteří autoři za optimální, neboť se lépe toleruje než kombinovaná chemoterapie a rozdíl v celkové době přežití není příliš významný. U metotrexátu se volí střední dávky, protože gramové dávky s leukovorinem nezaručovaly lepší výsledky a byly nákladné. Pro přednost kombinované chemoterapie svědčí řada srovnávacích studií z poslední doby, které ukazují na lepší celkovou odpověď, i když prodloužení doby přežití je nejisté.

Jako adjuvantní chemoterapie po operaci nebo po radioterapii neovlivnila celkové trvání léčebné odpovědi, a proto se dnes nepoužívá. Naproti tomu zavedení neoadjuvantní chemoterapie bylo významným přínosem. Podává se nejčastěji před operací, někdy i před radioterapií. Opět je možná jak monoterapie, tak i kombinovaná chemoterapie. Byly zjištěny dobré zkušenosti také se simultánní chemoterapií podávanou při radioterapii (radiosenzibilizační chemoterapie). Většinou se podává v prvních dnech ozařování. Nejčastěji se volí 5 – fluorouracil nebo hydroxyurea. Někteří autoři doporučují mitomycin C pro jeho účinky na hypoxické buňky.

Chemoterapie se u nádorů ORL oblasti může uplatnit také ve formě regionální chemoterapie. Původní nadšení pro tuto metodu v posledních letech poněkud opadlo,

neboť předpokládaná vyšší účinnost se nepotvrdila (odpověď je sice rychlejší, ale krátkodobá). Zdůrazňovanou výhodou omezení celkové toxicity oslabuje výskyt jiných nežádoucích účinků.

V poslední době je také věnována značná pozornost chemoprevenci. Ukázalo se totiž, že u nemocných s vyléčeným nádorem ORL oblasti se často objeví recidiva, nebo spíše nový primární nádor ORL oblasti. Někteří autoři zavádějí pojem regionální kancerizace epitelu aerodigestivního traktu, neboť jsou doklady o častých změnách epitelu provázející nádory ORL oblasti. K léčbě a prevenci těchto změn lze použít vitamin A, alfa – tokoferol nebo retinoidy. Nejvíce zkušeností je s izotretinoinem

4.3.3. Imunoterapie karcinomu hrtanu

Imunoterapie má zatím povahu experimentální léčby. Zkoušel se interferon alfa, v kombinaci s retinoidy nebo s interleukinem 2, ale výsledky této léčby nebyly přesvědčivé.

4.3.4. Radioterapeutická léčba karcinomu hrtanu (Dle světové literatury)

(V této práci se budu zabývat pouze nádory glottis – hlasivek)

A) Dle Dobbsové ⁽³⁾

Základními vyšetřeními ke stanovení rozsahu nádorového postižení hrtanu jsou nepřímá laryngoskopie a palpační vyšetření krku. Mezi další vyšetření patří rtg hrudníku, boční měkký snímek krku a polykací akt s kontrastem při dysfalgických obtížích k vyloučení sekundárního nádoru hypofaryngu nebo jícnu.

K upřesnění diagnózy slouží ORL vyšetření jako je palpce, aspekce, direktoskopie. CT vyšetření upřesní eventuální prorůstání do okolí. Přehled o subglotickém prostoru usnadňuje kontrastní laryngografie. Metastázy do regionálních mizních uzlin i uzlin retrosternálních je možno ve spoustě případů zachytit pomocí lymfoscintigrafie či ultrazvuku.

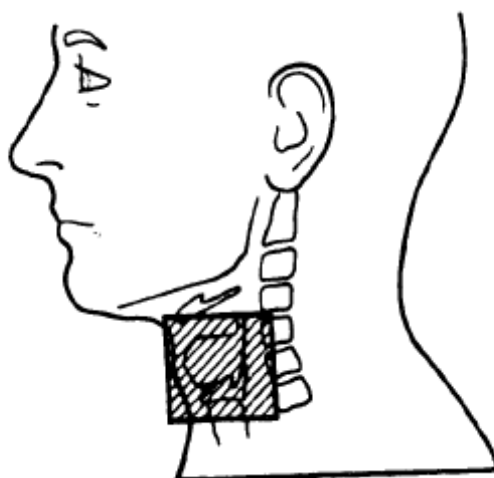
Určení cílového objemu

Glottis

Nejčastějším projevem nádoru postihujícího glottis je chrapot. Při nízkém riziku šíření nádoru do uzlin není nutné jejich profylaktické ozařování.

Hlasové vazy, které leží jeden centimetr pod hmatným vyklenutím chrupavky štítné, jsou cílovým objemem při nádorech rozsahu T1 a T2. V řezu cílovým objemem o ploše 4 – 5 cm² musí být zavzata celá chrupavka štítná i prstencová.

Pro nádory rozsahu T3 se supra- a subglotickým šířením je cílový objem rozšířen tak, aby zahrnoval směrem nahoru celý hrtan a směrem dolů oblast hrudní apertury.



Okraje polí pro T1 a T2 karcinomu glottis.

Lokalizace

Nemocný leží na zádech s napřímeným krkem, fixovaným individuálně zhotovenou maskou, aby se tak zabránilo vyklenutí krční míchy dopředu. Není nutné užívat ústní roubík. Hmatné krční uzliny označíme drátky a zhotovíme AP a bočné

snímky na simulátoru. Zvolený cílový objem a polohu krční míchy pak vyznačíme do příčného obrysu.

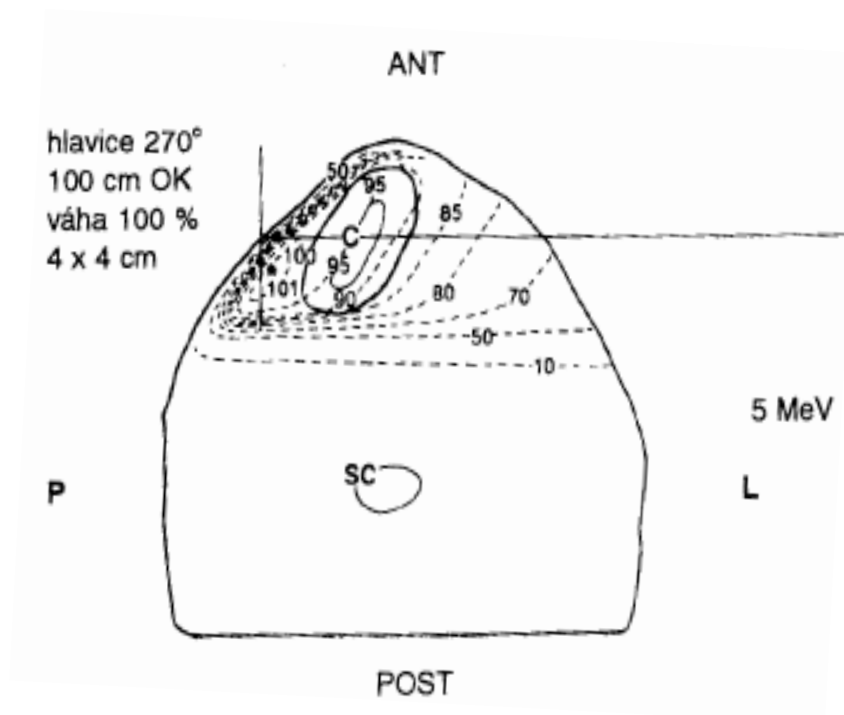
Uspořádání polí

Malý nádor rozsahu T1 omezený pouze na jednu hlasivku lze ozařovat jen z jednoho stejnostranného pole s využitím fotonů o energii 4 – 6 MeV.

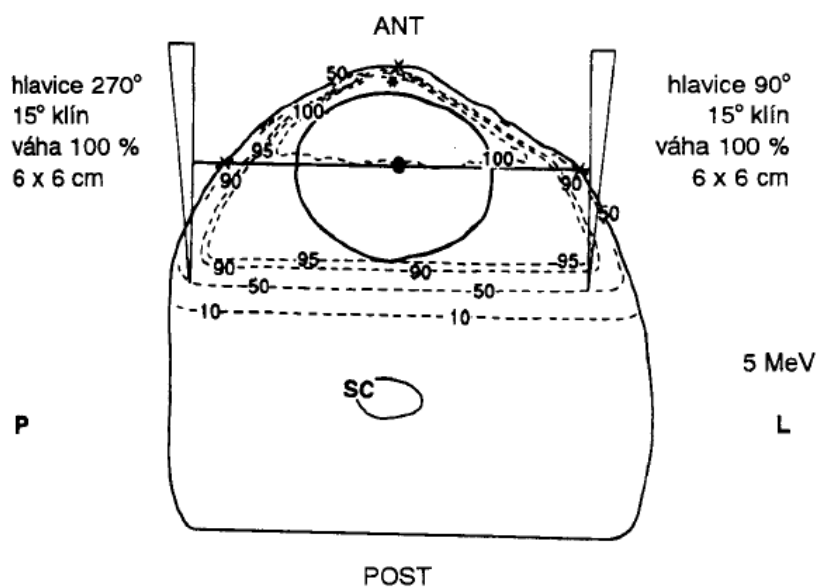
Tato technika není vhodná při postižení obou hlasivek nebo šíření nádoru ne přední komisuru, snížené pohyblivosti hlasivek, nálezu *ca in situ* nebo dysplastických změn na druhé hlasivce. V uvedených případech ozařujeme celý hrtan z protilehlých laterálních polí. Ke kompenzaci zakřivení jsou nejvhodnější 15 a 30 stupňové klíny. Při postižení přední komisury užíváme, ke zvýšení dávky vepředu o 5 – 10%, stupňové klíny nebo otevřená pole.

Pro ozařování menších objemů a šetření kůže laterálních partií krku u obézních nemocných s krátkým silným krkem je vhodnější použít dvou předních šikmých polí s klíny. K ochraně krční míchy volíme úhel hlavice 45°- 60°. V případě, že osa cílového objemu není rovnoběžná s deskou stolu, je tato technika poněkud komplikovanější než při použití bočních polí. Obrys je pak třeba snímat v odpovídající rovině plánu a úhel lehátka a hlavice je třeba vypočítat a nastavit s ohledem na sklon cílového objemu. Jinou možností je sklonění hlavy pacienta vzhledem k jeho podélné ose, ale je nutno počítat s tím, že bude mírně narušena homogenita dávky v cílovém objemu.

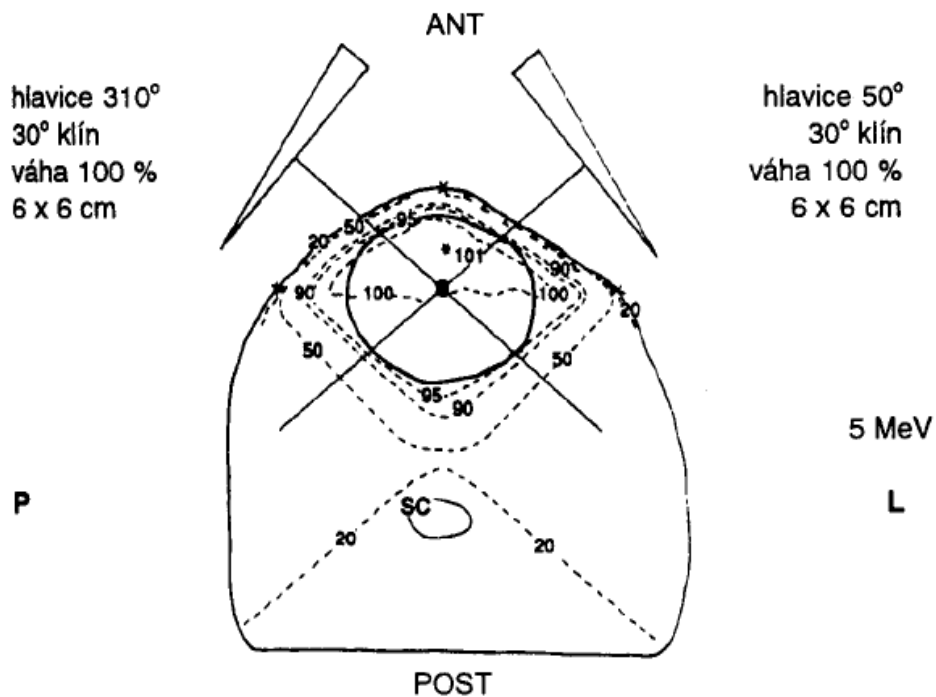
Pokročilejší glottické nádory ozařujeme z protilehlých polí.



Technika jednoho bočního pole pro T1 nádor vycházející z pravé hlasivky. Všimněte si horkého bodu (101%) mimo cílový objem; c = hlasivka, sc = mícha.



Technika dvou protilehlých bočních klínových polí při ozařování tumoru glotis T1, x = referenční bod (laser).



Dvě přední šikmá pole pro ozařování časného karcinomu glottis.

Vlastní ozařování

K léčbě užíváme kobaltový ozařovač nebo lineární urychlovač. Při technice protilehlých laterálních polí využíváme izocentrické techniky s nastavením pomocí protilehlých laserových zaměřovačů.

Dávkování

66 Gy ve 33 frakcích za 605 týdně

Výhodné při ozařování malého cílového objemu může být zvýšení dávky, které je velmi dobře tolerováno.

55 Gy ve 20 frakcích za 28 dní nebo

50 Gy v 16 frakcích za 23 dní

B) Dle Phillipse ⁽⁸⁾

Předmětem léčby karcinomu hrtanu je zajistit co nejlepší léčebný způsob pro optimální zachování funkce orgánu.

Radioterapie a chirurgická léčba, obě jako samotné či v kombinaci, jsou hlavní léčebnou modalitou pro karcinom hrtanu. Radioterapie zejména v podobě zevního ozáření. Chirurgické postupy zahrnují endoskopické odstranění, laserovou excisi, laryngofissuru, chordektomii, hemilaryngektomii, nebo vertikální parciální laryngektomii pro časný glotický karcinom a supraglotickou laryngektomii pro časný supraglotický karcinom. Totální laryngektomie je nezbytná v chirurgické léčbě pokročilého karcinomu hrtanu.

V poslední době je kombinována s radioterapií neoadjuvantní nebo indukční chemoterapie. A to u pokročilého operovatelného nádoru se zachováním funkce orgánu a se srovnatelným přežitím.

Výběr léčebné metody pro každého pacienta je závislý na mnoha faktorech: poloha a rozsah nádorového onemocnění, pohyblivost hlasivek, invaze do chrupavek, biologické vlastnosti nádoru, celkový zdravotní stav pacienta, jeho zaměstnání a pacientova ochota spolupracovat, a nakonec také samozřejmě schopnost chirurgických a radioterapeutických pracovníků.

Časné léze hlasivek mohou být vyléčeny úspěšně buď chirurgicky, nebo radioterapeuticky, ačkoliv kvalita hlasu je lepší po radioterapii. Pokročilé nádory, kde už jsou hlasivky fixované a je zaznamenána invaze do chrupavek, jsou léčeny chirurgicky s nebo bez pooperační radioterapie. Ohraničené léze lépe odpovídají na radioterapeutickou léčbu než léze infiltrativní. Radioterapie samostatná nebo kombinovaná s chemoterapií je preferována při léčbě špatně diferencovaného nádoru. Konzervativní chirurgie je preferována pro léčbu verukózních karcinomů hlasivek. Pacienti s kontraindikací pro celkovou anestezii, nebo ti co odmítají chirurgický zákrok jsou léčeni radioterapií. Pacienti s nedostačující plicní funkcí, kteří nejsou schopni podstoupit supraglotickou laryngektomii nebo parciální laryngopharyngektomii, jsou léčeni taktéž radioterapií. Touto modalitou jsou nadále léčeni i pacienti, jejichž povolání vyžaduje neporušenou funkci hlasivek. Prognóza je ohledně karcinomu laryngu pro

ženy lepší než pro muže. A nakonec Výhodou radioterapie je, že je obvykle méně nákladná než chirurgická léčba.

Glottický nádor

Karcinom in situ: Tento nádor může být úspěšně léčen pomocí endoskopické resekce nebo laserovou excizní či radioterapií.

Časný nádor hlasivek: Radioterapie je preferovanou počáteční léčbou. Pokud by tato modalita selhala, nastupuje záchranná chirurgická léčba. Hemilaryngektomií nebo chordektomií pro nádory T1-2 hlasivek dosáhneme podobného uzdravení.

Pokud radioterapie nestačí, záchranná chirurgie je úspěšná v 75-85% případů. Konzervativní chirurgie s uchováním hlasu je možností u vybraných pacientů s opakovaným karcinomem hlasivek již po radioterapii.

T3 karcinom hlasivek: Fixované hlasivky postižené karcinomem hrtanu svědčí o hluboké svalové nebo chrupavkové infiltraci. Tyto relativně brzké léze mohou být léčeny nejprve radioterapií, rezervně chirurgií. Totální laryngektomie je preferovanou léčebnou metodou pro pokročilé nádory s oboustranným postižením hlasivek.

Pokročilý (T4) hlasivkový nádor je nejlépe zvládnut totální laryngektomií a pooperační radioterapií. Krční disekce je obvykle provedena v případě pozitivních lymfatických uzlin. Vybrané nádory s minimální chrupavkovou invazí mohou být léčeny nejprve radioterapií. Tato modalita je také použita u pacientů s kontraindikací k chirurgické léčbě, nebo u těch, kteří odmítají totální laryngektomii. Pooperační radioterapie je indikována pokud je přítomen tumor či pooperační okraje, invaze do chrupavky, napadení měkkých tkání krku, značná gotická infiltrace, jedna nebo více metastáz, extrakapsulární uzlinové šíření, a perineurální lymfatická nebo cévní invaze.

Radioterapeutická technika pro gotický nádor

Pro T1 a brzké T2 léze představují techniku pro ozáření dvě malá laterolaterální pole centrované na hlasivky a paralelní s tracheou. Tato pole jsou ohraničena kraniálně vrcholem výběžku štítné žlázy, kaudálně spodní hranou chrupavky prstencové (spodní

úroveň C6). Ventrální hranice by měla být 1 cm nad povrchem kůže v úrovni hlasivek, dorzální hranice pole zahrnuje přední porci zadní stěny faryngu. Pole 5 cm² by mělo být dostačující pro T1 a časný T2 karcinom hlasivek.

Ozáření T2N0 karcinomu hlasivek je sporné. Nemáme určené krční ozáření pokud jde o minimálně rozšířený nádor za hlasivky, ale pokud jde o rozšíření supraglotické a infraglotické, jsou zahrnuty nejméně první spádové uzliny (v počátku 45-50Gy).

Pro rozšířené T3 a T4 léze léčené radioterapií samostatnou jsou používány větší laterální pole, které zahrnují subdigastrické a midjugulární uzliny, a oddělené přední dolní krční pole, které zahrnuje spodní jugulární uzliny.

Dávka a frakcionace

Pro T1-2 karcinomy hlasivek je celková dávka 66-70 Gy s frakcionací 2 Gy/ den/ 5 * týdně nebo 63-65,25 Gy s frakcionací 2,25 Gy/ den/ 5 * týdně. Nižší celkové dávky jsou používány pro menší nádory a vyšší celkové dávky pro velké nádory.

Pro pokročilé T3 a T4 nádory glottis a subglottis, je frakcionační schéma shodné jako pro supraglotické nádory. Předoperační radioterapie je podávána do celkové dávky 50-54 Gy s frakcionací 1,8 Gy/ den/ 5 * týdně. Nižší celková dávka 45 Gy je aplikována pokud radioterapie předchází supraglotickou laryngektomií, protože v tomto případě jsou tkáň více napnuté a uzavřené. Pro pooperační radioterapii po totální laryngektomii je aplikována dávka 60 Gy s frakcionací 1,8-2,0 Gy/ d / 5 * týdně.

