

Univerzita Pardubice

Fakulta zdravotnických studií

Akutní a pozdní nežádoucí účinky radioterapie v oblasti hlavy a krku

Martina Punčochářová

Bakalářská práce

2015

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2012/2013

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Martina Punčochářová**
Osobní číslo: **Z12131**
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Radiologický asistent**
Název tématu: **Akutní a pozdní nežádoucí účinky radioterapie v oblasti hlavy a krku**
Zadávající katedra: **Katedra informatiky, managementu a radiologie**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

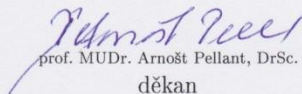
1. Studium literatury, sběr informací a popis současného stavu řešené problematiky.
2. Stanovení cílů a metodiky práce.
3. Příprava a realizace výzkumného šetření dle stanovené metodiky.
4. Analýza a interpretace získaných dat.
5. Zhodnocení výsledků práce.

Rozsah grafických prací: **dle doporučení vedoucího**
Rozsah pracovní zprávy: **35 stran**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**
Seznam odborné literatury:

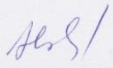
1. ČIHÁK, R. Anatomie 2. 2. vyd. Praha: Grada, 2002. ISBN 80-247-0143-X
2. NAŇKA, O., ELIŠKOVÁ, M., ELIŠKA, O. Přehled anatomie. 2. vyd. Praha: Karolinum, 2009. ISBN 978-802-4617-176
3. ŠLAMPA, P., PETERA, J., ELIŠKA, O. Radiační onkologie. 2. vyd. Praha: Karolinum, 2007. ISBN 978-802-4614-434
4. FELTL, D., CVEK, J., ELIŠKA, O. Klinická radiobiologie. 1. vyd. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2008. ISBN 978-807-3111-038
5. PÁLA, M. Léčba nádorů hlavy a krku a její komplikace. Praha : Liga proti rakovině Praha, 2010. ISBN 978-80-254-8019-9

Vedoucí bakalářské práce: **MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.**
Katedra informatiky, managementu a radiologie

Datum zadání bakalářské práce: **1. října 2012**
Termín odevzdání bakalářské práce: **7. května 2015**


prof. MUDr. Arnošt Pellant, DrSc.
děkan

L.S.


Ing. Jana Holá, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 11. března 2015

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 15. dubna 2015

.....

Martina Punčochářová

Poděkování:

Chtěla bych tímto poděkovat MUDr. Milanu Vošmikovi, PhD. za odborné rady a poskytnutí pomoci k vypracování bakalářské práce. Děkuji také staniční sestře onkologického oddělení Mgr. Šárce Dostákové za spolupráci při získávání údajů pro výzkumnou část práce.

ANOTACE

Bakalářská práce je rozdělena na dvě části, teoretickou a praktickou. Teoretická část seznamuje s rozsahem, rizikovými faktory a příznaky vzniku rakoviny v oblasti hlavy a krku. Dále se zaměřuje na radioterapii této oblasti, v neposlední řadě na radiosenzitivitu kritických orgánu ozařované oblasti a projev samotných akutních a pozdních nežádoucích účinků radioterapie. Praktická část se zaměřuje na konkrétní pacienty trpící onemocněním karcinomem v oblasti hlavy a krku, vznikem nežádoucích účinků radioterapie a hlavně ošetřování a léčbu těchto nežádoucích účinků.

KLÍČOVÁ SLOVA

karcinomy hlavy, karcinom krku, radioterapie, plánování, frakcionace, nežádoucí účinky, kritické orgány, ošetřování

TITLE

Acute and late side effects of radiation therapy of the head and neck

ANNOTATION

The bachelor thesis is divided into two parts: theoretical and practical. The theoretical part describes risk factors and cancer symptoms of the head and neck. It focuses on radiotherapy of this area, radiosensitivity of critical organ irradiated area and acute and late side effects of radiotherapy. The practical part focuses on the specific patients suffering from a cell carcinoma of the head and neck, the emergence of side effects of radiotherapy and especially care and treatment of these side effects.

KEYWORDS

head cancer, neck cancer, radiotherapy, planning, fractionation, side effects, critical organs, treatment

OBSAH

| | |
|---|-----------|
| ÚVOD..... | 12 |
| I TEORETICKÁ ČÁST | 14 |
| 1 ANATOMIE HLAVY A KRKU | 15 |
| 1.1 DUTINA ÚSTNÍ – RIMA ORIS | 15 |
| 1.2 RTY – LABIA..... | 15 |
| 1.3 JAZYK – LINGUA | 16 |
| 1.4 SLINNÉ ŽLÁZY – GLANDULAE SALIVARIAE..... | 16 |
| 1.5 MÍZNÍ UZLINY HLAVY A KRKU | 16 |
| 1.6 HLTAN - PHARYNX | 17 |
| 1.7 JÍCEN - OESOPHAGUS | 17 |
| 1.8 DUTINA NOSNÍ – CAVUM NASI | 18 |
| 1.9 VEDLEJŠÍ DUTINY NOSNÍ..... | 18 |
| 1.10 HRTAN - LARYNX | 18 |
| 1.11 ŠTÍTNÁ ŽLÁZA – GLANDULA THYROIDEA | 19 |
| 1.12 ZEVNÍ UCHO – AURIS EXTERNA..... | 19 |
| 1.13 KŮŽE – CUTIS | 19 |
| 2 NÁDORY HLAVY A KRKU | 20 |
| 2.1 EPIDEMIOLOGIE | 20 |
| 2.2 ETIOLOGIE | 21 |
| 2.3 ZPŮSOB ŠÍŘENÍ A SPÁDOVÉ LYMFATICKÉ OBLASTI..... | 21 |
| 2.4 PŘÍZNAKY | 21 |
| 2.5 DIAGNÓZA..... | 24 |
| 2.6 KLINICKÁ STÁDIA ONEMOCNĚNÍ..... | 24 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 2.7 | ZPŮSOB ŠÍŘENÍ A SPÁDOVÉ LYMFATICKÉ OBLASTI..... | 25 |
| 2.8 | LÉČEBNÉ STRATEGIE | 26 |
| 2.8.1 | Léčba časného karcinomu hlavy a krku | 26 |
| 2.8.2 | Léčba lokálně a regionálně pokročilého karcinomu hlavy a krku..... | 26 |
| 2.8.3 | Léčba metastazujícího karcinomu hlavy a krku | 26 |
| 3 | RADIOTERAPIE HLAVY A KRKU..... | 27 |
| 3.1 | PLÁNOVÁNÍ..... | 27 |
| 3.1.1 | Cílové objemy | 27 |
| 3.2 | FRAKČIONAČNÍ REŽIMY | 29 |
| 3.3 | FIXAČNÍ POMŮCKY PRO RADIOTERAPII OBLASTI HLAVY A KRKU | 30 |
| 3.4 | MOŽNOSTI ZVÝŠENÍ ÚČINNOSTI RADIOTERAPIE | 31 |
| 3.4.1 | Chemoterapie | 31 |
| 3.4.2 | Biologická léčba..... | 31 |
| 4 | AKUTNÍ A POZDNÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY, KRITICKÉ ORGÁNY A JEJICH PODPŮRNÁ LÉČBA..... | 32 |
| 4.1 | NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY RADIOTERAPIE | 32 |
| 4.1.1 | Systémové příznaky | 32 |
| 4.1.2 | Místní změny..... | 32 |
| 4.2 | KRITICKÉ ORGÁNY A JEJICH TOLERANČNÍ DÁVKY | 33 |
| 4.3 | REAKCE TKÁNÍ A ORGÁNŮ NA OZÁŘENÍ A JEJICH OVLIVNĚNÍ..... | 34 |
| 4.3.1 | Kůže a podkožní tkáň..... | 34 |
| 4.3.2 | Sliznice..... | 35 |
| 4.3.3 | Slinné žlázy | 35 |
| 4.3.4 | Štítná žláza | 36 |
| 4.3.5 | Oko a zraková dráha..... | 36 |
| 4.4 | PODPŮRNÁ LÉČBA | 38 |
| 5 | MOŽNOSTI SPOLUPODÍLU RADIOLOGICKÉHO ASISTENTA NA MINIMALIZACI A PREVENCI VZNIKU NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ | 39 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| II | PRAKTICKÁ ČÁST | 41 |
| 6 | OŠETŘOVÁNÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ RADIOTERAPIE V OBLASTI HLAVY A KRKU | 42 |
| 6.1 | TYP VÝZKUMU, CÍLOVÁ SKUPINA | 42 |
| 6.2 | POSTUP PŘED SAMOTNÝM OZÁŘENÍM | 42 |
| 6.3 | KAZUISTIKA 1..... | 45 |
| 6.4 | KAZUISTIKA 2..... | 48 |
| 6.5 | KAZUISTIKA 3..... | 50 |
| 7 | DISKUSE | 53 |
| 8 | ZÁVĚR..... | 55 |
| 9 | POUŽITÁ LITERATURA | 56 |