4.3.5. Tabulka

Tabulka obsahuje shrnuté parametry léčby karcinomu glottis dle zahraničních studií a protokolů předních českých radioterapeutických pracovišť (celé jsou obsaženy v příloze této práce) k celkovému porovnání jednotlivých terapeutických postupů.

Zahraniční studie	Cílový objem	Ozařovací technika	Dávka	Frakcionace	Kombinace s chemoterapií event. operací
dle Dobbsově	T 1,2-hlasové vazy, celá chrupavka štítná a prstencová T 3,4-jako T 1,2+kranálně celý hrtan, kaudálně oblast horní hrudní apertury	T 1,2-jedno stejnostranné pole -dvě protilehlá laterální pole s klíny -dvě přední šikmá pole s klíny T 3,4-dvě protilehlá laterální pole s klíny	66 Gy 55 Gy 50 Gy	ve 33 frakcích/6,5 týdně ve 20 frakcích/28 dní v 16 frakcích/23 dní	neuvádí
dle Philipse	T 1,2 časné-hlasivky, celá chrupavka štítná a prstencová, ventrálně 1. cm nad povrch kůže v úrovni hlasivek, dorzálně zahrnuje přední porci zadní	T 1,2-dvě menší laterální pole	T 1,2 60-70 Gy 63-62,25 Gy	2 Gy/den/5 týdně 2,25 Gy/den/5 týdně	T 1,2-chirurgická léčba pouze při selhání radioterapie (hemilaryngektomie, chordektomie) T 3-záchraná totální laryngektomie

	stěny faryngu T 2 pokročilejší jsou zahrnuty i první lymfatické uzliny T 3,4-zahrnuty subdiagastrické a midjugulární uzliny+jugulární uzliny	T 3,4-dvě větší laterální pole+oddělené přední dolní krční pole při postižení uzlin	T 3,4 předoperační 50-54Gy pooperační 60Gy	1,8Gy/den/5týdně 1,8-2Gy/den/5týdně	T 4-totální laryngektomie+pooperační radioterapie v případě pozitivních lymfatických uzlin-krční disekce chemoterapie-neuvedena
Domácí pracoviště					
FN Královské Vinohrady (příloha č.3A)	T 1,2,N0,M0-hlasové vazy a celá chrupavka štítná a prstencová T 3,4,N0,M0-oblast šíření tumoru, kraniálně celý hrtan, kaudálně oblast horní hrudní apertury N 1,2,3-oblast nadklíčkových uzlin	T 1,2,N0,M0-dvě ventrální konvergentní pole s klíny T 3,4,N0,M0-dvě protilehlá laterální pole s klíny N 1,2,3-jedno přímé přední pole	60 Gy 70 Gy- reziduální onemocnění 50 Gy-oblast nadklíčků Po 40-44Gy posunuta hranice cílového objemu mimo krční míchu	1,8-2Gy/den/5týdně	T 1,2,N0,M0-chirurgické metody+radikální radioterapie Pokročilejší- laryngektomie+pooperační radioterapie T 3,4,N+-konkomitantní chemoterapie (shrinking field technika)

□

FN Sv. Anny (příloha č.3B)	shodné s FNKV (toto pracoviště pravděpodobně použilo pro svůj standard léčby stejného zdroje jako FNKV, jelikož protokoly těchto pracovišť jsou až na drobné úpravy stejné)	shodné s FNKV	shodné s FNKV	shodné s FNKV	shodné s FNKV + v protokolu jsou obsaženy používané režimy konkomitanti chemoradioterapie u nádorů hlavy a krku
Masarykův onkologický ústav (příloha č.3C)	neuvádí (získaný protokol je zaměřen pouze na standardní indikace chemoterapeutické léčby)	neuvádí	neuvádí	neuvádí	T 1,2,N0,M0-chirurgická léčba nebo radioterapie T 3,4,N jakékoliv- konkomitanti chemoradioterapie (PS 0-1) Režimy vhodné pro (konkomitanti CHRT jsou uvedeny v protokolu) Inoperabilní recidiva s vyčerpáním možnosti radioterapie-paliativní chemoterapie (PS 0-2) metastatické postižení

						paliativní chemoterapie (PS 0-2)
Masarykova nemocnice Ústí nad Labem (příloha č.3D)	T 1,2,N0,M0- hlasivkové vazy a chrupavka štítná a prstencová (=PTV) T 3,4,NX,M0- PTV+PTV1(larynx včetně krčních uzlin)+PTV2(oblast posunutá před krční míchu)=shrinkng field technika	T 1,2,N0,M0- dvě konvergentní pole s klímy T 3,4,NX,M0- dvě protilehlá laterolaterální pole s klímy	T 1,2,N0,M0 66Gy T 3,4,NX,M0- PTV1- 39,66Gy PTV2-56Gy	2Gy/den/5x týdně 22x1,8Gy 2Gy/den/5x týdně	T 1,2,N0,M0-chirurgická léčba (chordektomie, parciální laryngektomie, laser pro T1) nebo radikální radioterapie T 3,4,NX,M0-kurativní radioterapie T 3,4 či N+ (u pacientů do 70 let s KI > 70% s hodnotami glob. clear. v mezích normy)- konkomitantní radiochemoterapie=radioterapie potencovaná podáním cis platiny v dávce 40 mg/m ²	
FN Ostrava (příloha č.3E)	neuvádí (v tomto protokolu je uvedena jen strategie léčby)	neuvádí	neuvádí	neuvádí	T 1,2,N0,M0-radikální radioterapie nebo chirurgická léčba (parciální laryngektomie) T 3,4,N1-3-radioterapie s nebo bez chemoterapie, nebo chirurgický zákrok (laryngektomie, krční disekce) s následnou adjuvantní	

						radioterapii či chemoterapii léčba diseminovaného onemocnění- radioterapie±chemoterapie
FN Bulovka (příloha č.3F)	T 1,2, N0-hlasivky, chrupavka štítná a prstencová, ventrálně 1 cm nad povrch kůže v úrovni hlasivek, dorzálně je zahrnuta přední porce zadní stěny faryngu T 3,4, N+- nádor+lem+spádové krční uzliny (zadní krční, dolní krční a supraklavikulární)	T 1,2, N0-2LL, konvergentní pole Individuální techniky s vynecháním míchy, zadních krčních uzlin Horní krk T 3,4, N+- shrinking field techniky -technika T se zadním míšním blokem, poté zmenšení s vynecháním míchy, zadních krčních uzlin (2 LL, konvergentní pole) - 2LL pole, poté zmenšení	samostatná radioterapie: prim.nádor ≥ 66Gy N+ ≥ 66Gy Low-risk N ≥ 50Gy Adjuvantní radioterapie: Prim.nádor ≥ 60Gy High-risk N ≥ 60Gy Low-risk N ≥ 50Gy	2Gy/den/5x týdně)	T 1,2-chirurgická léčba nebo radikální radioterapie N+-krční disekce s nebo bez pooperační radioterapii T 3,4-chirurgická léčba (laryngektomie, krční disekce) + konkomitantní radiochemoterapie Neresekabilní KI > 70 radiochemoterapie KI < 70 radioterapie+ podpůrná léčba Neresekabilní recidiva- paliativní chemoterapie+podpůrná léčba	

			s vynecháním míchy, zadních krčních uzlin (2 LL, konvergentní pole)+boost na oblast zadních krčních uzlin				
--	--	--	--	--	--	--	--

5. DISKUZE

Radioterapie je mladý obor, teprve v roce 1895 popisuje Roentgen paprsky X. V roce 1899 je léčen zářením první nemocný. Nastává období hledání způsobu léčebného využití radioterapie, histologických podkladů pro tuto terapii, tvorba vlastních ozařovacích přístrojů.

Radioterapie jako medicínský obor začíná vlastně až v roce 1922, kdy v Paříži na onkologickém kongresu přednáší Coutard a Mautent své zkušenosti s terapií zářením právě u nádoru hrtanu. Nádor byl vyléčen bez chirurgického zákroku a bez následných mutilačních změn.⁽¹⁰⁾

Léčba zhoubných nádorů zaznamenává v posledních letech překotný rozvoj. V zemích Evropské unie je radioterapie aplikována přibližně u 50% nemocných pacientů s maligním nádorovým onemocněním a ve Spojených státech amerických až u 60% pacientů. V naší zemi je léčeno zářením necelých 30% nemocných se zhoubnými nádory. V tomto směru za vyspělými zeměmi výrazně zaostáváme.

V současnosti funguje v České republice 35 pracovišť, která poskytují radioterapii. Technická vybavenost je značně rozdílná. Pouze 2/3 z plánovaných 15 center jsou adekvátně vybaveny. Poměr kobaltových ozařovačů a lineárních urychlovačů je zhruba 2:1, ale správně by měl být opačný. Přestože se situace v posledních letech dosti zlepšila, k optimálnímu stavu radioterapie v České republice je ještě daleko.⁽⁷⁾

Podmínkou správného směru rozvoje radioterapie je co nejširší rychlá výměna vědeckých informací. Současný proud politicko-ekonomického sjednocování Evropy napomáhá nové spolupráci a jejich výměně.

Rychlý až převratný vývoj přináší takřka denně množství nových informací a nových otázek. V dnešní době internetové komunikace není problém jak informace získat, ale jak nepřeberné množství informací efektivně zpracovat a využít. Nové originální výsledky výzkumu jsou dostupné bezprostředně po jejich prezentaci na vědeckých konferencích a automatické vyhledávání nových poznatků na zadané téma se stává samozřejmostí. Aktuální shrnutí a syntézu informací však nelze provést pomocí

počítačového vyhledávače. Takové shrnutí vyžaduje umění analyticko-syntetického myšlení.

Klíčovým bodem radioterapie zhoubných nádorových onemocnění je vypracování ozařovacího standardu. Jednoznačně se ukazuje podle světové literatury, že léčebné protokoly jsou budoucností, zejména jejich sjednocení a vyhodnocení léčebných výsledků. Standardy jsou důležité i z forenzního hlediska.

V předložené práci jsou uvedeny ozařovací techniky s celkovou dávkou záření, frakcionací, kombinace s chemoterapií podle stádia onemocnění s cílovým objemem. Jsou zde zpracovány protokoly z předních domácích pracovišť ve srovnání se zahraničními daty, jež jsou čerpané ze zahraničních monografií (učebnic).

Zásadní rozdíly v terapeutické léčbě nejsou. Přístup pro stádia III., IV. se však liší, což je logické, protože tato stádia mají různé variace ve vztahu T:N:M. Například T3N0 má rozhodně lepší prognózu než T1N1 a oboje varianty jsou obsaženy ve stádiu III. Ještě markantněji je to u nádorů T4N0 s lepší prognózou než T jakékoliv N jakékoliv M1.

Podle průzkumu předpokládám, že některá pracoviště, respektive jejich „protokoly léčby“ nesplňují svůj účel a ani nepokrývají různé variace léčby ve stádiích zhoubných nádorů. Některým tvůrcům protokolu také nebylo jasné, co protokol znamená a co má obsahovat. Nelze hovořit o protokolu, který zahrnuje celou oblast (hlava, krk) aniž jsou specifikovány jednotlivé orgány. Jiná pracoviště zřejmě nemají protokoly a rozhodují v týmu odborníků nebo jsou v rozhodování uplatňováni jen radioterapeutové (i ve strategii).

Rozvoj radioterapeutických možností je jen zdánlivě ne zcela zjevný v léčebných výsledcích, zvláště ve zvýšení kurability, která se stále týká jen omezeného okruhu chorob léčitelných i v pokročilém stádiu. Na rozdíl od chirurgie je možné pacienta radioterapeuticky léčit i v pokročilém věku (není problém celkové anestézie či kontraindikace pro komorbiditu). Po této léčbě jsou také menší mutilační následky, než jak je tomu po operativní léčbě.

V době, kdy vyšla „bible“ radioterapeutů od Flatчера⁽⁴⁾ (1980) se považoval karcinom hrtanu I. a II. stádia za vyléčitelný. Do dnešní doby se změnilo zejména to, že u pokročilých stádií III a IV se rutinně používá radiochemoterapie, která vede i v těchto

pokročilých stádiích ke kurativní léčbě. Novým prvkem ve srovnání s dobou Fletchera je potenciace radioterapie chemoterapií, která vede ke zlepšení výsledků.

Moderní trend se vykazuje ve využití molekulární biologie v citlivosti na záření a chemoterapii a biologické léčbě (biologickou léčbou nemyslím léčbu šarlatánskou).

Léčba v onkologii spěje k individualizaci léčebných postupů s využitím molekulární charakteristiky jednotlivého nádoru. Je možné, že léčba „na míru“ postupem času nahradí éry donekonečna vznikajících léčebných protokolů. Tento způsob léčby se ale stává prozatím nemyslitelným.

6. ZÁVĚR

Každé nádorové onemocnění je jistě závažným mezníkem v životě každého takto postiženého pacienta. Nádory v oblasti ORL mají však kromě jiného ještě celou řadu negativních vlivů a to jak na vlastní život pacienta, ale i na zátěž zdravotnického personálu. Tyto problémy vidíme zejména v tom, že se často jedná o nádory znemožňující dobré dýchání (nádory hrtanu, průdušnice i hypopharyngu), možnost komunikace, (nádory hltanu, jazyka, dutiny ústní) a v neposlední řadě znemožňující příjem potravy (nádory hypopharyngu, dutiny ústní a jícnu). K těmto funkčním poruchám se mnohdy přidává i hledisko kosmetické, neboť mnohé tyto nádory motilují člověka v oblasti nejvíce citlivé - hlava a krk (nádory horní a dolní čelisti, nádory očníce).

Jedině vyhodnocení léčebných výsledků ve smyslu přežití bez místní recidivy vede k oprávněnosti použití té které léčebné modality. Aby bylo možno tyto výsledky zhodnotit a porovnat, je nutné, aby se postupovalo jednotně. To právě potvrzuje průzkum, který byl cílem této práce. Zpracovaná data léčby karcinomu hrtanu z našich pracovišť ve srovnání se zahraniční literaturou se podstatně neliší (pro kurativní případy stádia I a II – apriory).

Do budoucna, a to prosazuje ESTRO (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) spolu s UICC (Union international contra carcum), je snaha vytvořit protokoly, které by byly srovnatelné s americkými, nejen pro karcinom hrtanu, ale i pro jiné nejčastěji se vyskytující zhoubné nádory.

Budoucnost úspěšné léčby jako takové, bude nástup multimodální terapie, tj. kombinace více léčebných postupů. Toto mohou zajistit jen taková pracoviště, jež budou vybaveny odpovídající technikou a odpovídajícími odborníky.

Tato práce by mohla osvětlit danou problematiku radiologickým asistentům, případně i širší veřejnosti. Měla by především upozornit na důležitost jednotné léčby na všech radioterapeutických pracovištích, aby bylo možné řádné posouzení léčebných výsledků. Pokud přinese čtenáři nové informace, pro něj cenné, poté tato skutečnost bude mít pro mne veliký význam.

7. KLÍČOVÁ SLOVA

Radioterapie

Karcinom hrtanu

Gotický nádor

Léčebný standard

Chemoterapie

Chirurgická léčba

8. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

Monografie

- 1.) Carlos, A., Perez, M.D., Luther, W., Brady, M. D.,Edward, C., Halperin, M. D., Rupert, K., Schmid-Ullrich, M. D., Principles and Praktice of Radiation Oncology, 2004 by W. B. Saunders Company. 1094-1116.
- 2.) Čihák, R., Anatomie I, Praha 1987, Druhé doplněné vydání. 171-183.
- 3.) Dobbs Jane, Ann Barret, Dan Ash, Praktické plánování radioterapie, druhé vydání, Praha 1992. 42-48.
- 4.) Fletcher Gilbert H., Textbook of Radiotherapy,3rd edition, 1980 by Lea and Febiger, printed in the USA, 330-363.
- 5.) Horton John, Georgie J. Hill a spolupracovníci, Klinická onkologie, USA 1997 by W. B. Saunders Company, přeložil Jiří Strejček 1979.
- 6.) Jurga, L., Klinická onkológia a rádioterapia, Bratislava 2000, ISBN 80-88908-71-X.718-722.
- 7.) Kuna Pavel, Navrátil Leoš a kolektiv, Klinická radiobiologie, 1. vydání, Manus, Praha 2005, ISBN 80-86571-09-2. 118-119.
- 8.) Libel, S., A., Phillips, T., L.; Textbook of radiation oncology. W.B. Saunders Company, USA, 1998: Philips, T., L., Fu, K., K.: The Larynx. 497-512.
- 9.) Novák, M., přednášky pro obor diplomovaný radiologický asistent z Radiační onkologie.

10.) Spurný, V., Šlampa, P., Moderní radioterapeutické metody, Brno 1999, ISBN 80-7013-267-1. 4-20.

11.) TNM klasifikace zhoubných novotvarů. Páté vydání 1997. Česká verze 2000. Wiley-Liss, 35-39.

12.) Zámečník, J., Radioterapie, Brno 1982

Internetové zdroje

13.) Název: Často bývá těžké mluvit o rakovině smysluplně a rozvážně, u mnoha lidí totiž pouhé toto slovo vyvolává představu bolesti a smrti ,
[on-line] < <http://www.gymfry.cz/zmp0203/kalita/#Nádory> > , [cit. 25-03-2007]

14.) Název: Česká onkologická společnost ČLS JEP; Onkologie a státní orgány - Onkoprevence pro Českou republiku, [on-line] < <http://www.linkos.cz/onkologie/onkoprevence.php> > [cit. 28-03-2007]

15.) Autor: MUDr. Aleš Slaviček,
Název: Tisk článku,
[on-line] < <http://www.orl.cz/choroby/krk/hrtan/tumor/1/kopie/print.htmid30745.html> > , MUDr [cit. 03-04-2007]

16.) Název : Nádory hlavy a krku
[on-line] < http://www.mou.cz/mou/upload/Rubriky/pro_odborniky/protokoly/01.pdf > ,
[cit. 26-04-2007]

17.) Autor: Doc. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.
Název: Radiační onkologie – učební text pro studenty 5. roč. LF MU Brno
[on-line] < http://www.mou.cz/mou/upload/Rubriky/pro_studenty_lf/RTmedici.pdf > ,
[cit. 15-03-2007]

18.) Název: Dispenzarizace
[on-line] < <http://www.erbitux.cz/nadory-hlavy-a-krku-etologie.html> >

19.) Název: Epidemiologie
[on-line] < <http://www.erbitux.cz/nadory-hlavy-a-krku-etologie.html> >

20.) Název: Chirurgická léčba

[on-line] < <http://www.erbitux.cz/nadory-hlavy-a-krku-etologie.html> >

9. PŘÍLOHY

Seznam příloh:

Příloha č.1).....	Onkoprevence pro Českou republiku
Příloha č.2).....	Dispenzarizace
Příloha č.3).....	Protokol léčby Ca. hrtanu domácích pracovišť
Příloha č.3A)	Protokol léčby Ca. hrtanu- FNKV
Příloha č.3B).....	Protokol léčby Ca. hrtanu-FN sv. Anny v Brně
Příloha č.3C)....	Protokol léčby Ca. hrtanu-Masarykův onkologický ústav
Příloha č.3D).....	Protokol léčby Ca. hrtanu-Masarykova nemocnice
Příloha č.3E).....	Protokol léčby Ca. hrtanu-FN Ostrava
Příloha č.3F).....	Protokol léčby Ca. hrtanu-FN Bulovka

Příloha č.1)

ONKOPREVENCE PRO ČESKOU REPUBLIKU ⁽¹⁴⁾

Onkologická prevence znamená předvídání a předcházení nežádoucím událostem, souvisejícím se vznikem a progresí zhoubných nádorů. Preventivní doktrína pro boj se zhoubnými nádory musí být komplexní a dotýkat se nejen vzniku a časného zachytu zhoubných nádorů, ale také důsledků progresu a léčby nádorového onemocnění.