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

| | |
|--|----|
| Obrázek 1 Epidemiologická charakteristika zhoubných nádorů hlavy a krku v ČR v letech 1995-2012 | 20 |
| Obrázek 2 Schéma znázorňující cílové objemy | 28 |
| Obrázek 3 Uložení pacienta na ozařovací stůl | 43 |
| Obrázek 4 Nastavení pacienta v masce na lasery | 44 |
| Obrázek 5 Reakce na ozáření v podobě otéklého jazyku | 46 |
| Obrázek 6 Eroze vzniklé na vnitřní straně rtu | 47 |
| Obrázek 7 Reakce kůže na ozáření v oblasti krku a dekoltu | 48 |
| Obrázek 8 Poškození jazyka v závislosti na absorbované dávce | 49 |
| Obrázek 9 Kožní reakce u radioterapie v oblasti hlavy a krku | 50 |
| Obrázek 10 Reakce jazyka na ozáření | 51 |
| Obrázek 11 Kožní reakce a tracheostomie v závislosti na radioterapii oblasti hlavy a krku | 52 |
| | |
| Tabulka 1 Příznaky nádorů hlavy a krku | 23 |
| Tabulka 2 Oblast spádu pro jednotlivé skupiny lymfatických skupin | 25 |
| Tabulka 3 Toleranční dávky (Dmax) rizikových orgánů dle Quantec a Emami | 37 |

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

| | |
|-------|--|
| tzv. | takzvaný |
| atd. | a tak dále |
| např. | například |
| s. | strana |
| ml | mililitr |
| cm | centimetr |
| n. | nervus |
| m. | musculus |
| a. | arteria |
| v. | vena |
| dx. | dexter |
| Gy | Gray |
| UV | Ultra Violet |
| HPV | Human papillomavirus |
| ORL | otorinolaryngologie |
| TNM | tumor, node, metastasis |
| PET | pozitronová emisní tomografie |
| CT | výpočetní tomografie |
| OBI | on board imaging |
| IGRT | image-guided radiation therapy |
| IMRT | intensity-modulated radiation therapy |
| PEG | perkutánní endoskopická gastrostomie |
| SVOD | systém pro vizualizaci onkologických dat |

ÚVOD

Pro svou bakalářskou práci jsem si zvolila téma „Akutní a pozdní nežádoucí účinky radioterapie v oblasti hlavy a krku.“

Onemocnění karcinomy v oblasti hlavy a krku postihuje stále více mužů a žen po celém světě. Nejčastější příčinou vzniku nádoru v této oblasti je užívání tabáku jakýmkoliv způsobem, nadměrné množství alkoholu či špatná dentální hygiena. Svůj podíl také nese radiace a UV záření. Poslední dobou se čím dál více hovoří i o vzniku nádoru v oblasti hlavy a krku způsobené lidským papilomavirem HPV.