Onkopreventivní opatření lze strukturovat ve čtyřech kategoriích či úrovních:

Primární prevence

si klade za cíl pokles výskytu zhoubných nádorů. Jde o snižování až eliminaci rizikových faktorů, které mají prokazatelný a přímý vliv na vznik malignit. Indikátorem úrovně primární prevence je vývoj incidence zhoubných nádorů.

Při současné úrovni poznání je zapotřebí podporovat:

1. boj proti kouření, zejména v mladších věkových skupinách a u žen
2. programy pro odvykání kouření a léčbu závislosti na tabáku
3. boj s alkoholismem, zejména chronickým pijáctvím destilátů
4. ochranu kůže před neúměrnou expozicí slunečnímu záření
5. eradikaci infekcí žaludku *Helicobacter pylori*
6. vakcinace proti hepatitidám
7. vakcinace proti papilomavirům
8. výchovu ke zdravé výživě a zdravému životnímu stylu, a to již na školách
9. analýzy a hodnocení komerčních produktů z hlediska možné kancerogenity
10. analýzy stavu životního prostředí z hlediska kancerogenity, hlavně pak vodních zdrojů

Sekundární prevence

je zaměřena na záchyt zhoubných nádorů v časném, plně vyléčitelném stadiu. Indikátory její úrovně jsou poměr lokalizovaných stádií nádorů k ostatním pokročilejším stádiím a vývoj úmrtnosti na zhoubné nádory.

V současné době je třeba podporovat nebo lépe propracovat:

1. screening rakoviny prsu
2. screening rakoviny hrdla děložního
3. screening rakoviny tlustého střeva a konečníku
4. kampaně pro záchyt zvrhávajících se melanotických morf, zejména po letní sezóně
5. dispenzarizaci jedinců se zvýšeným dědičným rizikem vzniku nádoru na základě rodinné anamnézy, onkogenetické konzultace a v indikovaných případech genetické testování
6. preventivní onkologické prohlídky zohledňující věkově specifická onkologická rizika
7. oborově specifické depistáže prekanceróz a časných nádorů ve stomatologii, ORL, pneumologii, gastroenterologii, gynekologii, urologii či hematologii
8. pilotní a cílené studie zaměřené na metodologii časného záchytu rakoviny prostaty
9. pilotní a cílené studie zaměřené na metodologii časného záchytu rakoviny plic u rizikových skupin
10. pilotní studie zaměřené na časnou diagnostiku nádorů jater, žluč. cest, pankreatu a ledvin
11. pilotní studie zaměřené na časnou diagnostiku nádorů u seniorů jako specifické skupiny s vysokým onkologickým rizikem a limitovanými možnostmi kombinované léčby

Je třeba si uvědomit, že úsilí o sekundární prevenci může dosáhnout dobrých výsledků jen za předpokladu provádění datového auditu parametrizovaných záznamů. Za

screening lze pak prohlásit pouze takový program sekundární prevence, který má kromě datového auditu také kódově a platbami odlišena vyšetření asymptomatických jedinců.

V ČR existuje dosud pouze screening nádorů prsu, v němž je každoročně na více než padesáti akreditovaných mammodiagnostických jednotkách zachyceno přes tisíc časných případů rakoviny prsu. Ty pak mají naději úplné vyléčení. Informace o pravidlech i výsledcích jsou veřejně k dispozici na <http://www.mamo.cz>. Patří k paradoxům ČR, že tento jediný úspěšný screeningový program musí být opakovaně zdola hájen zejména vůči vedení resortu zdravotnictví. V minulém období bylo třeba odolávat snahám administrativně snížit kvalitu screeningu opuštěním akreditačních kritérií, v současné době je to zase nastavování iracionálních limitů, bránících zvyšování účasti žen ve screeningu. Podle údajů NOR se v uplynulých letech výrazně zvýšil podíl prvních stádií a mortalita na rakovinu prsu klesá i při dosud trvajícím nárůstu incidence.

Podíl prvních stádií nádorů kolorekta a nádorů hrdla děložního se dosud bohužel nemění. Úsilí o organizovaný časný záchyt obou těchto typů nádorů má zatím četné organizační slabiny. Chybí datový audit i oddělení kódů screeningových vyšetření. U nádorů hrdla děložního chybí zatím konsensus také o metodice, preventivní vyšetření jsou gynekology prováděna a účtována výrazně častěji, avšak s nižší efektivitou, než je tomu v referenčních zemích, kde incidence i mortalita jsou ve srovnání s ČR podstatně nižší.

Bez podpory vedení resortu i zdravotních pojišťoven zůstává snaha praktiků věnovat více pozornosti preventivním onkologickým prohlídkám. Vyhláška o preventivních prohlídkách je zastaralá, celým svým pojetím špatná a proto jen málo respektovaná. Prakticky bez odezvy zůstává návrh koncepce věkově specifických onkopreventivních prohlídek jak je na základě věkové distribuce nádorů v NOR navrhl již před několika lety resortní onkologický ústav MOÚ (viz www.prevencenadoru.cz a www.mou.cz).

Centrální a dlouhodobě koncepční podpora specifickým pilotním projektům pro rozšiřování možností časného záchytu nádorů je zatím vlašná a ani grantové agentury nevnímají tuto oblast organizace preventivní zdravotní péče jako dostatečně

"vědeckou". Zčásti je to způsobeno absencí soustavné a kvalifikované diskuse na toto téma a nízké informovanosti rychle se střídajících vedoucích garnitur.

Terciární prevence

si klade za cíl zachytit případný návrat nádorového onemocnění po primární léčbě a bezpříznakovém intervalu včas a tedy ve stále ještě léčitelné podobě. Základem pro úspěšnou terciární prevenci je jasné stanovení odpovědnosti za pacienta a odbourávání disperzního systému, v němž se za přemíry vyšetření prováděných na různých místech, často vytrácí jednotící pohled na onkologicky nemocného. To často vede ke zpoždování diagnostiky nádorové rekurence, desinterpretaci nálezů či nesprávnému posouzení dalších léčebných možností.

Cesta ke zlepšení zde nevede přes nové kapacity, nové laboratorní či zobrazovací metody, ale především přes lepší organizaci dispenzární péče a lepší komunikaci mezi odbornými specialisty a praktiky. Název zdravotnického zařízení a jméno lékaře odpovědného za dispenzarizaci daného onkologicky nemocného se musí stát součástí diagnosticko léčebného algoritmu každého případu nádorového onemocnění. Dispenzarizující lékař samozřejmě využívá více vyšetřovacích metod a spolupráce s dalšími odborníky, ale informace integruje v jeden závěr, za který nese odpovědnost a k němuž navrhuje nemocnému řešení. Měla by platit zásada, že o každém onkologicky nemocném by měl existovat v případě návratu jeho onemocnění konziliární zápis odborného onkologického pracoviště s návrhem postupu, a to i v případech, kdy s vyléčením nemocného již nelze počítat a půjde třeba jen o terapii symptomatickou. Mnoha nemocným s návratem nádorového onemocnění se totiž nedostává aktivní léčby, která by je mohla zachránit nebo aspoň prodloužit jejich život či zlepšit jeho kvalitu.

Další slabinou je dosud sekundární prevence u onkologicky nemocných, respektive časný záchyt jiných nádorů než je ten, pro který je onkologický pacient dispenzarizován. Dispenzární vyšetření bývají i po celá léta soustředěna na dříve léčený orgán a nejčastější místa metastazování, pacientovi se však nezřídka nedostává ostatních preventivních vyšetření. Ženám po léčbě karcinomu tlustého střeva tak nezřídka po

mnoho let chybějí preventivní mammografie, mužům po léčbě karcinomu prostaty vyšetření na okultní krvácení ve stolici a podobně. Tím mají mnozí onkologicky nemocní ve skutečnosti zajištěn menší rozsah preventivní onkologické péče než dosud zdraví jedinci, byť riziko vzniku dalšího nádoru jiné provenience je u nich zpravidla výrazně vyšší než v běžné populaci.

V rámci terciární prevence, s využitím spíše ekonomických nástrojů zdravotních pojišťoven než pouze administrativních příkazů, je třeba podporovat:

1. povinnost označit zdravotnické zařízení a lékaře odpovědné za dispenzarizaci onkologicky nemocného po primární léčbě
2. povinnost konzultace každého případu návratu nádorového onemocnění v jednom z 18 garantovaných onkologických center, ať již je očekávaný postup jakýkoli
3. poskytovat onkologicky nemocným dispenzarizovaným s jedním typem nádoru preventivní vyšetření také pro časný záchyt jiných typů nádorů čili sekundární prevenci, a to s vědomím zvýšeného rizika duplicitních nebo i triplicitních nádorových onemocnění u těchto geneticky či provedenou léčbou stigmatizovaných jedinců

Indikátorem kvality terciární prevence je především doba celkového přežití nemocných s nádory primárně diagnostikovanými v I.-III. klinickém stadiu.

Kvartérní prevence

znamená předvídání a předcházení důsledkům progredujícího a nevléčitelného nádorového onemocnění, které mohou zkracovat zbytek života nebo snižovat jeho kvalitu. Jakkoli nejsme zvyklí hovořit o prevenci u pokročilých a nevléčitelných případů nádorových onemocnění, je zapotřebí preventivního myšlení i preventivních postupů také zde, a to v somatické, psychické i sociální oblasti.

Na zajištění a trvalou dostupnost analgetické léčby a odborné algeziologické péče je třeba myslet ještě dříve než se bolest plně rozvine. Různé derivační výkony endoskopickým stentováním či operačně je třeba indikovat a provést dříve než dojde k akutním stavům neprůchodnosti. Podobně je třeba myslet na stabilitu skeletu a zachování mobility nemocného u kostních metastáz, ať již včas provedenou cílenou radioterapií či dokonce ortopedickými intervencemi. Je třeba předvídat a včas řešit výživová opatření, psychologickou podporu i sociální zázemí při omezené soběstačnosti.

Pro zajištění kvartérní prevence je třeba

1. akceptovat, že preventivní myšlení a postupy se týkají i pokročilých případů nádorových onemocnění, pouze mají jiné organizační a léčebné nástroje než je tomu u výše uvedených prevencí u zdravých a úspěšně léčených
2. zajistit všem onkologicky nemocným s nevléčitelným nádorovým onemocněním včas možnost odborné konzultace algeziologa a onkologa s orientací na paliativní medicínu
3. zajistit podle potřeb nemocného včas psychologickou, duchovní a sociální podporu. Indikátorem kvality kvartérní prevence je především soustavné vyhodnocování dotazníků kvality života, přizpůsobených danému typu onemocnění. Ty však musejí být nejprve zavedeny a pravidelně vyhodnocovány.

Informační nástroje podporující onkoprevenci

jsou její nepochybnou součástí a jedním z kritérií jejího fungování. Lze je rozdělit na

- a. nástroje pro informování laické veřejnosti
- b. nástroje pro odborné rozhodování, zpětnovazebnou korekci a řízenou preventivní péči

Preferovat je třeba soustavnost, srozumitelnost a dostupnost onkopreventivních informací na rozdíl od kampaňovitých, obskurních a subjektivních sdělení. Obskurními

jsou míněny především epizodické mediální výkřiky vytrhávající informace z kontextu, vycházející s neověřených a účelově zaměřených údajů, jak se objevují nezřídka i v zahraničí, nebo zprostředkovaných informací bez uvedení zdrojů. Vznikal-li pro tuto defektní informační činnost prostor dříve z důvodu absence našich vlastních spolehlivých zdrojů a citace se opíraly hlavně o analýzy poměrů v zahraničí, pokročili jsme v posledních letech ve zpracování vlastních informačních zdrojů do té míry, že můžeme nabízet informace relevantní a vlastní.

- a. Informace k onkoprevenci pro veřejnost jsou již k dispozici na <http://www.prevencenadoru.cz>, údaje o trendech v incidenci a mortalitě nádorů, proporcích klinických stádií a srovnání se zahraničím na <http://www.cba.muni.cz/SVOD>. Dále je k dispozici bezplatná telefonní linka 800 222 322 a Onkologické informační centrum v MOÚ v Brně pro distribuci informačních tiskovin s onkopreventivní problematikou.
- b. Odborné informace zprostředkují webové zdroje České onkologické společnosti <http://www.linkos.cz>, Masarykova onkologického ústavu <http://www.mou.cz> s diagnosticko-léčebnými guidelines a nově i webový portál onkocenter, který bude brzy integrovat všechny onkologické informační zdroje. Tabulkovou podobu NOR v tištěné podobě poskytuje ÚZIS. Odborné onkologické informace bude dále stále více poskytovat 18 komplexních onkologických center či skupin pro solidní nádory dospělých, 6 hematoonkologických center a 2 centra pediatrické onkologie, což je základ sítě onkologických pracovišť garantovaných Českou onkologickou společností.

Za potřebnou informační podporu je třeba pokládat také pravidelnou informovanost střídajících se garnitur poslanců, manažerů zdravotní péče a vedení zdravotních pojišťoven na všech úrovních formou seminářů a přehledů o dlouhodobých cílech a dosažených výsledcích v zájmu kontinuity onkopreventivních programů. Interval, v nichž lze hodnotit efektivitu onkoprevence a provádět cílené korekce, jsou totiž delší než proměny politických koncepcí a obsazování manažerských míst v České republice. Zanedbávání průběžné a opakované informovanosti manažerů a zastupitelů přináší pro

rozvoj onkoprevence rovněž nemalé překážky a mnohdy to vypadá jako bychom začínali stále znovu.

Prof. MUDr. Jan Žaloudík,CSc., vědecký sekretář České onkologické společnosti

Prof. MUDr. Rostislav Vyzula,CSc., ředitel Masarykova onkologického ústavu v Brně

Prof. MUDr. Jiří Vorlíček,CSc., předseda České onkologické společnosti

DISPENZARIZACE ⁽¹⁸⁾

I po ukončení léčby zhoubného onemocnění je nutno pacienta nadále sledovat. Intervaly mezi lékařskými kontrolami se postupem času prodlužují v závislosti na klesajícím riziku recidivy zhoubného onemocnění.

Tab. Schéma pravidelných kontrol

Kontrola	Interval
Pravidelné klinické ORL vyšetření	První rok: po 1 měsíci
	Druhý rok: po 2 měsících
	Třetí rok: po 3 - 4 měsících
	Další roky po 6 - 12 měsících
Další vyšetření	Snímek plic 1x ročně
	Sono jater 1x ročně
	Krevní vyšetření po 3 měsících
	CT místního nálezu dle doporučení
	Po 3 letech se intervaly prodlužují

Příloha č.3) Protokoly léčby Ca. hrtanu domácích pracovišť

Příloha č.3A) Protokol léčby Ca. hrtanu FN Královské Vinohrady

Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

Radioterapeutická a onkologická klinika
Šrobárova 50,
100 34 Praha 10 – Královské vinohrady

LÉČEBNÝ PROTOKOL

Zhoubné nádory hlavy a krku

**Radioterapeutická a onkologická klinika
3.LF UK a FNKV, Praha
Vypracoval: MUDr. Miloslav Ambruš
12/2005**

Léčebný protokol je určen pro potřeby Radioterapeutické a onkologické kliniky FNKV.

Má ráz fakultativně závazných pokynů, tzn. Že se podle něj bude postupovat vždy, s výjimkou případů, kde stav nemocného nebo neobvyklí nález si vyžaduje individuální řešení.

Cílem je:

- 1/ zajistit optimální léčebný postup
- 2/ koordinovat činnost týmové spolupráce
- 3/ získat kvalitní podklady pro statistické zpracování léčebných výsledků

ASchválil : MUDr. Martina Kubecová
(Jedná se pouze o výňatek)

TNM KLASIFIKACE

Diagnóza musí být histologicky ověřena.

T: hodnotí se při ORL vyšetření

N: *Definice kategorií jsou shodné pro všechny lokalizace hlavy a krky s výjimkou nosohltanu a štítné žlázy. Uzliny ve střední čáře s výjimkou štítné žlázy se považují za jednostranné.*

NX regionální uzliny nelze hodnotit

N0 nejsou prokázány metastázy v regionálních uzlinách

N1 metastázy v ipsilaterální mízní uzlině velikosti do 3 cm

N2a průkaz jedné metastázy v ipsilaterální mízní uzlině velikosti 3-6 cm

N2b metastázy ve více ipsilaterálních mízních uzlinách velikosti do 6 cm

N2c oboustranné metastázy nebo v kontralaterální lymf. Uzlině do 6 cm

N3 metastatické postižení uzlin větší než 6 cm

M: *Definice kategorií M jsou pro všechny lokalizace hlavy a krku shodné. MX vzdálené*

metastázy nelze hodnotit M0 není známek pro přítomnost vzdálených metastáz

M1

přítomnost vzdálených metastáz

Kategorie pT, pN a pM odpovídají kategoriím T, N a M.

R – klasifikace

RX – přítomnost reziduálního nádoru nelze hodnotit, R0 – bez známek reziduálního nádoru, R1 – mikroskopické známky reziduálního nádoru, R2 – makroskopický reziduální nádor

Rozdělení do stádií

Stadium	T	N	M
0	Tis	0	0
I	1	0	0
II	2	0	0
III	3	0	0
	1,2,3	1	0
IV	4	0,1	0
	X,1,2,3,4	2,3	0
	X,1,2,3,4	X,1,2,3	1

G-histopatologický grading

- GX stupeň diferenciacie nelze hodnotit
- G1 dobře diferenciovaný
- G2 středně diferenciovaný
- G3-4 špatně diferencovaný/nediferencovaný

Rozdělení podle anatomických oblastí

Dutina ústní
Hltan – orofarynx, nazofarynx, hypofarynx
Hrtan
Paranasální dutiny
Slinné žlázy
Štítná žláza

PS (WHO)

- 0. normální aktivita
- 1. neschopen namáhavější práce, ale ambulantní a muže vykonávat lehčí práci
- 2. ambulantní a je schopen se obsloužit, ale neschopen jakékoliv práce, mimo lůžko více než 50% dne
- 3. pouze omezená schopnost se obsloužit

Léčebná strategie

Základním léčebným přístupem nádorů hlavy a krku je *operace*. Jejím cílem je odstranit primární nádor a susp. metastatická ložiska v regionálních uzlinách. Limitujícím faktorem je často velikost ložiska, uložení nádoru a obtížné rekonstrukční výkony v obličejové oblasti. V době diagnózy je operabilních jen 20-40% nádorů, proto v těchto případech je indikována předoperační radioterapie nebo kombinovaná léčba, tj. chemoradioterapie s cílem zmenšení nádorového rozsahu (downstaging). Radioterapie však zůstává základní léčebnou metodou u inoperabilních solidních nádorů a dosahuje nejvyšší lokální kontroly. Při progredujícím onemocnění lze zvážit paliativní radioterapii nebo paliativní cytostatickou chemoterapii. Výjimečně se uplatňuje paliativní chirurgický přístup s cílem uvolnění dýchacích a polykacích cest.

RADIOTERAPIE

Radioterapie hraje významnou úlohu v terapii nádorů hlavy a krku. Uplatňuje se jak transkutánní radioterapie, tak brachyradioterapie (intersticiální, intrakavitální). V indikovaných případech je radioterapie považována za ekvivalent chirurgického zákroku.