Po diagnostikování nádoru a zjištění jeho rozsahu následuje radikální léčba ve formě chirurgie a radioterapie, nebo kombinace obou těchto hlavních modalit. Radioterapie může být tedy indikována jako léčba primární, kdy její efekt může být navýšen pomocí alterace frakcionačního schématu nebo pomocí systémové léčby, anebo může být radioterapie indikována pooperačně. Kromě nádoru či lůžka nádoru, případně spádových lymfatických uzlin, radioterapie svými účinky zasáhne takřka vždy i okolní zdravé tkáně a rizikové orgány. Tato poškození zdravých tkání nazýváme nežádoucími účinky radioterapie a dělíme je na časné nežádoucí účinky, které pacienta postihnou již v průběhu léčby, a na nežádoucí účinky pozdní, nastupující i několik týdnů po ukončení léčby.

Teoretická část zahrnuje anatomii hlavy a krku (jednotlivé struktury a tkáně, které mohou být postihnuty nádory), výskyt nádorů hlavy a krku, jejich příčiny, příznaky a diagnostiku. V dalším textu je uveden způsob a průběh radiační léčby, vznik nežádoucích účinků radioterapie v oblasti hlavy a krku a jejich rozdělení. V poslední kapitole teoretické části jsou přiblíženy možnosti, jakými může radiologický asistent přispět k omezení vzniku nežádoucích účinků na minimum.

V praktické části se věnuji právě vzniku nežádoucích účinků radioterapie v oblasti hlavy a krku a především jejich ošetřování a léčbě u vybraných klientů. Veškeré informace ohledně ošetřování nežádoucích účinků jsou podloženy vyšetřením třech pacientů postižených karcinomem v oblasti hlavy a krku. Na základě rozhovorů s pacienty, zdravotnickým personálem, jak na lůžkové části onkologie, tak na ozařovnách, jsem vypracovala kazuistiky výše zmíněných pacientů. Pacienti s vyšetřením, rozhovory i pořizováním fotografické dokumentace souhlasili.

Důvodem zvolení tohoto tématu pro bakalářskou práci bylo prohloubení mých znalostí spojených s problematikou vzniku nežádoucích účinků radioterapie v oblasti hlavy a krku a zorientování se v podpůrné léčbě těchto reakcí a přípravcích k tomu potřebných.

CÍL PRÁCE

Cílem bakalářské práce je zpracovat možné nežádoucí účinky radioterapie v oblasti hlavy a krku. Zjistit, jakým způsobem se vzniklé reakce v ozařovaném poli ošetřují a následně porovnat individuální projevy reakcí na ozáření u jednotlivých pacientů.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 ANATOMIE HLAVY A KRKU

Pod slovním spojením „nádory hlavy a krku“ se skrývají nádory polykacího a dýchacího ústrojí, kam se řadí dutina ústní, nos, vedlejší nosní dutiny, sliznice tváře, hltan, hrtan, slinné žlázy a místní lymfatická tkáň. Dále mohou být do této oblasti nádorů zahrnuty nádory kožní, nádory v oblasti ucha, ocnice, případně i nádory štítné žlázy (Mechl et al., 2006). Jednotlivé orgány a části hlavy i krku, u kterých se vyskytují nádory, jsou níže popsány jak z hlediska jejich anatomické stavby, umístění, tak i cévního a nervového zásobení.

1.1 Dutina ústní – rima oris

Dutina ústní začíná štěrbinou ústní, která je vpředu ohraničena rty (labia) a tvářemi (buccae). Nahoře dutiny ústní je patro (palatum), dole se nachází spodina dutiny ústní (diafragma oris), která je tvořena svaly. Dále je v dutině ústní uložen jazyk (lingua), zuby (dentes), patrové mandle (tonsillae palatinae) a slinné žlázy (glandulae oris). V zadní části přechází dutina ústní zúžením (istmus faucium) do hltanu.

Cévní zásobení dutiny ústní zajišťují tepny a. facialis a a. temporalis superficialis vznikající z a. carotis externa. „Žilní krev odtéká do v. facialis, dále do hlubokých žil obličeje a žilní pleteně – plexus pterygoideus“ (Naňka, 2009, s. 143). V oblasti dutiny ústní se nacházejí mízní cévy, které směřují do nodi lymphatici submentales, submandibulares i do hlubokých krčních uzlin. Přítomnost n. facialis zajišťuje motorickou inervaci mimických svalů. Druhá větev n. trigeminus pro oblast horního rtu a tváře a třetí větev trigementu pro oblast dolního rtu a mandibuly uskutečňuje senzitivní inervaci (Naňka, Elišková, 2009).

1.2 Rty – labia

Dvě silné řasy, překryté z vnější strany velmi citlivou kůží a na straně dutiny ústní sliznicí, představují rty. Štěrbina ústní (rima oris) je uzavřena volnými okraji horního rtu, (labium superius) a dolního rtu (labium inferius). Na obou zevních okrajích rtů vznikají ústní koutky (anguli oris). Svalová vrstva rtů je tvořena silným kruhovým svalem m. orbicularis oris.

Cévní zásobení rtů zajišťují tepny a. facialis a a. labialis superior et inferior. V horním i dolním rtu tepny přechází v arcus labialis superior et inferior. Žíly rtů vedou do v. facialis.

Mízní cévy oblasti rtů se shlukují do nodi submandibulares et submentales. Senzitivní inervace rtů je zajištěna pro každý ret samostatně. Pro horní ret jsou to nervy přicházející z 2. větve trojklaného nervu, n. trigeminus cestou n. infraorbitalis. Pro dolní ret jsou to nervy z 3. větve n. trigeminus cestou n. mentalis. Motorickou inervaci svalů rtů zajišťuje n. facialis (Čihák, 2013).

1.3 Jazyk – lingua

Jazyk je svalnatý orgán uložen v dutině ústní, kterou téměř celou vyplňuje. Pomyslně se jazyk rozděluje na třetiny. Zadní třetina je mohutná, přivrácená do laryngu. Nazývá se kořenem jazyka (radix linguae). Širší tělo jazyka (corpus linguae) a užší hrot jazyka (apex linguae) tvoří dvě přední třetiny. Dále je jazyk rozdělen na hřbet jazyka (dorsum linguae) spodní plochu jazyka (facies inferior linguae) a okraj jazyka (margo linguae). Jazyk je pokryt sliznicí. Ta vede ze spodní plochy jazyka na spodinu dutiny ústní.

Cévní zásobení je zajištěno a. lingualis, která přivádí tepennou krev do jazyka. Odvod žilní krve zprostředkovávají vv. linguales do v. jugularis interna. Míza je odváděna mízními cévami do nodi lymphatici cervicales profundi. Svaly jazyka jsou inervovány díky n. hypoglossus, n. glossopharyngeus, n. lingualis, a n. vagus (Naňka, Elišková, 2009).

1.4 Slinné žlázy – glandulae salivariae

Slinné žlázy jsou žlázy mající vývod do dutiny ústní. Produktem slinných žláz je slina, saliva. Sekret těchto žláz je dvojího typu. Buďto řídký, serosní, kdy serózní složka obsahuje enzym štěpící škroby. Nebo hlenovitý, mucinosní, kdy tato složka chystá sousto pro spolknutí a vytváří jeho povrch hladký. Slinné žlázy se rozlišují na malé slinné žlázy (glandulae salivariae minores), které jsou uloženy jako tubulosní až tuboalveolární rozvětvené žlásky neslizničním a v podslizničním vazivu, a na velké slinné žlázy (glandulae salivariae majores), které jsou vysunuté dál od sliznice a ústí samotnými velkými vývody na povrch sliznice (Čihák, 2013).