CÍL RADIOTERAPIE

Kurativní

Kurativní radioterapie se provádí:

- u nemocných s nízkými stádii T může být ekvivalentem chirurgické léčby (u pokročilých stádií T má lepší výsledky kombinovaná léčba, např. operace a ozařování)
- může být kombinována konkomitantním podáním chemoterapie
- u pacientů s kontraindikací k operaci
- u pacientů odmítajících operační výkon
- u nemocných s velmi pokročilým, inoperabilním tumorem

Cílovým objemem je zpravidla primární tumor a regionální lymfatické uzliny

Pooperační (adjuvantní)

V indikovaných případech se adjuvantně provádí:

- ozáření lůžka tumoru (za předpokladu pN0)
- ozáření regionálních lymfatických uzlin (provedena elektivní direkce: pT3, 4 pN0; jakékoliv pT pN+)
- ozáření nadklíčků: individuální posouzení podle míry postižení regionálních krčních uzlin a lokalizace nádoru (orofaryng, hypopharynx, štítná žláza aj.)

Cílovým objemem je zpravidla anatomická oblast primárního tumoru a regionální lymfatické uzliny.

Předoperační (neoadjuvantní)

Cílem neoadjuvantní radioterapie je redukovat nádorovou masu a usnadnit radikální chirurgický výkon, event. provedení debulking zákroku.

Cílovým objemem je zpravidla primární tumor a regionální lymfatické uzliny.

Paliativní

Indikace paliativního ozáření je individuální podle rozsahu onemocnění a stavu nemocného.

KONKOMITANTNÍ CHEMORADIOTERAPIE

Užití konkomitantní chemoradioterapie je možné posoudit u lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku (T3, 4 N+). Cílem kombinované terapie je zlepšení léčebných výsledků.

Kombinovaná léčba je obvykle efektivnější než použití jednotlivých léčebných modalit samostatně, ale zvyšuje míru akutních vedlejších projevů léčby (mukositida, hematologické komplikace) Tyto komplikace mohou znamenat neplánované a nežádoucí přerušení radioterapie! Radioterapie je aplikována standardní frakcionací 1,8-2,0 Gy, pětikrát týdně do celkové dávky 44 Gy. V případě kurativní radiochemoterapie se aplikuje dávka 60-70 Gy za postupného zmenšování cílového objemu (technika shrinkingfield).

OZAŘOVACÍ PODMÍNKY

Plánovací cílový objem, PTV

-zahrnuje primární tumor (event. lůžko tumoru v případě pooperační radioterapie) s 1,5-2 cm bezpečnostním lemem a svodnou lymfatickou oblast (PTV 1)

-většinou se určí tři cílové objemy – po aplikaci 40-44 Gy se ozařuje na zmenšený cílový objem mimo míchu (PTV 2), po aplikaci dalších 8-12 Gy se cílový objem dále zmenšuje cíleně na oblast primárního tumoru (PTV 3) a ebeny. se doozařují reziduální uzliny (boost).

Frakcionace a dávka záření, ICRU bod

Standardní frakcionace -5* 1,8-2,0 Gy/týden

dávky záření	- u kurativní radioterapie	68-70 Gy
	- u pooperační radioterapie	60-64 Gy
	- na oblast lymfatických uzlin	44-54 Gy

Kritické orgány, toleranční dávky (TD)

-mícha	TD _{5/5} :45-50 Gy	při standardní frakcionaci
-čočka oka	TD _{5/5} :6 Gy	
-chiasma opticum, nervus opticus	TD _{5/5} :55 Gy	

Technika a plánování radioterapie

Poloha ozařovaného

- supinační na zádech
- fixace hlavy a ramen umělohmotnou maskou, ramena „tlačena“ kaudálně, k dolním končetinám

Ozařovací pomůcky

- kolíbka pod hlavu, „velká“ fixační umělohmotná maska (Orfit či jiná)
- mnoholistový kolimátor, klíny
- distanční zátka do úst (odsunutí patra dutiny ústní a vyplnění dutiny úst)

Zdroj, plánování

- lineární urychlovač – brzdový svazek 6 MV, elektronové svazky, nepravidelná pole
- HDR (LDR)
- Plánovací CT, RTG simulátor, 3D plánování

Ozařovaná pole, technika

PTV 1

- dvě protilehlá laterolaterální (LL) krční pole s klíny nebo volná pole a
- kombinace tří polí: dvě protilehlá laterolaterální (LL) krční pole a jedno přední přímé nadklíčkové pole;

využívá se asymetrických clon pro techniku ozařování s jedním izocentrem (je v kaudální oblasti krku a volí se tak, aby LL pole nezasahovala do ramen), je možno využít přídatných segmentů k dosažení žádoucí homogenity distribuce dávky v PTV

PTV 2

- dvě laterolaterální protilehlá či šikmá pole – v cílovém objemu není mícha

PTV 3

- cílový objem a technika se plánuje podle velikosti a lokalizace primárního tumoru, elektronové pole : boost na reziduální krční uzliny.

NÁDORY HRTANU

Rozdělení podle anatomických oblastí

- supraglottis (C 32.1)
 - suprahypoidální epiglottis
 - aryepiglotická řasa
 - arytenoidní oblast
 - infrahypoidální epiglottis
 - ventrikulární řasy (nepravé vazy hlasové)
 - sinus Morgagni
- glottis (C32.0) – vazy hlasové
 - přední komisura
 - zadní komisura
- subglottis (C 32.2)

Pozn.:

glottis: velmi špatné lymfatické zásobení, lymfogenní šíření je v případě šířícího se tumoru do supra- nebo subglottis, u nádorů T1 je v době diagnózy

incidence postižení uzlin 0%, u T2: 1,7%, na 20-30% se zvyšuje u stádia T3 a T4

subglottis : šíří se přes krikotyreoidní membránu do pre- a paratracheálních krčních uzlin v horním mediastinu a do dolních hlubokých krčních uzlin

supraglottis: v době diagnózy jsou pozitivní ipsilaterální uzliny v 55%, v 16% bilaterální krční uzliny

Léčebná strategie

Strategie léčby je závislá na celé řadě faktorů, kromě předpokládaného lokálního efektu léčby

jsou to: např. uchování hlasu, způsobilost k operačnímu výkonu, celkový stav nemocného,

interkurentní choroby, předpoklad spolupráce pacienta při dalším sledování. Histologické vyšetření vzorků ze selektivní krční direkce má standardně zahrnovat 6 a více mízních uzlin (*pN0*). Histologické vyšetření vzorků z radikální nebo modifikované radikální direkce má standardně zahrnovat 10 a více mízních uzlin (*pN0*).

Nádory supraglotické oblasti

TNM klasifikace

- T1 – nádor omezený na jednu sublokalitu a normální pohyblivost hlasivek
- T2 – nádor se šíří na více sublokalit s normální pohyblivostí hlasivek
- T3 – nádor je omezen na larynx, fixace hlasivek
- T4 – nádor se šíří mimo larynx

Léčebná strategie

- T2 N0 – jsou vzácné, metodou volby je parciální laryngektomie nebo radioterapie
- T3, T4 - totální laryngektomie, direkce uzlin a adjuvantní radioterapie
- N1,2,3 – neoadjuvantní předoperační terapie, adjuvantní nebo kurativní radioterapie, konkomitantní chemoradioterapie, paliace

Pooperační radioterapie je indikována při:

- pozitivních nesečních okrajích
- invazi do měkkých tkání krku
- subglotickém šíření
- invazi do chrupavky štítné
- pozitivních uzlinách

Plánovací cílový objem, PTV

- kraniální hranice – zahrnuje i oblast tonzil a uzliny subdigastrické oboustranně pozitivní uzliny (N+)
- kaudální – zasahuje ke glottis – dolní okraj chrupavky štítné
- dorzální – počáteční cílový objem zahrnuje i zadní krční uzliny, po dosažení dávky 40-44 Gy se hranice cílového objemu posune ventrálně – mimo krční míchu
- pozitivní uzliny (N+) – spolu s primárním nádorem a horními krčními uzlinami ozařujeme i dolní krční uzliny včetně nadklíčkových oboustranně.

Frakcionace, dávka záření

Nejčastější technikou ozařování jsou dvě protilehlá laterolaterální boční pole s klíny. U pozitivních uzlin se přidá jedno přímé ventrální pole na oblast nadklíčků s plánovanou aplikací celkové dávky 44 Gy. Při standardní frakcionaci je v ICRU bodě aplikována dávka záření 60 Gy; 70 Gy v případě reziduálního onemocnění.

Nádory hlasivek

TNM klasifikace

- T1 – tumor je omezen na jednu nebo dvě hlasivky s jejich normální pohyblivostí
 - T1a postižení jedné hlasivky
 - T1b postižení obou hlasivek
- T2 – tumor se šíří na supraglottis nebo subglottis nebo je snižena pohyblivost hlasivek
- T3 – tumor je ohraničen na larynx s fixací hlasivek
- T4 – tumor se šíří mimo larynx

Léčebná strategie

Metodou volby u stádií T1,2 N0 je mimo chirurgické metody i radikální radioterapie. U pokročilejších stádií je indikována – laryngektomie obvykle s pooperační radioterapií. Pooperační radioterapie není indikována po provedené chordektomii u nádorů rozsahu T1 a v případě radikální laryngektomie u tumorů v rozsahu T2N0.

Pooperační radioterapie je indikována:

- pozitivní nesečční okraje
- subglotické šíření
- invaze do chrupavky
- postižení přední komisury
- perineurální invaze
- šíření do měkkých tkání
- pozitivní regionální uzliny

Technika a plánování radioterapie

- T1,2 N0 – dvě ventrální konvergentní pole s klíny

- T3,4 – dvě protilehlá laterolaterální pole s klíny
- N1,2,3 – u pozitivních lymfatických uzlin se přidává jedno přímé přední pole na oblast nadklíčkových uzlin oboustranně

Standardní frakcionací je aplikována v ICRU bodě dávka 60 Gy, 70 Gy v případě reziduálního onemocnění. Oblast nadklíčků je ozářena celkovou dávkou 45 Gy.

Plánovací cílový objem, PTV

- T1,2 N0 – zahrnuje hlasové vazy a celou chrupavku štítnou a prstencovou
- T3,4 – zahrnuje i oblast šíření tumoru, směrem kraniálně celý hrtan, směrem kaudálně oblast horní hrudní apertury.

Po dosažení dávky 40-44 Gy se hranice cílového objemu posune mimo krční míchu.

Nádory subglotické oblasti

TNM klasifikace

- T1 – nádor omezen na subglottis
- T2 – nádor se šíří na hlasivky s jejich zachovalou nebo sníženou pohyblivostí
- T3 – nádor omezen na larynx s fixací hlasivek
- T4 – nádor se šíří mimo larynx

Technika radioterapie

Dvě protilehlá laterolaterální bočná pole s klíny a jedno přímé ventrální pole na oblast horního mediastina, viz výše – pokročilejší stádia karcinomu hlasivek.

Frakcionace a dávka záření

Standardní frakcionací je aplikována v ICRU bodě dávka 60 Gy, 70 Gy v případě reziduálního onemocnění. Oblast nadklíčků je ozářena dávkou 50 Gy.

Příloha č.3B) Protokol léčby Ca. hrtanu FN u sv. Anny v Brně

FN u sv. Anny v Brně
Odd. klinické a radiační onkologie.
Pekařská 53
Brno 656 91

Standard Radioterapie karcinomů hlavy a krku

Zpracoval: Radioterapeutická skupina OKRO, za MUDr. Renáta Červená
Schválil: prim. MUDr. Vladimír Spurný, CSc.
Účinnost od 10.7.2006
(Jedná se pouze o výňatek)

TNM KLASIFIKACE

Diagnóza musí být histologicky ověřena.

T: hodnotí se při ORL vyšetření

N: *Definice kategorií jsou shodné pro všechny lokalizace hlavy a krky s výjimkou nosohltanu a štítné žlázy. Uzliny ve střední čáře s výjimkou štítné žlázy se považují za jednostranné.*

NX regionální uzliny nelze hodnotit

N0 nejsou prokázány metastázy v regionálních uzlinách

N1 metastázy v ipsilaterální mízní uzlině velikosti do 3 cm

N2a průkaz jedné metastázy v ipsilaterální mízní uzlině velikosti 3-6 cm

N2b metastázy ve více ipsilaterálních mízních uzlinách velikosti do 6 cm

N2c oboustranné metastázy nebo v kontralaterální lymf. Uzlině do 6 cm

N3 metastatické postižení uzlin větší než 6 cm

M: *Definice kategorií M jsou pro všechny lokalizace hlavy a krku shodné. MX vzdálené*

metastázy nelze hodnotit M0 není známek pro přítomnost vzdálených metastáz

M1 přítomnost vzdálených metastáz

Kategorie pT, pN a pM odpovídají kategoriím T, N a M.

R – klasifikace

RX – přítomnost reziduálního nádoru nelze hodnotit, R0 – bez známek reziduálního nádoru, R1 – mikroskopické známky reziduálního nádoru, R2 – makroskopický reziduální nádor

Rozdělení do stádií

Stadium	T	N	M
0	Tis	0	0
I	1	0	0
II	2	0	0
III	3	0	0
	1,2,3	1	0
IV	4	0,1	0
	X,1,2,3,4	2,3	0
	X,1,2,3,4	X,1,2,3	1

G-histopatologický grading

- GX stupeň diferenciacie nelze hodnotit
- G1 dobře diferenciovaný
- G2 středně diferenciovaný
- G3-4 špatně diferencovaný/nediferencovaný

Rozdělení podle anatomických oblastí

Dutina ústní
Hltan – orofarynx, nazofarynx, hypofarynx
Hrtan
Paranasální dutiny
Slinné žlázy
Štítná žláza

PS (WHO)

- 4. normální aktivita
- 5. neschopen namáhavější práce, ale ambulantní a může vykonávat lehčí práci
- 6. ambulantní a je schopen se obsloužit, ale neschopen jakékoliv práce, mimo lůžko více než 50% dne
- 7. pouze omezená schopnost se obsloužit

Léčebná strategie

Základním léčebným přístupem nádorů hlavy a krku je *operace*. Jejím cílem je odstranit primární nádor a susp. metastatická ložiska v regionálních uzlinách. Limitujícím faktorem je často velikost ložiska, uložení nádoru a obtížné rekonstrukční výkony v obličejové oblasti. V době diagnózy je operabilních jen 20-40% nádorů, proto některých případech operaci předchází *chemoterapie*, *radioterapie*, evnt. Chemoradioterapie s cílem zmenšení nádorového rozsahu (downstaging). Radioterapie však zůstává základní léčebnou metodou u inoperabilních tumorů a dosahuje nejvyšší pravděpodobnosti lokální kontroly. Při progredujícím onemocnění lze použít paliativní radioterapii nebo paliativní chemoterapii. Výjimečně se uplatňuje paliativní chirurgický přístup s cílem uvolnění dýchacích a polykacích cest.

RADIOTERAPIE

Radioterapie (RT) hraje významnou úlohu v terapii nádorů hlavy a krku. Uplatňuje se jak transkutánní radioterapie, tak brachyradioterapie (intersticiální, intrakavitální). V indikovaných případech je radioterapie považována za ekvivalent chirurgického zákroku.

CÍL RADIOTERAPIE

A.Kurativní

Kurativní radioterapie se provádí:

- u nemocných s nízkými stádii T může být ekvivalentem chirurgické léčby (u pokročilých stádií T má lepší výsledky kombinovaná léčba, např. operace a ozařování)
- může být kombinována konkomitantním podáním chemoterapie
- u pacientů s kontraindikací k operaci
- u pacientů odmítajících operační výkon
- u nemocných s velmi pokročilým, inoperabilním tumorem

Cílovým objemem je zpravidla primární tumor a regionální lymfatické uzliny.

Pozn.: Výsledky léčby zářením jsou mj. závislé i na hladině hemoglobinu u ozařovaného pacienta. Proto je vhodné u anemických nemocných zahájit léčbu s cílem korekce anémie z hodnot Hb 90-100 g/l (a nižších) na přijatelných 120 g/l, např. **rekombinantním erytropoetinem**. Hladina hemoglobinu nad 145-150 g/l naopak může zvýraznit lokální hypoxii z důvodu vyšší viskozity krve a tím může dojít k snížení léčebného efektu ionizujícího záření (X, gama). Kouření během radioterapie rovněž zhoršuje její výsledky vzhledem ke zvýšení hladiny karboxyhemoglobinu na úkor oxyhemoglobinu, proto se doporučuje, aby nemocní během ozařování nekouřili.

B.Pooperační (adjuvantní)

V indikovaných případech se adjuvantně provádí:

- ozáření lůžka tumoru (regionální lymfatické uzliny nejsou prokazatelně postiženy)
- ozáření regionálních lymfatických uzlin (provedena elektivní direkce: pT3, 4 pN0; jakékoliv pT pN+)
- ozáření nadklíčků: individuální posouzení podle míry postižení regionálních krčních uzlin a lokalizace nádoru (hypopharynx, štítná žláza aj.)

Cílovým objemem je zpravidla anatomická oblast primárního tumoru a regionální lymfatické uzliny.

C. Předoperační (neoadjuvantní)

Cílem neoadjuvantní radioterapie je redukovat nádorovou masu (downstaging) a usnadnit radikální chirurgický výkon, event. provedení debulking zákroku.

Cílovým objemem je zpravidla primární tumor a regionální lymfatické uzliny.

D. Paliativní

Indikace paliativního ozáření je individuální podle rozsahu onemocnění a stavu nemocného.

KONKOMITANTNÍ CHEMORADIOTERAPIE

Užití konkomitantní chemoradioterapie je možné posoudit u lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku (T3, 4 N+). Cílem kombinované terapie je zlepšení léčebných výsledků. Může být aplikována neoadjuvantně, kurativně nebo adjuvantně. Kombinovaná terapie je obvykle efektivnější než použití jednotlivých léčebných modalit samostatně, ale zvyšuje míru akutních vedlejších projevů léčby, hlavně riziko mukositivity a hematologických potíží. Tlumení těchto komplikací mohou znamenat neplánované a nežádoucí přerušení radioterapie! Radioterapie je aplikována standardní frakcionací 1,8-2,0 Gy, pětikrát týdně do celkové dávky 40-50 Gy při neoadjuvantním charakteru radioterapie, u kurativní chemoradioterapie se aplikuje dávka 60-70 Gy za postupného zmenšování cílového objemu (technika shrinkingfield).

Používané režimy při konkomitantní chemoradioterapii u zhoubných nádorů hlavy a krku

5-fluorouracil	1000 mg/m ²	i.v.,	den1.- 4.(5.),	týden 1. a 4.
cisplatina	100 mg/m ²	i.v.,	den1.,	týden 1. a 4.
radioterapie	50 - 70 Gy,		5 * 1,8 – 2,0 Gy/týden	
cisplatina	30 – 50 mg/m ²	i.v.,	den1., 1* týd.	
	nebo			
	100 mg/m ²	i.v.,	den 1., 1* za 3 týd.	
radioterapie	50-70 Gy		5 * 1,8 – 2,0 Gy/týden	
docetaxel	75 mg/m ²	i.v.,	den1.,22.	
cisplatina	100 mg/m ²	i.v.,	den1.,22.60	
5-fluorouracil	750 mg/m ²	i.v.kont.,	den1.-5.,22.-26.	
radioterapie	70 Gy, 5* 1,8 – 2,0 Gy/týden			
paklitaxel	30 mg/m ²	i.v.,	1* týdně	
cisplatina	75 mg/m ²	i.v.,	den 1.,22.,43.	
radioterapie	60 – 70 Gy, 5* 1,8 – 2,0 Gy/týden			

Pozn.: Randomizované studie potvrdily snížení míry nežádoucích účinků radioterapie při aplikaci 200 mg/m² s.c. (i.v.) amifostinu (Ethyol, inj. 3 500 mg) 15 – 30 minut před každým ozářením.*

OZAŘOVACÍ PODMÍNKY

Plánovací cílový objem, PTV

- zahrnuje primární tumor (event. lůžko tumoru v případě pooperační radioterapie) s 1,5-2 cm bezpečnostním lemem a svodnou lymfatickou oblast (PTV 1)
- většinou se určí tři cílové objemy – po aplikaci 40-44 Gy se ozařuje na zmenšený cílový objem mimo míchu (PTV 2), po aplikaci dalších 8-12 Gy se cílový objem dále zmenšuje cíleně na oblast primárního tumoru (PTV 3) a ebeny. se doozařují reziduální uzliny (boost).