1.5 Mízní uzliny hlavy a krku

V oblasti hlavy jsou mízní uzliny uloženy v různých lokalitách. Uzliny se nacházejí před i za uchem (nodi preauriculares a retroauriculares), v týlní krajině (nodi occipitales),

pod dolní čelistí (nodi submandibulares) a za laryngem (nodi retropharyngei). Uložení uzlin v oblasti krku je na dvou stranách – přední a laterální. Laterální skupina uzlin se však rozděluje dále na skupiny uzlin povrchových, která je méně početná. A na skupinu uzlin hlubokých. Tato mohutnější skupina má své umístění pod m. sternocleidomastoideus podél v. jugularis interna. Lymfa je následně drénována do hlavních mízních kmenů, ductus lymphaticus dx. a ductus thoracicus, a to ze všech skupin cervikálních uzlin (Naňka, Elišková, 2009).

1.6 Hltan - pharynx

Hltan je předozadně oploštěná trubice tvaru nálevky, která je dlouhá 12-15 cm. Z části je tato trubice zapojena i jako trubice dýchací a slouží k fonaci. Hltan se rozpíná od baze lební k oblasti obratle C_6 . Zde přechází do jícnu. Místo uložení hltanu je před krční páteří. Je rozdělen do tří částí – nosohltan (pars nasalis pharyngis), ústní část hltanu (pars oralis pharyngis, oropharynx) a hrtanová část hltanu (pars laryngea pharyngis hypopharynx).

Mezi arterie zajišťující cévní zásobení hltanu patří větve a. carotis externa. Do vena jugularis externa vstupují venae pharyngeae. Mízní cévy hltanu odtékají do hlubokých krčních uzlin. N. glossopharyngeus a n. vagus tvoří nervový plexus pharyngeus, pomocí něhož dochází k inervaci hltanu (Naňka, Elišková, 2009).

1.7 Jícen - oesophagus

Jícen má tvar předozadně oploštěné trubice, která spojuje hltan a žaludek. Dlouhý je v závislosti na velikosti hrudníku v rozmezí 23-28 cm. Je umístěn mezi šestým krčním a jedenáctým hrudním obratlem. Jícen postupuje v mírném oblouku. Dělí se na tři úseky – krční, hrudní a břišní.

Na cévním zásobení jícnu se podílí tepénky odstupující z okolních kmenů, například z a. subclavia, a. thyroidea inferior a z aorty. Žilní odtok zajišťují vv. oesophageae do v. azygos a hemiazygos, dále do v. cava superior a do v. portae. Po přední a zadní straně jícnu se táhnou parasympatické nervy vznikající z obou nervi vagi a sympatické vystupující z krčního a hrudního truncus sympathicus (Naňka, Elišková, 2009).

1.8 Dutina nosní – cavum nasi

Dutina nosní, dělicí se na předsíň nosní (vestibulum nasi) a vlastní dutinu nosní (cavitas nasi propria), je propojena v zadní části s pharyngem otvory, nazývanými se choanae. Septum nasi, skládající se z kostěné i chrupavčité části, představuje přepážku, která rozděluje vlastní dutinu nosní na dvě poloviny. Dutinu nosní dotváří strop dutiny nosní, vytvořený cartilago nasi lateralis, os nasale, os frontale, lamina fibrosa ossis ethmoidalis a corpus ossis sphenoidalis, spodina, která je z processus palatinus maxillae a lamina horizontalis ossis palatini. Poslední částí je laterální stěna dutiny nosní, kterou utváří laterální stěna zevního nosu, processus frontalis maxillae, corpus maxillae, os lacrimae, os ethmoidale, os palatinum a lamina medialis processus pterygoidei.