Frakcionace a dávka záření, ICRU bod

Standardní frakcionace -5* 1,8-2,0 Gy/týden

dávky záření	- u kurativní radioterapie	68-70 Gy
	- u pooperační radioterapie	60-64 Gy
	- na oblast lymfatických uzlin	44-54 Gy

Hyperfrakcionace – 2* denně 1,2 Gy/5*/týden, s minimálním intervalem mezi frakcemi 6 hod

dávky záření: u kurativní radioterapie 74,4-76,8 Gy

Akcelerovaná hyperfrakcionace – 2* denně 1,7Gy/5*/týden, s minimálním intervalem mezi frakcemi 10-12 hod

dávky záření: u kurativní RT :42*1,7 Gy (70 Gy/ekv.); 36*1,7 Gy

(60

Gy/ekv.)

ICRU bod – definován ve středu PTV 3, tj. oblast primárního tumoru (lůžka tumoru).

Kritické orgány, toleranční dávky (TD)

-mícha	TD _{5/5} :45-50 Gy	při standardní frakcionaci, dle délky ozař.
míchy		
-čočka oka	TD _{5/5} :6 Gy	
-chiasma opticum, nervus opticus	TD _{5/5} :55 Gy	

Technika a plánování radioterapie

Poloha ozařovaného

- supinační na zádech
- fixace hlavy a ramen umělohmotnou maskou, ramena „tlačena“ kaudálně, k dolním končetinám

Ozařovací pomůcky

- kolíbka pod hlavu, „velká“ fixační umělohmotná maska (Orfit či jiná)
- vykrývací bloky, event. mnoholistový kolimátor – mícha, čočka oka, zadní jáma lební aj.
- klíny (homogenizace průběhu izodózního plánu)
- zátka, „roubík“ do úst (odsunutí patra dutiny ústní a vyplnění dutiny úst)

Zdroj, plánování

- lineární urychlovač – brzdový svazek 6 MV, elektronové svazky, nepravidelná pole
- HDR (LDR) brachyterapeutický přístroj
- Plánovací CT, RTG simulátor, 3D plánování, event. IMRT

Ozařovaná pole, technika

PTV 1

- dvě protilehlá laterolaterální (LL) krční pole s klíny nebo volná pole a
- kombinace tří polí: dvě protilehlá laterolaterální (LL) krční pole a jedno přední přímé nadklíčkové pole;

využívá se asymetrických clon pro techniku ozařování s jedním izocentrem (je v kaudální oblasti krku a volí se tak, aby LL pole nezasahovala do ramen), je možno využít přídatných segmentů k dosažení žádoucí homogenity distribuce dávky v PTV

PTV 2

- dvě laterolaterální protilehlá či šikmá pole – v cílovém objemu není mícha (obvykle se dorzální clona umístí posunem ventrálně před míchu)

PTV 3

- cílový objem a technika se plánuje podle velikosti a lokalizace primárního tumoru, elektronové pole : boost na reziduální krční uzliny.

NÁDORY HRTANU

Rozdělení podle anatomických oblastí

- supraglottis (C 32.1)
 - suprahýoidální epiglottis
 - aryepiglotická řasa
 - arytenoidní oblast
 - infrahýoidální epiglottis
 - ventrikulární řasy (nepravé vazy hlasové)
 - sinus Morgagni
- glottis (C32.0) – vazy hlasové
 - přední komisura
 - zadní komisura
- subglottis (C 32.2)

Pozn.:

glottis: velmi špatné lymfatické zásobení, lymfogenní šíření je v případě šířícího se tumoru do supra- nebo subglottis, u nádorů T1 je v době diagnózy incidence postižení uzlin 0%, u T2: 1,7%, na 20-30% se zvyšuje u stádia T3 a T4

subglottis : šíří se přes krikotyreoidní membránu do pre- a paratracheálních krčních uzlin v horním mediastinu a do dolních hlubokých krčních uzlin

supraglottis: v době diagnózy jsou pozitivní ipsilaterální uzliny v 55%, v 16% bilaterální krční uzliny

Léčebná strategie

Strategie léčby je závislá na celé řadě faktorů, kromě předpokládaného lokálního efektu léčby

jsou to: např. uchování hlasu, způsobilost k operačnímu výkonu, celkový stav nemocného,

interkurentní choroby, předpoklad spolupráce pacienta při dalším sledování. Histologické vyšetření vzorků ze selektivní krční direkce má standardně zahrnovat 6 a více mízních uzlin (*pN0*). Histologické vyšetření vzorků z radikální nebo modifikované radikální direkce má standardně zahrnovat 10 a více mízních uzlin (*pN0*).

Nádory supraglotické oblasti

TNM klasifikace

- T1 – nádor omezený na jednu sublokalitu a normální pohyblivost hlasivek
- T2 – nádor se šíří na více sublokalit s normální pohyblivostí hlasivek
- T3 – nádor je omezen na larynx, fixace hlasivek
- T4 – nádor se šíří mimo larynx

Léčebná strategie

- T2 N0 – jsou vzácné, metodou volby je parciální laryngektomie nebo radioterapie
- T3, T4 - totální laryngektomie, direkce uzlin a adjuvantní radioterapie
- N1,2,3 – neoadjuvantní předoperační terapie, adjuvantní nebo kurativní radioterapie, konkomitantní chemoradioterapie, paliace

Pooperační radioterapie je indikována při:

- pozitivních nesekčních okrajích
- invazi do měkkých tkání krku
- subglotickém šíření
- invazi do chrupavky štítné
- pozitivních uzlinách

Plánovací cílový objem, PTV

- kraniální hranice – zahrnuje i oblast tonzil a uzliny subdigastrické oboustranně pozitivní uzliny (N+)
- kaudální – zasahuje ke glottis – dolní okraj chrupavky štítné
- dorzální – počáteční cílový objem zahrnuje i zadní krční uzliny, po dosažení dávky 40-44 Gy se hranice cílového objemu posune ventrálně – mimo krční míchu
- pozitivní uzliny (N+) – spolu s promárním nádorem a horními krčními uzlinami ozařujeme i dolní krční uzliny včetně nadklíčkových oboustranně.

Frakcionace, dávka záření

Nejčastější technikou ozařování jsou dvě protilehlá laterolaterální bočná pole s klíny. U pozitivních uzlin se přidá jedno přímé ventrální pole na oblast nadklíčků s plánovanou aplikací celkové dávky 44 Gy. Při standardní frakcionaci je v ICRU bodě aplikována dávka záření 60 Gy; 70 Gy v případě reziduálního onemocnění.

Nádory hlasivek

TNM klasifikace

- T1 – tumor je omezen na jednu nebo dvě hlasivky s jejich normální pohyblivostí
 - T1a postižení jedné hlasivky
 - T1b postižení obou hlasivek
- T2 – tumor se šíří na supraglottis nebo subglottis nebo je snížená pohyblivost hlasivek
- T3 – tumor je ohraničen na larynx s fixací hlasivek
- T4 – tumor se šíří mimo larynx

Léčebná strategie

Metodou volby u stádií T1,2 N0 je mimo chirurgické metody i radikální radioterapie. U pokročilejších stádií je indikována – laryngektomie obvykle s pooperační radioterapií. Pooperační radioterapie není indikována po provedené

chordektomii u nádorů rozsahu T1 a v případě radikální laryngektomie u tumorů v rozsahu T2N0.

Pooperační radioterapie je indikována:

- pozitivní nesekční okraje
- subglotické šíření
- invaze do chrupavky
- postižení přední komisury
- perineurální invaze
- šíření do měkkých tkání
- pozitivní regionální uzliny

Technika a plánování radioterapie

- T1,2 N0 – dvě ventrální konvergentní pole s klíny
- T3,4 – dvě protilehlá laterolaterální pole s klíny
- N1,2,3 – u pozitivních lymfatických uzlin se přidává jedno přímé přední pole na oblast nadklíčkových uzlin oboustranně

Standardní frakcionací je aplikována v ICRU bodě dávka 60 Gy, 70 Gy v případě reziduálního onemocnění. Oblast nadklíčků je ozářena celkovou dávkou 45 Gy.

Plánovací cílový objem, PTV

- T1,2 N0 – zahrnuje hlasové vazy a celou chrupavku štítnou a prstencovou
- T3,4 – zahrnuje i oblast šíření tumoru, směrem kraniálně celý hrtan, směrem kaudálně oblast horní hrudní apertury.

Po dosažení dávky 40-44 Gy se hranice cílového objemu posune mimo krční míchu.

Nádory subglotické oblasti

TNM klasifikace

- T1 – nádor omezen na subglottis
- T2 – nádor se šíří na hlasivky s jejich zachovalou nebo sníženou pohyblivostí
- T3 – nádor omezen na larynx s fixací hlasivek
- T4 – nádor se šíří mimo larynx

Technika radioterapie

Dvě protilehlá laterolaterální bočná pole s klíny a jedno přímé ventrální pole na oblast horního mediastina, viz výše – pokročilejší stádia karcinomu hlasivek.

Frakcionace a dávka záření

Standardní frakcionací je aplikována v ICRU bodě dávka 60 Gy, 70 Gy v případě reziduálního onemocnění. Oblast nadklíčků je ozářena dávkou 50 Gy.

Příloha č.3C) Protokol léčby Ca. hrtanu Masarykův onkologický ústav

Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
Masarykova čtvrť
Brno 656 53

Diagnosticko-léčebný protokol

Nádorová onemocnění hlavy a krku

Autor: Markéta Galová

1. Nádory hlavy a krku

Rozdělení zhoubných nádorů (ZN) hlavy a krku podle anatomických oblastí:

- ZN paranasálních dutin
- ZN rtu a dutiny ústní
- ZN hltanu (nasofarynx, orofarynx, hypofarynx)
- ZN hrtanu
- ZN slinných žláz

Etiologie, rizikové faktory

Významnými rizikovými faktory pro vznik nádorů hlavy a krku (NHK) jsou kouření a abusus

alkoholu (přítomnost obou faktorů potencuje riziko rozvoje NHK 15-40x) . Důležitým faktorem

je rovněž stav výživy a příjem vitamínů – nedostatek vitamínu A a jeho derivátů. Zvýšené

riziko rozvoje NHK je také spojeno se špatnou kvalitou zubních protéz a nedostatečnou ústní

hygienou, nezanedbatelný je podíl virových superinfekcí (např. HSV, papilomaviry, EBV).

Histologie

Epidermoidní karcinomy (90% nádorů)

- varianty spinocellulárního karcinomu (dobře, středně či nízkce diferencovaný), dále nediferencovaný karcinom neboli lymfoepiteliom

Z ostatních histologických typů mohou být zastoupeny:

- adenokarcinom,
- adenoidně cystický karcinom,
- lymfomy, sarkomy, melanomy...

Doporučené standardy chemoterapie v tomto protokolu se týkají variant spinocelulárního karcinomu resp. lymfoepiteliomu (v případě nasofaryngu).

Biologické chování:

Společným rysem NHK je tendence k lokoregionálnímu šíření, bohaté lymfatické zásobení

usnadňuje časný vznik metastáz v regionálních lymfatických uzlinách, zatímco vzdálené

metastázy jsou méně časté (nejčastěji postižením orgánem jsou plíce, v daleko menším počtu případů kosti, event. játra).

Prognostické faktory:

- lokalizace nádoru
- stupeň diferenciacie (grading) nádoru
- rozsah onemocnění (staging): pětileté přežití u pacientů bez postižení regionálních uzlin

je 50%, u pacientů s postižením uzlin klesá na 30% a proniká-li infiltrát přes pouzdro uzliny, klesá pětileté přežití pod 20%.

Stagingová vyšetření:

Obligatorní vyšetření:

- Anamnéza + základní fyzikální vyšetření
- ORL vyšetření
- CT (resp. MR) oblasti s tumorem + krku
- Stomatologické vyšetření (zejména před plánovanou RT resp. CH-RT)
- Laboratorní vyšetření (FW, KO+diff, biochemie)
- RTG S+P

Fakultativní vyšetření:

- UZ jater (při klinické symptomatologii nebo elevaci jaterních testů)
 - neurologické vyšetření (při klinické symptomatologii)
 - scintigrafie skeletu (při klinické symptomatologii, výraznější elevace ALP)
 - PET trupu (např. před zvažovanou konkomitantní chemoradioterapií k vyloučení vzdálených metastáz)
- metastáz

Stadium (případné drobné odchylky u jednotlivých topik viz publikace TNM):

0 Tis N0 M0

I T1 N0 M0

II T2 N0 M0

III T3 N0 M0, T1-3 N1 M0

IVA T4 N0,1 M0, T1-4 N2 M0

IVB T1-4 N3 M0

IVC T1-4 N0-3 M1

Terapie:

Léčba nádorů hlavy a krku vyžaduje multidisciplinární přístup, volba jednotlivých léčebných

modalit (chirurgický výkon, radioterapie, chemoterapie) závisí mj. na lokalizaci nádoru, stadiu

onemocnění a celkovém stavu nemocného. Cílem tohoto protokolu je shrnutí standardních

indikací chemoterapie (CHT). Zatímco u časných stadií onemocnění se chemoterapie prakticky neuplatňuje, podrobně jsou diskutovány jednotlivé indikace chemoterapie (adjuvantní, neoadjuvantní, paliativní a v konkomitanci s radioterapií) u lokálně pokročilých

nebo metastatických forem onemocnění. V závěru jsou přehledně shrnuty možné indikace

chemoterapie v závislosti na stadiu u jednotlivých topik. Není diskutována problematika

radioterapie ani indikace a typ jednotlivých chirurgických výkonů.

Lokalizované onemocnění

TNM klasifikace: T1 - T2, N0, M0

V časných stádiích onemocnění je hlavní léčebnou modalitou chirurgická resekce respektive

radioterapie (RT). Volba konkrétní léčebné modalit je závislá na anatomické lokalizaci,

rozsahu nádoru a stavu regionálních uzlin.

Lokálně pokročilé nebo metastatické onemocnění

TNM klasifikace: T3-4, N0 nebo T jakékoliv, N1-3, M0

nebo T jakékoliv, N jakékoliv, M1

Neoadjuvantní chemoterapie

Metaanalýzy dosud publikovaných studií neprokázaly významnější vliv neoadjuvantní chemoterapie jak na zlepšení lokální kontroly, tak na prodloužení celkového přežití ve srovnání s lokoregionální terapií samotnou. Proto není standardně indikována mimo rámec

klinických studií. Jedinou výjimkou jsou nádory hypofaryngu, kde neoadjuvantní chemoterapie s následnou RT může být alternativou rozsáhlého mutilujícího výkonu (laryngofaryngectomie + selektivní/radikální krční disekce), jak vyplývá z randomizované

EORTC studie 24891 publikované v roce 1996, jejíž výsledky byly potvrzeny i při 10letém

sledování. Pro nádory v této oblasti dosud nejsou k dispozici výsledky prospektivních randomizovaných klinických studií s neoadjuvantní konkomitantní chemo-radioterapií.

Dříve byla neoadjuvantní chemoterapie také součástí komplexního léčebného přístupu u lokálně pokročilých nádorů laryngu, kde v kombinaci s radioterapií signifikantně snižovala

nutnost mutilujícího chirurgického výkonu - na základě studie publikované v roce 1991. Ovšem studie Intergroup R91-11 publikovaná na ASCO 2001 prokázala v této indikaci signifikantně lepší výsledky dosahované konkomitantní chemo-radioterapií.

Léčba lokálně pokročilého operabilního karcinomu hypofaryngu vyžadujícího totální laryngofaryngectomii (T2-3, jakékoliv N, M0):

1/ snaha o eliminaci mutilujícího chirurgického výkonu:

- 2 cykly neoadjuvantní chemoterapie FU/DDP (5-FU 1000 mg/m² i.v. kontin. den 1-5 +

DDP 100 mg/m² den 1, interval 28 dní)

- zhodnocení odpovědi, dále dle efektu:

- v případě kompletní remise RT

- v případě parciální remise 3. cyklus CHT (v případě dosažení kompletní remise po 3. cyklu ad RT, jinak chirurgický výkon)

- v případě, že nebylo dosaženo parciální remise, chirurgický výkon

2/ postup primárně s mutilujícím operačním výkonem

- radikální operační výkon

- následně adjuvantní RT v případě vyššího rizika

3/ klinická studie s multimodálním léčebným přístupem ve snaze o eliminaci mutilujícího

chirurgického výkonu, jehož základem je konkomitantní chemoradioterapie

Konkomitantní chemoradioterapie (CH-RT)

Může být v současné době standardně indikována jako primární léčba u pacientů ve velmi dobrém celkovém stavu (PS 0-1) s lokálně pokročilým (T3-T4, N+) resp. inoperabilním

nádorem v oblasti hlavy a krku. Konkomitantní CH-RT dosahuje podle prospektivních randomizovaných klinických studií lepších léčebných výsledků (lokální kontrola i celkové

přežití) ve srovnání se samotnou RT. Metaanalýzy prokázaly absolutní zlepšení celkového

přežití o 8% v pěti letech sledování.

V rámci klinických studií byla v konkomitanci s RT posuzována celá řada cytostatik, ať už

v monoterapii nebo v kombinaci. Až na jedinou výjimku nebyly žádné z režimů porovnávány

navzájem v rámci prospektivní randomizované klinické studie, proto i s ohledem na výsledky

výše citované studie lze v současnosti za standardní režim považovat cisplatinu

v monoterapii. Kombinované režimy jsou vesměs více toxické a jejich účinnost v kombinaci s

RT nebyla přímo porovnána s monoterapií.

V poslední době je rovněž intenzivně zkoumán možný přínos konkomitantní CH-RT

v adjuvanci po chirurgickém odstranění lokálně pokročilého NHK s vyšším rizikem časně

progrese onemocnění (např. prorůstání přes pouzdro uzliny). Výsledky dosud publikovaných

studií jsou kontroverzní, proto tento postup zatím nelze považovat za standardní. Velmi nadějným léčebným přístupem u lokálně pokročilých ZN hlavy a krku se v současnosti jeví

sekvence neoadjuvantní CHT s následnou konkomitantní CH-RT, tento postup je ovšem rovněž zatím vyhrazen pro rámec klinických studií.

Pacientům s probíhající konkomitantní CH-RT musí být poskytnuta komplexní podpůrná

léčba, limitující toxicitou je především slizniční a hematologická toxicita.

Režimy CHT vhodné pro konkomitantní CH-RT (PS 0-1):

Cisplatina v monoterapii á 3 týdny + RT:

cisplatina 100 mg/m² i.v. inf. den 1,22, 43

Cisplatina v monoterapii týdně + RT:

cisplatina 30 - 50 mg/m² i.v. inf. den 1, 1x týdně

Karboplatina v monoterapii + RT [-5]

karboplatina 25 mg/m² i.v.denně v dny RT

Paklitaxel v monoterapii á 3 týdny + RT:

paklitaxel 100 – 175 mg/m² i.v. inf./3hod den 1, 22, 43

Paklitaxel v monoterapii týdně + RT:

paklitaxel 30 – 60 mg/m² i.v.inf./1hod den 1, 1xtýdně

Cisplatina + 5-Fluorouracil + RT:

cisplatina 100 mg/m² i.v. inf. den 1

5-fluorouracil 1000 mg/m² i.v. kontin. den 1-4, týden 1. a 4.

c) Adjuvantní chemoterapie

S výjimkou tumorů nosohltanu nebyl u ZN hlavy a krku prokázán vliv adjuvantní chemoterapie na prodloužení bezpříznakového období nebo celkového přežití, proto není

indikována mimo rámec klinických studií.

Jedině u lokálně pokročilých nádorů nosohltanu (T2-4,N0,M0 nebo T jakékoliv, N+,M0) je

mj. na základě výsledků studie INT 0099 standardní součástí komplexní léčby podání 4 cyklů

adjuvantní chemoterapie po ukončení konkomitantní chemoradioterapie. Výsledky této studie

byly aktuálně potvrzeny další prospektivní randomizovanou studií.

Léčba lokálně pokročilých nádorů nosohltanu (T2-4,N0,M0 nebo T jakékoliv, N+,M0):

1/ RT + cisplatina 100 mg/m² den 1, 22, 43

2/ Následně 4 cykly chemoterapie 5-fluorouracil 1000 mg/m² i.v. kontin. den 1-4+

cisplatina 80 mg/m² i.v. inf. den 1, interval 28 dní + disekce krčních LU v případě inkompletní remise.

d) Paliativní chemoterapie

Paliativní chemoterapie je indikována u pacientů v dobrém celkovém stavu (PS 0-2) v případě metastatického nebo lokálně pokročilého onemocnění s již vyčerpanými možnostmi chirurgie a RT. Zatímco monoterapie dosahuje 15-35% odpovědí, kombinovanou

chemoterapií lze dosáhnout 30-40% odpovědí. Přes vyšší procento odpovědí však dosud nebyl prokázán vliv kombinované chemoterapie na delší celkové přežití ve srovnání s monoterapií. Medián přežití u pacientů léčených paliativní chemoterapií činí 5-6 měsíců,

průměrné 1-roční přežití je 20%.

Mezi nejúčinnější cytostatika patří metotrexát, cisplatina, karboplatina, paclitaxel, docetaxel,

ifosfamid, 5-fluorouracil, bleomycin. Volba chemoterapie by měla být individualizována

především na základě celkového stavu pacienta, rozsahu onemocnění a cílů léčby.

Možné režimy chemoterapie:

kombinovaná léčba (PS 0 nebo 1)

5-FU/DDP

5-fluorouracil 1000 mg/m² i.v. kontin. den 1-4

cisplatina 100 mg/m² i.v. inf. den 1 interval 28 dní

5-FU/CBDCA

5-fluorouracil 1000 mg/m² i.v. kontin. den 1-4

karboplatina AUC 5 (6) i.v. inf. den 1 interval 28 dní

cisplatina/paclitaxel

cisplatina 75 mg/m² i.v. inf. den 1

paklitaxel 175 mg/m² i.v. inf. /3hod den 1 interval 21 - 28 dní

karboplatina/paklitaxel

karboplatina AUC 5 (6) i.v. inf. den 1

paklitaxel 175 mg/m² i.v. inf./3hod den 1 interval 21 - 28 dní

cisplatina/docetaxel

cisplatina 75 mg/m² i.v. inf. den 1

docetaxel 75 mg/m² i.v. inf./1hod den 1 interval 21 – 28 dní

karboplatina/docetaxel

karboplatina AUC 5 (6) i.v. inf. den 1

docetaxel 75 mg/m² i.v. inf./1hod den 1 interval 21 – 28 dní

monoterapie (PS 1 nebo 2)

methotrexat

methotrexat 40 mg/m² i.v. 1x týdně

(eskalace dávky o 10 mg/m² po týdnu při dobré toleranci na 60 mg/m²)

paklitaxel (PS nejhůře 1)

paklitaxel 175 mg/m² i.v. inf./3hod den 1 interval 21 dní

docetaxel (PS nejhůře 1)

docetaxel 100 mg/m² i.v. inf./1hod den 1 interval 21 dní

cisplatina

cisplatina 100 mg/m² i.v. inf. den 1 interval 28 dní

karboplatina

karboplatina AUC 6 (7) i.v. inf. den 1 interval 21 – 28 dní

5-fluorouracil

5-fluorouracil 1000 mg/m² i.v. kontin. den 1-4 interval 28 dní

ifosfamid - možná různá schémata, např.:

ifosfamid 2000 mg/m² i.v. inf./2 hod den 1-3 interval 21 dní

+ uroprotektce mesnou

C. Přehled možných indikací CHT v závislosti na stadiu onemocnění u jednotlivých

Topik

Nádory paranasálních dutin, slinných žláz

a) lokálně pokročilé, neresekabilní onemocnění... konkomitantní CH-RT (PS 0-1)

(pouze epidermoidní karcinomy)

b) reziduum po inkompletní excizi ... konkomitantní CH-RT (PS 0-1)

(pouze epidermoidní karcinomy)

c) inoperabilní recidiva s vyčerpanými ... paliativní CHT (PS 0-2)

možnostmi RT

d) metastatické onemocnění ... paliativní CHT (PS 0-2)

Nádory dutiny ústní, oropharyngu, laryngu

a) lokálně pokročilé, neresekabilní onemocnění... konkomitantní CH-RT (PS 0-1)

b) lokálně pokročilé, potenciálně resekabilní ... konkomitantní CH-RT (PS 0-1)

onemocnění jako možná alternativa mutilujícího

výkonu

c) inoperabilní recidiva s vyčerpanými ... paliativní CHT (PS 0-2)

možnostmi RT

d) metastatické onemocnění ... paliativní CHT (PS 0-2)

Nádory hypofaryngu

- a) lokálně pokročilé, resekabilní za cenu ... neoadjuvantní CHT (PS 0-2)
totální laryngectomie, T2-3, N0-3, M0 jako možná alternativa mutilujícího výkonu (viz výše)
- b) lokálně pokročilé, neresekabilní onemocnění... konkomitantní CH-RT (PS 0-1)
- c) inoperabilní recidiva s vyčerpanými ... paliativní CHT (PS 0-2)
možnostmi RT
- d) metastatické onemocnění ... paliativní CHT (PS 0-2)

Nádory nasopharyngu

- a) lokálně pokročilé onemocnění ... konkomitantní CH-RT s následnou
+ vybrané T2 N0 M0 adjuvantní CHT (viz výše)
(PS 0-2)
- b) recidiva s vyčerpanými ... paliativní CHT (PS 0-2)
možnostmi RT
- c) metastatické onemocnění ... paliativní CHT (PS 0-2)

Pozn.: lokálně pokročilé onemocnění ... T3-4, N0 nebo T jakékoliv, N1-3, M0

Sledování [-7]:

Základní anamnéza + fyzikální vyšetření + ORL

- první rok každé 1-3 měsíce
- druhý rok každé 2-4 měsíce
- 3.- 5. rok každé 4-6 měsíců
- > 5 let každých 6-12 měsíců

RTG S+P

- 1x ročně

Hladina TSH

- každých 6-12 měsíců

Seznam literatury:

1. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group: Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 1991, 324, 1685-1690
2. Forastiere AA, Berkey B, Maor M et al. Phase III trial to preserve the larynx: induction chemotherapy and radiotherapy versus concomitant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone. Intergroup trial R91-11. Proc Am Soc Clin Oncol 2001, 20:2a
3. Lefebvre J-L, Chevalier D, Lubinski B et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. J Natl Cancer Inst 1996, 88: 890-899.
4. Budach V. Current status of chemoradiation in head and neck cancer. Radiother. and Oncol., 64, 2002 (Suppl. 1), S103
5. Jeremic B, Shibamoto Y, Stanisavljevic B et al. Radiation therapy alone or with concurrent low-dose daily either cisplatin or carboplatin in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. Radiother. and Oncol., 43, 1997, 29-37
6. Bernier J, van Glabbeke M, Dommenege C et al: Concurrent chemoradiotherapy with high-dose cisplatin, as compared to radiotherapy alone, significantly increases disease-free (DFS) and overall (OS) in high-risk head and neck carcinoma patients undergoing surgery with curative intent: Results of phase III trial 22931 conducted by Head and Neck Radiotherapy Groups of the EORTC. ASCO 2001, abstr.
7. NCCN Practice Guidelines in Oncology, 12-2003, Head and Neck Cancer,
8. AL-Sarraf M, LeBlanc M, Gin P et al. Superiority of chemoradiotherapy vs. radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer: Preliminary results of intergroup 0099. Proc Am Soc Clin Oncol 1996, 15:313

9. Cohen EE, Lingen MW, Vokes EE. The Expanding Role of Systemic Therapy in Head and Neck Cancer. JCO, Vol 22, No 9, 1-May 2004, 1743 – 1752
10. Lefebvre J-L, Chevalier D, Lubinski B et al. Is laryngeal preservation with chemotherapy safe in the treatment of hypopharyngeal SCC? Final results of the phase III EORTC 24891 trial.
11. Wee J, Tan EH, Tai BC et al. Phase III randomised trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with ACJJ/UICC stage 3 and 4 nasopharyngeal cancer of the endemic variety. Proc Am Soc Clin Oncol 2004, abstr. 5500
12. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck SCC: Three meta-analyses of updated individual data-MACHNC, Lancet 355, 949-955, 2000
13. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al. Postoperative concurrent radiochemotherapy in high-risk SCC of the head and neck: Initial report of RTOG 9501/Intergroup phase III trial. Presented at Am Soc Clin Oncol 38th annual meeting, Orlando, FL, 2002
14. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL et al: An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck. J Clin Oncol 21: 92-98, 2003
15. TNM klasifikace zhoubných nádorů, 5. vydání 1997, česká verze 2000, s. 23-49

Příloha č.3D) Protokol léčby Ca. hrtanu Masarykova nemocnice Ústí n/L

Masarykova nemocnice Ústí nad Labem
Oddělení radioterapie
Sociální péče 3316/12 (areál v podhájí)
Ústí nad Labem 400 11

Výpis z protokolu léčby karcinomu hrtanu

Nádory hlasivek

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

T1a postihnuta jedna hlasivka

T1b postihnuty obě hlasivky

T2 – tumor se šíří na supraglottis nebo subglottis nebo je snížena pohyblivost hlasivek

T3 – tumor je ohraničen na larynx s fixací hlasivek

T4 – tumor se šíří mimo larynx

T1,2 N0M0 – chirurgické řešení /chordectomie, parc. laryngectomie, laser pro T1/ nebo radikální radioterapie

- technika radioterapie – 2 konvergentní pole s klíny
- PTV – zahrnuje hlasové vazy, chrupavku štítnou a prstencovou
- celková dávka na minimální isodose 66 Gy, klasickou frakcionací s dávkou na frakci 2 Gy
- kritický orgán mícha – toleranční dávka 43 Gy

T3,4 NXM0 – kurativní radioterapie

- ozařovací technika – 2 protilehlá laterolaterální pole s klíny
- PTV1 - zahrnuje larynx včetně krčních uzlin, celková dávka do oblasti PTV1 na minim. isodose 39,6 Gy /22 frakcí s dávkou na frakci 1,8 Gy/
- PTV2 – po 40 Gy redukce objemu před míšní kanál do celkové dávky 60 Gy do PTV2 s dávkou na frakci 2 Gy, technikou 2 laterolaterálních či konvergentních polí s klíny
- v případě residuálního onemocnění celková ložisková dávka 70 Gy
- v případě T3,4 či N+ u pacientů do 70ti let, s KI /Karnofski index/ nad 70%, hodnotami glob. clear. v mezích normy – konkomitantní radiochemoterapie /radioterapie potencovaná současným podáním cis platiny v dávce 40 mg/m2/

Pooperační radioterapie je indikována:

1/ R1 nebo R2 resekce

2/ perineurální šíření, angioinvas

3/ histologicky T3,T4

3/ histologicky pozitivní uzliny N2,3, extrakapsulární šíření

4/ úzký okraj, méně než 5 mm

- PTV1 – lůžko laryngu, krční lymfatické uzliny

- technika – 2 protilehlá laterolaterální pole s klíny, ložisková dávka 39,6 Gy, klasická frakcionace s dávkou na frakci 1,8 Gy, 22 frakcí /22x1,8 Gy/

- PTV2 – po 40 Gy redukce objemu mimo míchu, ložisková dávka do oblasti

PTV2 56 Gy, s dávkou na frakci 2 Gy, technika – 2 konvergentní pole s klíny

Nádory subglotické oblasti

T1 - nádor omezen na subglottis

T2 – nádor se šíří na hlasivky s jejich zachovalou nebo sníženou pohyblivostí

T3 – nádor omezen na larynx s fixací hlasivek

T4 – nádor se šíří mimo larynx

- technika radioterapie – 2 protilehlá laterolaterální pole s klíny a jedno přímé ventrální na oblast horního mediastina/50 Gy/
- ozařovací techniky a dávkování obdobné jako u pokročilých stádií karcinomu hlasivek
- v případě **T3,4** či **N+** u pacientů do 70ti let, KI nad 70 %, s hodnotami glob. clearance. v mezích normy konkomitantní radiochemoterapie

Nádory supraglotické oblasti

T1 – nádor omezený na jednu sublokalitu s normální pohyblivostí hlasivek

T2 – nádor se šíří na více sublokalit s normální pohyblivostí hlasivek

T3 – nádor je omezen na larynx, fixace hlasivek

T4 – nádor se šíří mimo larynx

T1,2 N0M0 – parc. laryngectomie nebo radioterapie

T3,4 – totální laryngectomie, disekce krčních uzlin, adjuvantní radioterapie

N+ - neoadjuvantní terapie, adjuvantní nebo kurativní radioterapie, konkomitantní radiochemoterapie, event. paliativní terapie

- PTV1 – larynx, farynx, horní krční lymfatické uzliny, v případě N+ nebo postižení pyriformních sinů včetně dolních krčních uzlin a nadklíčku
- technika – 2 protilehlá laterolaterální pole s klíny
- PTV2 – po 40 Gy redukce objemu mimo krční míchu
- celková ložisková dávka 60-70 Gy

Pacienti jsou ozařováni X zářením lineárního urychlovače Mevatronu firmy Siemens, energií 6 MV.

Vždy

- na míru zhotovena fixační maska z termoplastického materiálu ORFIT
- plánovací CT vyšetření s fix. pomůckami v ozařovací poloze /po 1 cm/
- zhotovení ozařovacího plánu v plán. systému Plato
- simulace
- poučení pacienta, informovaný souhlas
- zahájení radioterapie
- kontrolní simulace + kontroly lékařem v průběhu léčby

Příloha č.3E) Protokol léčby Ca. hrtanu FN Ostrava

FN Ostrava
Radioterapeutická klinika
17. listopadu 1790
Ostrava 708 52

**Protokol radioterapeutické léčby
karcinomu hrtanu**

LARYNX

Anatomické lokalizace a sublokalizace

1. Supraglottis (C32.1)

Epilarynx včetně marginální zóny

a. Suprahyoidální epiglottis (včetně volného okraje epiglottis, linguálního (C10.1) a laryngeálního povrchu)

b. Plica aryepiglottica, pohled z laryngu

c. Arytenoidní oblast

Supraglottis bez epilaryngu

d. Infrahyoidální epiglottis

e. Ventrikulární řasy (nepravé vazy hlasové)

2. Glottis (C32.0)

a. Vazy hlasové

b. Přední komisura

c. Zadní komisura

3. Subglottis (C32.2)

Stagingová vyšetření:

1. anamnesa
2. ORL vyšetření
3. RTG plic
4. CT krku (nebo NMR)
5. histologické vyšetření
6. základní biochemické vyšetření séra a krevní obraz

TNM klinická klasifikace

Supraglottis

T - Primární nádor	
TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom <i>in situ</i>
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 oblast mimo supraglottis (např. 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 s menší erozí / narušením chrupavky štítné (např. vnitřní povrchové vrstvy)
T4a	nádor prorůstá chrupavkou štítnou nebo postihuje tkáň mimo larynx, např. tracheu, měkké tkáň krku včetně hlubokých / extraglossálních svalů jazyka (m. genioglossus, hyoglossus, palatoglossus a styloglossus), páskové svaly, štítnici, jícen
T4b	nádor postihuje prevertebrální prostor, struktury mediastina nebo obrůstá a. carotis

Glottis

T - Primární nádor	
TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom <i>in situ</i>
T1	nádor je omezen na jednu nebo obě hlasivky (může postihovat přední nebo zadní komisuru) s jejich normální pohyblivostí
T1a	nádor je omezen na jednu hlasivku

T1b	nádor postihuje obě hlasivky
T2	nádor se šíří na supraglottis a/nebo subglottis a/nebo je narušena pohyblivost hlasivek
T3	nádor je omezen na larynx s fixací hlasivek a/nebo postihuje paraglottický prostor a/nebo s menší erozí / narušením chrupavky štítné (např. vnitřní povrchové vrstvy)
T4a	nádor prorůstá chrupavkou štítnou nebo postihuje tkáň mimo larynx, např. tracheu, měkké tkáň krku včetně hlubokých / extraglosálních svalů jazyka (m. genioglossus, hyoglossus, palatoglossus a styloglossus), páskové svaly, štítníci, jícen
T4b	nádor postihuje prevertebrální prostor, struktury mediastina nebo obrůstá a. carotis

Subglottis

T - Primární nádor	
TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom <i>in situ</i>
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 postihuje tkáň mimo larynx, např. tracheu, měkké tkáň krku včetně hlubokých / extraglosálních svalů jazyka (m. genioglossus, hyoglossus, palatoglossus a styloglossus), páskové svaly, štítníci, jícen
T4b	nádor postihuje prevertebrální prostor, struktury mediastina nebo obrůstá a. carotis

N – Regionální mízní uzliny	
NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	metastáza v jediné stejnostranné mízní uzlině, 3 cm nebo méně v největším rozměru
N2	metastáza(y) v jediné stejnostranné mízní uzlině větší než 3 cm, ne však více než 6 cm v největším rozměru; nebo ve vícero stejnostranných mízních uzlinách, z nichž žádná není větší než 6 cm v největším rozměru; nebo v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách, z nichž žádná není větší než 6 cm v největším rozměru
N2a	metastáza v jediné stejnostranné mízní uzlině větší než 3 cm, ne však více než 6 cm v největším rozměru
N2b	metastázy ve vícero stejnostranných mízních uzlinách, žádná není větší než 6 cm v největším rozměru
N2c	metastázy v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách, žádná není větší než 6 cm v největším rozměru
N3	metastáza(y) v mízní uzlině větší než 6 cm v největším rozměru

Poznámka: Mízní uzliny ve střední čáře se považují za uzliny stejnostranné.

M - Vzdálené metastázy	
MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

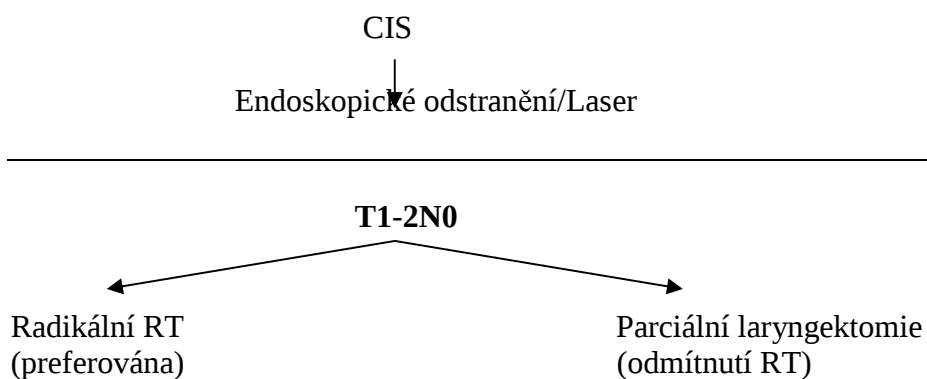
G – Histopatologický grading	
GX	stupeň diferenciaci nelze hodnotit
G1	dobře diferencovaný
G2	středně diferencovaný

G3	špatně diferencovaný
G4	nediferencovaný

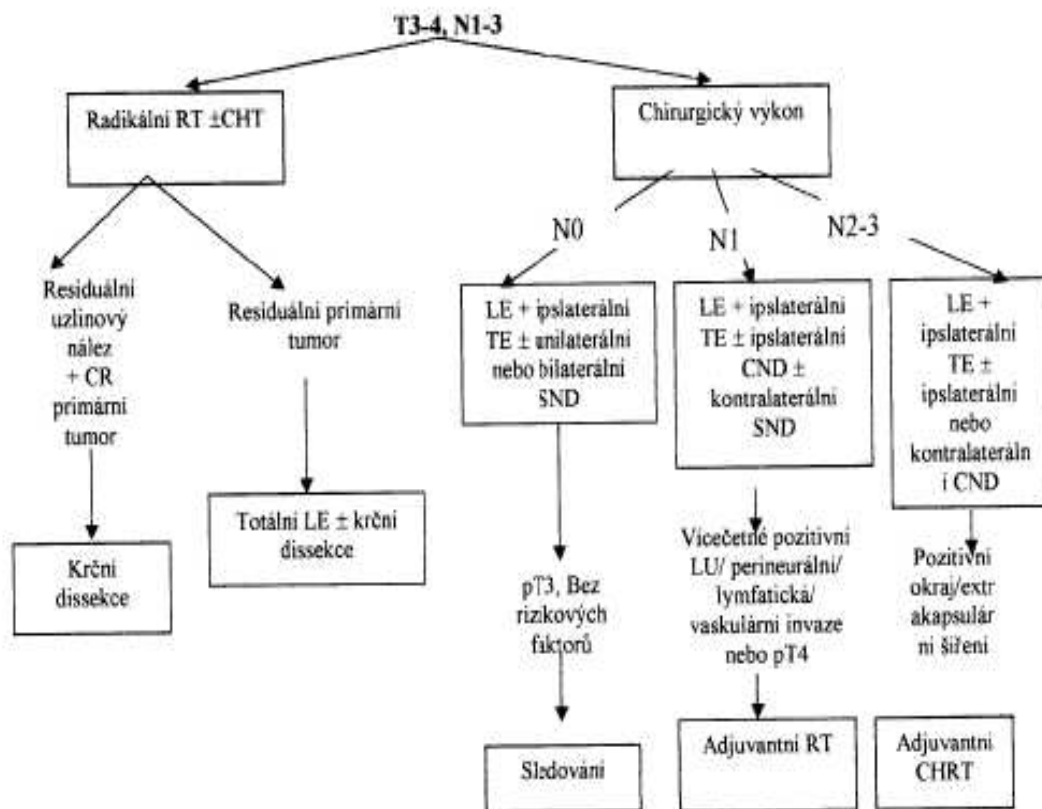
Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium I	T1 N0 M0
Stadium II	T2 N0 M0
Stadium III	T1-3 N1 M0
	T3 N0 M0
Stadium IVA	T1-3 N2 M0
	T4a N0-2 M0
Stadium IVB	T4b jakékoliv N M0
	jakékoliv T N3 M0
Stadium IVC	jakékoliv T jakékoliv N M1

Léčba

Glottis

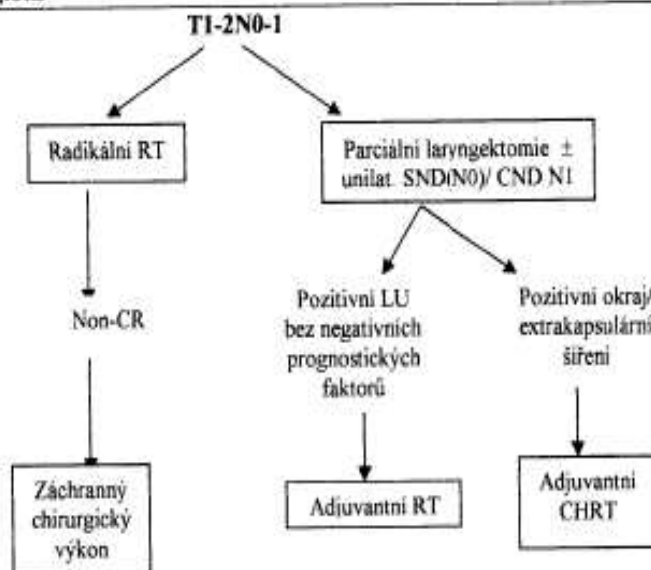


Výsledky RT okolo 90-95% CR v 5-letech za zachování hrtanu, minimální toxicita, proto přednost před chir. výkonem

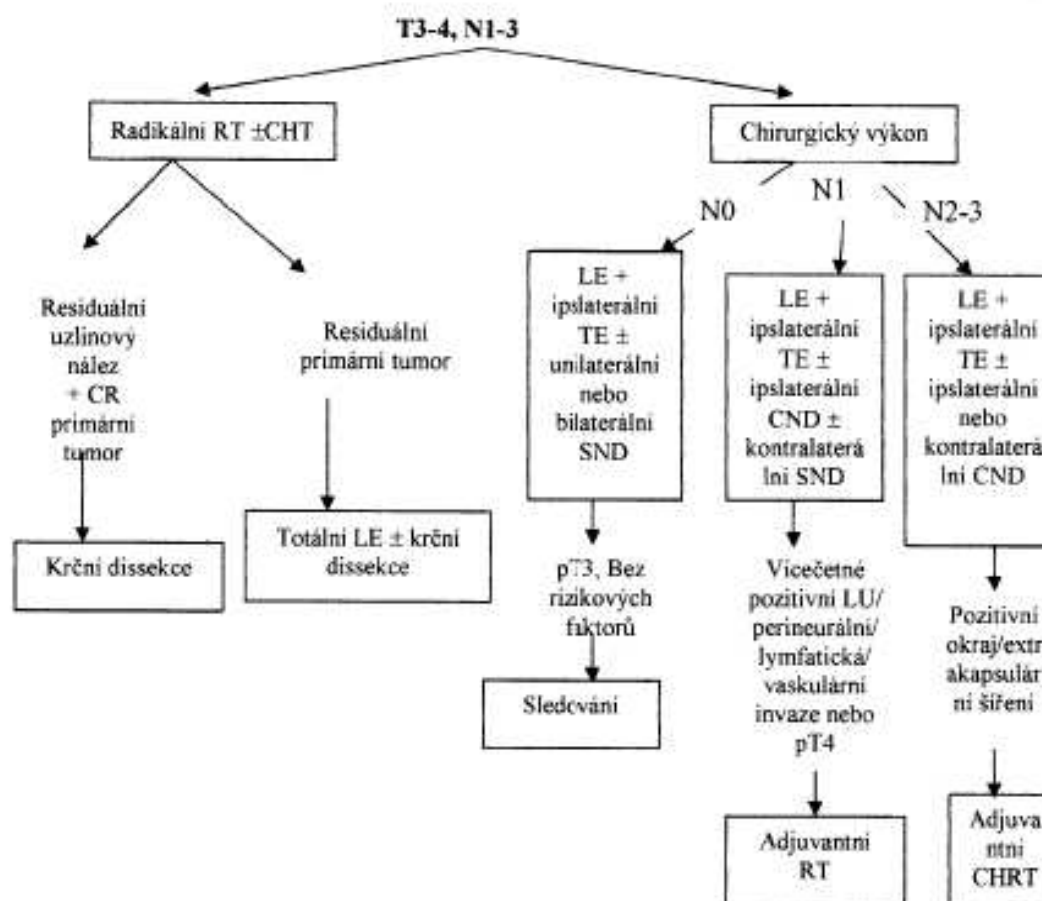


Preferujeme RT jako první terapeutickou modalitu – srovnatelné výsledky za lepší kvality života + vysoké procento pacientů, kteří mají jako první modalitu chirurgickou léčbu, podstoupí adjuvantní RT, tedy obě modalitty

Supraglotis



Varianty rovnocenné, volba po konzultaci na onkologickém týmu, bere se v úvahu volba pacienta;



Preferujeme RT jako první terapeutickou modalitu – srovnatelné výsledky za lepší kvality života

Léčba disseminovaného onemocnění:

1. Paliativní chemoterapie +/- lokální paliativní RT

Radioterapie +/- chemoterapie:

a) Akcelerovaná radioterapie:

- 1) technika concomitant boost 5 týdnů, preferována pro tumory s G1-2, bez CHT
- 2) technika concomitant boost 6 týdnů, preferována pro tumory s G3, s CHT

b) Normofrakcionovaná RT:

- 1) pacienti v horším výkonnostním stavu, bez CHT
- 2) kurativní radioterapie, pacient nevhodný k akcelerované léčbě, +/- kombinace s CHT
- 3) adjuvantní RT, kombinace s CHT podle rizikových faktorů

Preferujeme akcelerovanou radioterapii

Chemoterapie

Konkomitantní:

- a) DDP 40 mg/m, 1x týdně
- b) Paclitaxel 80 mg/m 1x týdně (v případě KI pro DDP)

Paliativní

1.linie

PF (CDDP 100 mg/m² x 1 + 5-FU 1000 mg/m² x 5) q3-4w

CDDP 100 mg/m² q3-4t

2.linie

MTX 40-60 mg/m² qw

Sledování

- 1.r. – každé 3 měsíce
- 2.r. – každé 4 měsíce
- 3.-5.r. - každých 6 měsíců
- > 5.r. – 1 za rok

Obligatorně

- Anamnéza
- ORL vyšetření
- Toxicita (RTOG late toxicita)

Fakultativně

- CT/NMR krku
- RTG S+P
- TSH, byla-li štítná žláza v ozařovaném objemu 1x/12m

Příloha č.3F) Protokol léčby Ca. hrtanu FN Bulovka

FN Bulovka
Ústav radiační onkologie FNB
Budínova 2
180 81 Praha 8

**PROTOKOL RADIOTERAPEUTICKÉ LÉČBY
KARCINOMU HRTANU**

LARYNX

Epidemiologie ^{3,5)}

- 2% ze všech maligních nádorů
- Muži:ženy 4,5:1

Etiologie ^{2,3,4)}

- Chronický nikotinismus (černý tabák > bílý)
- Chronický stylismus (supraglottis)
- Chronická extenzivní hlasová zátěž
- Chronická laryngitida
- Chronický gastrický reflux
- Dietní faktory
- Vlivy prostředí : dřevný prach, azbest
- Ionizující záření

Anatomické lokalizace a sublokalizace ^{1,4)}

1. Supraglottis (C32.1)

Epilarynx včetně marginální zóny

- a. Suprahyoidální epiglottis (včetně volného okraje epiglottis, lingválního (C.10.1) a laryngálního povrchu)
- b. Plica aryepiglottica, pohled z laryngu
- c. Arytenoidní oblast

Supraglottis bez epilaryngu

- d. Infrahyoidální epiglottis
- e. Ventrikulární řasy (nepravé vazy hlasivkové)

2. Glottis (C32.0)

- a. Vazy hlasové

- b. Přední komisura
 - c. Zadní komisura
3. Subglottis (C32.2)

- Supraglottis 30-35%
- Glottis 60-65%
- Subglottis 5%

Histologická klasifikace ^{3,5)}

- Epidermoidní karcinom (> 95%) – superficiální invazivní karcinom, verukózní karcinom(1-2% karcinomů glottis), pseudosarkomatoidní karcinom, anaplastický karcinom, karcinom z přechodných buněk, lymfoepiteliom)
- Maligní nádory slinných žláz (mukoepidermoidní karcinom, adenokarcinom, adenoidně-cystický karcinom)
- Neuroendokrinní (malobuněčný karcinom, paragangliom, karcinoid)
- Onkocytický karcinom
- (Maligní melanom, lymfomy, plasmocytom, sarkomy – jejich léčba probíhá odlišně dle příslušných protokolů)

TNM klinická klasifikace ⁴⁾

Supraglottis

T - Primární nádor	
TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom <i>in situ</i>
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 oblast mimo supraglottis (např. 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 s menší erozí / narušením chrupavky štítné (např. vnitřní povrchové vrstvy)
T4	nádor prorůstá chrupavkou štítnou nebo postihuje tkáň mimo larynx, např. tracheu, měkké tkáň krku včetně hlubokých / extraglossálních svalů jazyka (m. genioglossus, hyoglossus, palatoglossus a styloglossus), páskové svaly, štítnici, jícen

Glottis

T - Primární nádor	
TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom <i>in situ</i>
T1	nádor je omezen na jednu nebo obě hlasivky (může postihovat přední nebo zadní komisuru) s jejich normální pohyblivostí
T1a	nádor je omezen na jednu hlasivku
T1b	nádor postihuje obě hlasivky
T2	nádor se šíří na supraglottis a/nebo subglottis a/nebo je narušena pohyblivost hlasivek
T3	nádor je omezen na larynx s fixací hlasivek a/nebo postihuje paraglottický prostor a/nebo s menší erozí / narušením chrupavky štítné (např. vnitřní povrchové vrstvy)
T4	nádor prorůstá chrupavkou štítnou nebo postihuje tkáň mimo larynx, např. tracheu, měkké tkáň krku včetně hlubokých / extraglossálních svalů jazyka (m. genioglossus, hyoglossus, palatoglossus a styloglossus), páskové svaly,

	štítníci, jícen
--	-----------------

Subglottis

T - Primární nádor	
TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom <i>in situ</i>
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
T4	nádor prorůstá chrupavkou prstencovou nebo štítnou a/nebo postihuje tkáň mimo larynx, např. tracheu, měkké tkáň krku včetně hlubokých / extraglosálních svalů jazyka (m. genioglossus, hyoglossus, palatoglossus a styloglossus), páskové svaly, štítníci, jícen

N – Regionální mízní uzliny	
NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	metastáza v jediné stejnostranné mízní uzlině, 3 cm nebo méně v největším rozměru
N2	metastáza(y) v jediné stejnostranné mízní uzlině větší než 3 cm, ne však více než 6 cm v největším rozměru; nebo ve vícero stejnostranných mízních uzlinách, z nichž žádná není větší než 6 cm v největším rozměru; nebo v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách, z nichž žádná není větší než 6 cm v největším rozměru
N2a	metastáza v jediné stejnostranné mízní uzlině větší než 3 cm, ne však více než 6 cm v největším rozměru
N2b	metastázy ve vícero stejnostranných mízních uzlinách, žádná není větší než 6

	cm v největším rozměru
N2c	metastázy v oboustranných či jednostranných mizních uzlinách, žádná není větší než 6 cm v největším rozměru
N3	metastáza(y) v mizní uzlině větší než 6 cm v největším rozměru

M - Vzdálené metastázy	
MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

Rozdělení do stadií

0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
IV A	T4	N0-2	M0
	jakékoli T	N2	M0
IV B	jakékoli T	N3	M0
IV C	jakékoli T	jakékoli N	M1

G – Histopatologický grading	
GX	stupeň diferenciaci nelze hodnotit
G1	dobře diferencovaný
G2	středně diferencovaný
G3	špatně diferencovaný
G4	nediferencovaný

Postižení lymfatických uzlin ^{2,3,5)}

Supraglottis

- Ipsilaterální 55%, bilaterální 16% (T1 63%, T2 70%, T3 79%, T4 73%)
- Oblast II. > III., I.

Subglottis

- 20 – 55%
- Prelaryngeální (Delfská), pretracheální, paratracheální, horní mediastinální, oblast III., Supraklavikulární

Glottis

- I. Stadium 0-2%, II.- III. Stadium 10 – 15%

Distanční metastázy ⁵⁾

Supraglottis 13-19%

Prognostické a prediktivní faktory ^{2,5,6,7,9,10)}

Supraglottis

- T
- N
- Klinické stadium
- Pohlaví
- PS
- Frakcionace

Glottis

- T

- Makroskopická prezentace léze
- G
- Pohlaví
- KPS
- Stav p53
- Hladina Hb před RT
- Perzistující dystonie po RT
- Celková doba ozařování
- Jednotlivá ozařovací dávka
- Elektivní RT krčních uzlin

Vstupní vyšetření ^{1,2,5)}

Obligatorní

- Anamnéza, fyzikální vyšetření
- KO, biochemické vyšetření, TSH
- Histologická verifikace
- RTG S+P
- CT/MRI krku

Fakultativní

- BRSK
- ESK
- SONO krku
- Stomatologické vyšetření před RT
- Vyšetření plicních funkcí (před SLE, parciálními výkony)

Léčba ^{1,2,5,9)}

- Volba optimálního léčebného postupu musí zahrnovat předpokládaná funkční, kosmetická a socioekonomická hlediska – individuální pro každého pacienta
- Optimální léčebný postup musí být navržen odborným týmem – spoluúčast pacienta v rozhodovacím procesu

Supraglottis

N0

Resekabilní – nevyžadující TLE

(T1 – 2 N0)

EBRT → CR
→ < CR => S

S – endoskopická resekce (superficiální T1)

S – SLE ± SND (=> EBRT)

Pozn.:

- Endoskopická resekce doporučena pouze u superficiálních $\leq$ T1 nádorů ^{1,2)}
- Resekabilní – vyžadující TLE

(T3-4 N0)

CHRT → CR

→ < CR => S

EBRT → CR

→ < CR => S

S – TLE + ipsilat./bilat.SND =>EBRT

CHT – 2s. → < PR => S – TLE + ipsilat./bilat. SND => EBRT

→ ≥ PR => CHT – 1s => EBRT → CR

→ < CR => S

Pozn.:

- S doporučena u nádorů s invazí do chrupavky, kůže, masivní infiltrací kořene jazyka ¹⁾
- CHT jako součást OP léčby doporučena pouze u nádorů resekabilních, vyžadujících TLE ^{11,12)}

N+

Resekabilní – nevyžadující TLE

(T1-2 N+, vybrané T3-4 N+)

CHRT → CR

→ < CR => S

$EBRT \rightarrow CR_T \rightarrow CR_N: N1$
 $(N2,3 \Rightarrow CND)$
 $\rightarrow < CR_N \Rightarrow SND/CND$
 $\rightarrow < CR_T \Rightarrow S$

$S - SLE + CND \Rightarrow EBRT$

$CND \Rightarrow EBRT \rightarrow CR$
 $\rightarrow < CR \Rightarrow S$

Resekabilní – vyžadující TLE
(T3-4 N+)

$CHRT \rightarrow CR$
 $\rightarrow < CR \Rightarrow S$

$EBRT \rightarrow CR_T \rightarrow CR_N: N1$
 $(N2,3 \Rightarrow CND)$
 $\rightarrow < CR_N \Rightarrow SND/CND$
 $\rightarrow < CR_T \Rightarrow S + SND/CND$

$S - SLE + CND \Rightarrow EBRT$

$CHT - 2s. \rightarrow < PR \Rightarrow S - TLE + CND \Rightarrow EBRT$
 $\rightarrow \geq PR \Rightarrow CHT - 1s. \Rightarrow EBRT \rightarrow CR: N1$
 $N2,3 \Rightarrow CND$
 $\rightarrow PR \Rightarrow S$

Pozn.:

- RT doporučena u nádorů malého objemu, s menším postižením kořene jazyka či stěny faryngu⁹⁾
- CHT jako součást OP léčby doporučena pouze u nádorů resekabilních, vyžadujících TLE^{11,12)}

Neresekabilní

KI > 70

CHRT

KI < 70

EBRT ± BRT

BSC

Recidiva

LRR

Původní nádor léčen RT (CHRT)

→ resekabilní => S

→ neresekabilní => BRT
 => CHT
 => BSC

Původní nádor neléčen RT (CHRT)

→ resekabilní => S ± RT

→ neresekabilní => RT + CHT
 => RT

DMR

=> CHT
=> BSC

S

- Kontraindikace SLE ⁵⁾
- Fixace arytenoidů
- Oboustranné postižení arytenoidů
- Postižení apexu piriformního sinu
- Invaze do cartilago thyroidea či cricoidea
- Postižení postkrikoidního prostoru
- Narušení mobility hlasivek
- Šíření do glottis Extenzivní postižení kořene jazyka
- Chronická plicní onemocnění

EBRT

Indikace adjuvantní EBRT ¹⁾

- N+

- T3-4
- Úzké/pozitivní okraje řezu
- Perineurální/lymfangio-/angioinvaze

Zdroj záření ⁵⁾

- LINAC 4-6 MeV
- ⁶⁰Co ozařovač
- (ee na oblast zadních krčních uzlin 6-15 MeV)

Zaměření svazku ⁵⁾

- Poloha pacienta: na zádech, imobilizace obličejovou maskou, extenze hlavy, autotrakce u pacienta s krátkým krkem
- Vymezení svazku: individuální vykrývací bloky, míšní blok v místě napojování polí, zadní míšní blok u T techniky 3 polí, gravitační blok
- Izocentrické zaměřování
- Simulace: CT/RTG simulátor
- Verifikace: před zahájením EBRT, při každé změně, jinak dle potřeby

Techniky EBRT ⁵⁾

Horní krk

T1-2 N0:

- Individuální techniky s vynecháním míchy, zadních krčních uzlin (2 LL, konvergentní pole)

T3-4, N+:

Shrinkage field techniky

- 3 pole (T technika se zadním míšním blokem) do BED 50 Gy – poté zmenšení s vynecháním míchy, zadních krčních uzlin (2 LL, konvergentní pole)
- 2LL pole do BED 45 Gy – poté zmenšení s vynecháním míchy, zadních krčních uzlin (2 LL, konvergentní pole) + ee boost na oblast zadních krčních uzlin ¹³⁾
- Modifikovaná rotační technika s užitím gravitačního bloku

Dolní krk

T3-4, N+:

Přímé AP pole do 30 mm

CO⁵⁾

- Nádor + lem (2-3 cm) + spádové krční uzliny
- Elektivní RT zadních krčních, dolních krčních a supraklavikulárních uzlin: T3,4 a/nebo N+
- Elektivní RT retro-/parafaryngeálních uzlin: T3,4 a/nebo N+ a/nebo postižení piriformního sinu a/nebo laterální či zadní stěny hypofaryngu (kraniální okraj pole nad C1 k bazi lebny)
- Elektivní RT horních mediastinálních uzlin: postižení dolních jugulárních, supraklavikulárních uzlin, subglottis

Dávkování a frakcionace ¹⁾

Samostatná RT/CHRT

- Primární nádor ≥ 66 Gy CF (≥ 70 Gy CF nerezekabilní)
- N+ ≥ 66 Gy CF
- Low-risk N ≥ 50 Gy CF

Event.

- AFX-C 72Gy/6 týdnů/1,8Gy/d – posledních 12 dnů BID 1,8Gy + 1,5Gy^{18,19,20)}
- HFX 81,6Gy/7 týdnů/1,2Gy BID^{14,15,16,17,19,20)}

Adjuvantní RT

- Primární nádor ≥ 60 Gy CF
- High-risk N ≥ 60 Gy CF
- Low-risk N ≥ 50 Gy CF

Toleranční dávky

- Mícha 45Gy

BRT²¹⁾

CHT^{1,5,27)}

Konkomitantní^{32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46)}

- CDDP 40 mg/m² i.v. a 1 týden
- pTX 60 mg/m² i.v. a 1 týden^{47,48)}

Indukční v rámci OP léčby^{11,12,25,26,27,28,29,30,31)}

- CDDP 100 mg/m² i.v.d 1 + 5-FU 1000 mg/m²KI d 1-5 a 3 t

Glottis

HGD, Tis

EBRT

S – endoskopická resekce (stripping, laserová ablace)

Pozn.:

- Endoskopická resekce doporučena pouze u superficiálních $\leq T1$ nádorů ¹⁾

Resekabilní – nevyžadující TLE

(T1-2)

EBRT $\rightarrow$ CR
 $\rightarrow < CR \Rightarrow S$

S – endoskopická resekce (stripping, laserová ablace)

S – PLE $\rightarrow N0$
 $\rightarrow N+ \Rightarrow ND \Rightarrow EBRT$
 $\Rightarrow EBRT$

Resekabilní – vyžadující TLE

(T3-4)

EBRT $\rightarrow CR \rightarrow N0$
 $\rightarrow N+ \rightarrow CR \rightarrow N1$
 $\rightarrow N2,3 \Rightarrow CMD$
 $\rightarrow < CR \Rightarrow SND/CND$
 $\rightarrow < CR \Rightarrow S$

S – TLE + ND $\Rightarrow EBRT$
N0: ipsilat./bilat. SND
N1: ipsilat. CND $\pm$ kontraalt SND
N2,3: ipsilat./bilat CND

CHT – 2s. $\rightarrow < PR \Rightarrow S \Rightarrow EBRT$

$\rightarrow \geq PR \Rightarrow CHT - 1s. \rightarrow CR \Rightarrow EBRT$

$\rightarrow PR \Rightarrow EBRT \rightarrow CR: N0,1$

$N2,3 \Rightarrow CND$

$\rightarrow < CR \Rightarrow S$

Pozn.:

- EBRT doporučena u nádorů malého objemu, s minimálním postižením chrupavky a měkkých tkání krku⁹⁾

- CHT jako součást OP léčby doporučena pouze u nádorů resekabilních, vyžadujících TLE^{11,12)}

Neresekabilní

KI > 70

CHRT

KI < 70

EBRT ± BRT

BSC

Recidiva

LRR

Původní nádor léčen RT (CHRT)

→ resekabilní => S

→ neresekabilní => BRT
 => CHT
 => BSC

Původní nádor neléčen RT (CHRT)

→ resekabilní => S ± RT

→ neresekabilní => RT + CHT
 => RT

DMR

=> CHT
=> BSC

S^{6,22)}

Chordektomie

- ≤ kompletní postižení jedné hlasivky včetně přední komisury
- zachovalá hybnost hlasivek

HemiLE

- ≤ kompletní postižení jedné hlasivky a ≤ 1/3 kontralaterální
- šíření do subglottického prostoru ≤ 1 cm ventrálně, ≤ 0,5 cm dorsálně
- minimální postižení processus vokalis a/nebo arytenoidů
- snížená hybnost hlasivek

TLE

- větší rozsah

Indikace adjuvantní EBRT ¹⁾

- N2,3
- Extrakapsulární propagace
- T4
- Subglottická propagace
- Úzké/pozitivní okraje řezu
- Perineurální/lymfangio-/angioinvaze
- Iniciální TS

Zdroj záření ⁵⁾

- LINAC 4-6 MeV
- ⁶⁰Co ozařovač
- (ee na oblast zadních krčních uzlin 6-15 MeV)

Zaměření svazku ⁵⁾

- Poloha pacienta: na zádech, imobilizace obličejovou maskou, extenze hlavy, autotrakce u pacienta s krátkým krkem
- Vymezení svazku: individuální vykrývací bloky, míšní blok v místě napojování polí, zadní míšní blok u T techniky 3 polí, gravitační blok
- Izocentrické zaměřování
- Simulace: CT/RTG simulátor
- Verifikace: před zahájením EBRT, při každé změně, jinak dle potřeby

Techniky EBRT ⁵⁾

Horní krk

T1-2 N0:

- Individuální techniky s vynecháním míchy, zadních krčních uzlin (2 LL, konvergentní pole)

- Pole:

Kraniálně: horní okraj cartilago thyroidea

Kaudálně: dolní okraj cartilago cricoidea (dolní okraj C6)

Ventrálně: 1 cm před kůží v úrovni hlasivek

Dorsálně: zahrnuje přední porci zadní stěny faryngu

T3-4, N+:

Shrinkage field techniky

- 3 pole (T technika se zadním míšním blokem) do BED 50 Gy – poté zmenšení s vynecháním míchy, zadních krčních uzlin (2 LL, konvergentní pole)

- 2LL pole do BED 45 Gy – poté zmenšení s vynecháním míchy, zadních krčních uzlin (2 LL, konvergentní pole) + ee boost na oblast zadních krčních uzlin ¹³⁾

- Modifikovaná rotační technika s užitím gravitačního bloku

Dolní krk

T3-4, N+:

Přímé AP pole do 30 mm

CO⁵⁾

- Nádor + lem (2-3 cm) + spádové krční uzliny

- Elektivní RT zadních krčních, dolních krčních a supraklavikulárních uzlin: T3,4 a/nebo N+

- Elektivní RT retro-/parafaryngeálních uzlin: postižení piriformního sinu a/nebo laterální či zadní stěny hypofaryngu (kraniální okraj pole nad C1 k bazi lebny)

- Elektivní RT jugulodigastrických a středních jugulárních krčních uzlin: při porušení mobility hlasivek

Dávkování a frakcionace ¹⁾

Samostatná RT/CHRT

- Primární nádor ≥ 66 Gy CF - N+ ≥ 66 Gy CF
- N+ ≥ 66 Gy CF
- Low-risk N ≥ 50 Gy CF
- SD ≥ 2 Gy

Adjuvantní RT

- Primární nádor ≥ 60 Gy CF
- High-risk N ≥ 60 Gy CF
- Low-risk N ≥ 50 Gy CF

Toleranční dávky

- Mícha 45Gy

CHT ^{1,5,27)}

Konkomitantní ^{32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46)}

- CDDP 40 mg/m² i.v. a 1 týden
- pTX 60 mg/m² i.v. a 1 týden ^{47,48)}

Indukční v rámci OP léčby ^{11,12,25,26,27,28,29,30,31)}

- CDDP 100 mg/m² i.v.d 1 + 5-FU 1000 mg/m² KI d 1-5 a 3 t

F/U^{1,2,23,24)}

- Fyzikální vyšetření

1.r.: a 1-3 m

2.r.: a 2-4 m

3.-5.r.: a 4-6 m

> 5.r.: a 6-12 m

- RTG S+P

a 12 m

- TSH byla-li štítná žláza v ozařovaném objemu

1.r.: a 6 m

> 1.r.: a 12 m

Použitá literatura

1. NCCN Practice Guidelines for Head and Neck Cancers, Version 2000. 15-19.

Version 2001.

2. PDQ NCI

3. De Vita, V., T., Hellman, S., Rosenberg, S., A., a kol.: Cancer – Principles and Practice Oncology, Lippincott-Raven 1997. 802-821.

4. TNM klasifikace zhoubných novotvarů. Páté vydání 1997. Česká verze 2000. Wiley-Liss, 35-39.

5. Libel, S., A., Philips, T., L.: Textbook of radiation oncology. W.B. Saunders Company, USA, 1998: Philips, T., L., Fu, K., K.: The Larynx. 497-512.

6. Mendenhall, W., M., Amdur, R., J., Morris, Ch., G., a kol.: **T1-T2N0 Squamous Cell Carcinoma of the Glottic Larynx Treated With Radiation Therapy.** Journal of Clinical Oncology 2001, 19, 20, 4029-4036.
7. Chan, A., W., Ankuciewicz, M., Carballo, N., a kol.: **The role of postradiotherapy neck dissection in supraglottic carcinoma.** Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2001, 50, 2, 367-375.
8. Franchin, G., Minatel, E., Gobiti, C., a kol.: **Radiation treatment of glottic squamous cell carcinoma, stage I and II: Analysis of factors affecting prognosis.** Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1998, 40, 3, 541-548.
9. Mendenhall, W., A.: **T3-4 Squamous Cell Carcinoma of the Larynx Treated With Radiation Therapy Alone.** Seminars in Radiation Oncology 1998, 8, 4, 262-269.
10. Hoffstetter, S., Marchal, Ch., Peiffert, D. a kol.: **Treatment duration as a prognostic factor for local control and survival in epidermoid carcinomas of the tonsillar region treated by combined external beam irradiation and brachytherapy.** Radiotherapy and Oncology 1997, 45, 141-148.
11. Wolf, G., T.: **Options for Preserving the Larynx in Advanced Larynx and Hypopharynx Cancer.** ASCO 2001, 456-460.

12. Pfister, D., G., Zahalsky, A., J.: **Organ Preservation Therapy for Advanced Head and Neck Cancer: Conceptual Framework and Methodological Challenges.** ASCO 2001, 450-455.
13. Dědečková, K., Kvěch, J., Frencl, L., a kol.: **Radioterapie pokročilých nádorů ORL oblasti technikou tří polí: Popis techniky a zhodnocení toxicity.** VIII. Jihočeské onkologické dny 11.10.-14.10.2001.
14. Garden, S., A.: **Altered Fractionation for Head and Neck Cancer.** Oncology 2001, 15, 10, 1326-1332.
15. Pinto, L., Canary, P., Araujo, C., a kol.: **Prospective randomized trial comparing hyperfractionated versus conventional radiotherapy in stages III and IV oropharyngeal carcinoma.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991, 21, 557-562.
16. Datta, N., R., Choudhry, A., D., Gupta, S.: **Twice a day versus once a day radiation therapy in head and neck cancer.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989, 17, 132.
17. Horiot, J., C., LeFur, R., N., Guyen, T., et al: **Hyperfractionated versus conventional radiotherapy fractionation in oropharyngeal carcinoma: Final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy.** Radiother Oncol 1992, 5, 231-241.
18. Ang, K., K.: **Altered Fractionation Trials in Head and Neck Cancer.** Seminars in Radiation Oncology 1998, 8, 4, 230-236.
19. Fu, K., K., Pajak, T., F., Trotti, A.: **A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: Preliminary results of RTOG 9003.** Proceedings of the 41st Annual ASTRO Meeting, 1, 145.
20. Dubben, H., H., Beck-Bornholdt, H., P.: **Actuarial estimates of late normal-tissue effects ... now!** Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2001, 51, 2, 563.
21. Puthawala, A., Syed, A., M., N., Gamie, S., a kol.: **Interstitial low-dose-rate brachytherapy as a salvage treatment for recurrent head-and-neck cancers: Long-term results.** Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2001, 51, 2, 354-362.
22. Čoček, A., Hahn, A., Ambruž, M.: **Věk a chirurgická léčba karcinomu hrtanu.** Praktický lékař 2001, 81, 8, 435-438.
23. Colevas, A., D., Read, B., A., Thornhill, J., a kol.: **Hypothyroidism incidence after multimodality treatment for stage III and IV squamous cell carcinomas of the head and neck.** Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2001, 51, 3, 599-604.
24. Mini, S., Dori, S., Horowitz, Z., a kol.: **Pretreatment Prevalence of Hypothyroidism in Patients with Head and Neck Carcinoma.** Cancer 2001, 92, 6, 1512-1515.
25. Posner, M., R., Colevas, D., Tishler, R., B.: **The Role of Induction Chemotherapy in the Curative Treatment of Squamous Cell Cancer of the Head and Neck.** Seminars in Oncology 2000, 27, 4 (Suppl 8), 13-24.
26. **The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group: Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer.** A Engl J Med 1991, 324, 1685-1690.
27. Fu, K., K.: **Combined-Modality Therapy for Head and Neck Cancer.** Oncology 1997, 11, 12, 1781-1796.
28. Lefebvre, J., L., Chevalier, D., Lubinski, B. a kol. for the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group: **Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial.** J Natl Cancer Inst 1996, 88, 890-899.

29. Jacobs, CH., Pinto, H.: **Adjuvant and Neoadjuvant Treatment of Head and Neck Cancers: The Next Chapter.** *Seminars in Oncology* 1995, 22, 6, 540-552.
30. Papadimitrakopoulou, V., A., Dimery, I., W., Lee, a kol.: **Cisplatin, Fluorouracil, and L-Leucovorin Induction Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer: The M.D. Anderson Cancer Center Experience.** *The Cancer Journal from Scientific American* 1997, 3, 2, 92-98.
31. Wanebo, H., Chougule, P., Ready, N., a kol.: **Surgical Resection Is Necessary To Maximize Tumor Control in Function-Preserving, Aggressive Chemoradiation Protocols for Advanced Squamous Cancer of the Head and Neck (Stage III and IV).** *Annals of Surgical Oncology* 2001, 8, 8, 644-650.
32. Urba, S., G.: **Concurrent Chemoradiation for Head and Neck Cancer.** *ASCO* 2000, s.215-218.
33. Sanchiz, F., Milla, A., Torner, J., a kol.: **Single fraction per day versus two ractions per day versus radiochemotherapy in the treatment of head and neck cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19, 1347-1350, 1990.
34. Forastiere, A., A.: **Concurrent cisplatin and radiation for advanced head and neck cancer.** *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1995, 31, 3, 679-680.
35. Jacobs, CH., Pinto, H.: **Adjuvant and Neoadjuvant Treatment of Head and Neck Cancers: The Next Chapter.** *Seminars in Oncology* 1995, 22, 6, 540-552.
36. Browman, G., P., Cripps, C., Hodson, I., et al: **Placebo controlled randomized trial of infusional fluorouracil during standart radiochemotherapy in locally advanced head and neck cancer.** *J Clin Oncol* 1994, 12, 2648-2653.
37. Hafty, B., G., Son, Y., H., Papac, R., a kol.: **Chemotherapy as an adjunct to radiation in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck: Results of the Yale mitomycin randomized trials.** *J Clin Oncol* 1997, 15, 268-276.
38. Dobrowsky, W., Naudé, J.: **Continous Hyperfractionated accelerated radiotherapy with/without mitomycin C in head and neck cancers.** *Radiotherapy and Oncology* 2000, 57, 119-124.
39. Marcial, V., A., Pajak, T., F., Mohiuddin, M., a kol.: **Concomitant cisplatin chemotherapy and radiotherapy in advanced mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck.** *Cancer* 1990, 66, 1861-1868.
40. Brizel, D., M.: **Managenment of Advanced Head and Neck Cancer With Radiotherapy and Concurrent Chemotherapy: Improvements in Efficacy and Toxicity Management Strategies.** *ASCO* 2000, s.219-225.
41. Wendt, T., G., Grabenhauer, G., G., Roedel, C., M., a kol.: **Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: A randomized multicenter study.** *J Clin Oncol* 1998, 16, 1318-1324.
42. Brizel, D., M., Albers, M., A., Fisher, S., R., a kol.: **Hyperfractionated irradiation with and without cincurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer.** *A Engl J Med* 1998, 338, 1798-1804.
43. Adelstein, D., J., Lavertu, P., Saxton, J., P.: **Mature Results of a Phase III Randomized Trial Comparing Concurrent Chemoradiotherapy with Radiation Therapy Alone in Patients with Stage III and IV Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck.** *Cancer* 2000, 88, 4, s.876-883.
44. Jeremic, B., Shibamoto, Y., Milicic, B.: **Hyperfractionated Radiation Therapy With or**

Without Concurrent Low-Dose Daily Cisplatin in Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Prospective Randomized Trial. Journal of Clinical Oncology 2000, 18, 7, s.1458-1464.

45. Schaefer, U., Schueller, P., Micke, O., a kol.: **Simultaneous Radiochemotherapy Versus Concomitant Boost Radiation for Advanced Inoperable Head and Neck Cancer.** Acta Oncologica 2000, 39, 4, 523-528.

46. Dinges, S., Budach, V., Stuschke, M., a kol.: **Chemo-radiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer-Long-term Results of a Phase II Trial.** European Journal of Cancer 1997, 33, 7, 1152-1155.

47. Meehl, Z., Spurný, V., Petruželka, L.: **Taxol (paklitaxel) v týdenních léčebných režimech.**

48. Sunwoo, J., B., Herscher, L., L., Kroog, G., S., a kol.: **Concurrent Paclitaxel and Radiation in the Treatment of Locally Advanced Head and Neck Cancer.** Journal of Clinical Oncology 2001, 19, 3, 800-811.