Cévní zásobení zajišťují a. maxillaris, a a. ophthalmica. Inervace pak probíhá díky větvím n. ophthalmicus a n. maxillaris (Naňka, Elišková, 2009).

1.9 Vedlejší dutiny nosní

„Dutiny v kostech ohraničujících dutinu nosní vznikají vychlípením sliznice do těchto kostí, houbovitá kost ustupuje a tzv. pneumatizací vznikají vedlejší dutiny nosní“ (Naňka, 2009, s. 175). Dutiny rostou až do 20. roku věku, kdy dojdou své finální velikosti. Vedlejší dutiny nosní se skládají z několika dutin – sinus frontale, sinus maxillaris, sinus ethmoidales a sinus sphenoidalis. Vedlejší dutiny nosní jsou rezonančním prostorem, tudíž napomáhají k tvorbě barvě hlasu (Naňka, Elišková, 2009).

1.10 Hrtan - larynx

Hrtan, sloužící k dýchání a tvorbě hlasu, je dutá trubice, která přechází do trachey. Skládá se ze souboru navzájem artikulujících chrupavek doplněným o vazy a svaly. Hrtan je umístěn na přední straně krku, po stranách leží laloky štítné žlázy, za laryngem leží oesophagus a laterálně nervově cévní svazek krční. Největší chrupavkou v hrtanu je chrupavka štítná, cartilago thyroidea, která se skládá ze dvou obdélníkových destiček. Tyto destičky na přední straně krku vytváří hmatný a viditelný ohryzek, prominentia laryngis. K zadní ploše štítné chrupavky je připevněna hrtanová příklopka, epiglottis, která svou rozšířenou částí uzavírá vchod do hrtanu. Na výběžky, vybíhající dopředu, hlasivkové chrupavky, cartilagine arytenoideae, se upínají hlasivkové vazy, které jsou důležité pro vznik

hlasu. Pohyb chrupavek v jednotlivých skloubeních zajišťuje pruživé svalstvo rozdělené do přední, laterální a zadní skupiny.

Cévní zásobení zajišťují a. laryngea superior vystupující z a. carotis externa a a. laryngea inferior vystupující z a. subclavia. Inervaci svalů hrtanu obstarávají n. vagus, n. laryngeus superior a recurrens (Naňka, Elišková, 2009).

1.11 Štítná žláza – glandula thyroidea

Štítná žláza o šířce 2-4cm a délce 5-8 cm a tvaru písmene H se dělí na pravý a levý lalok, lobus dexter el lobus sinister, které jsou uloženy po stranách hrtanu a horní částí průdušnice. Užší příčný můstek, istmus glandulae thyroideae, který je rozepjatý před začátkem průdušnice, spojuje oba laloky.

„V úhlu mezi tracheou a jícnem a odtud kraniálně se v těsném sousedství mediálně za žlázou táhne vzhůru a. laryngea inferior, z a. thyroidea inferior, a s ní n. laryngem inferior, větve z n. laryngem recurrens“ (Čihák, 2013, s. 428).

1.12 Zevní ucho – auris externa

„Boltec, auricula, je tvořený členitou elastickou chrupavkou, jeho kůže je tenká a pevně lne k perichondriu.“ (Naňka, 2009, s. 319) K hlavě je boltec připojen pomocí vaziva pod úhlem 20-40 stupňů přímo k periostu processus mastoideus a k fascia temporalis.

Cévní zásobení zprostředkovávají větve a. temporalis superficialis. Inervace je pak zajištěna pomocí třetí větve trigeminu, konkrétně větvičkou n. X. a vlákny z plexus cervicalis (Naňka, Elišková, 2009).

1.13 Kůže – cutis

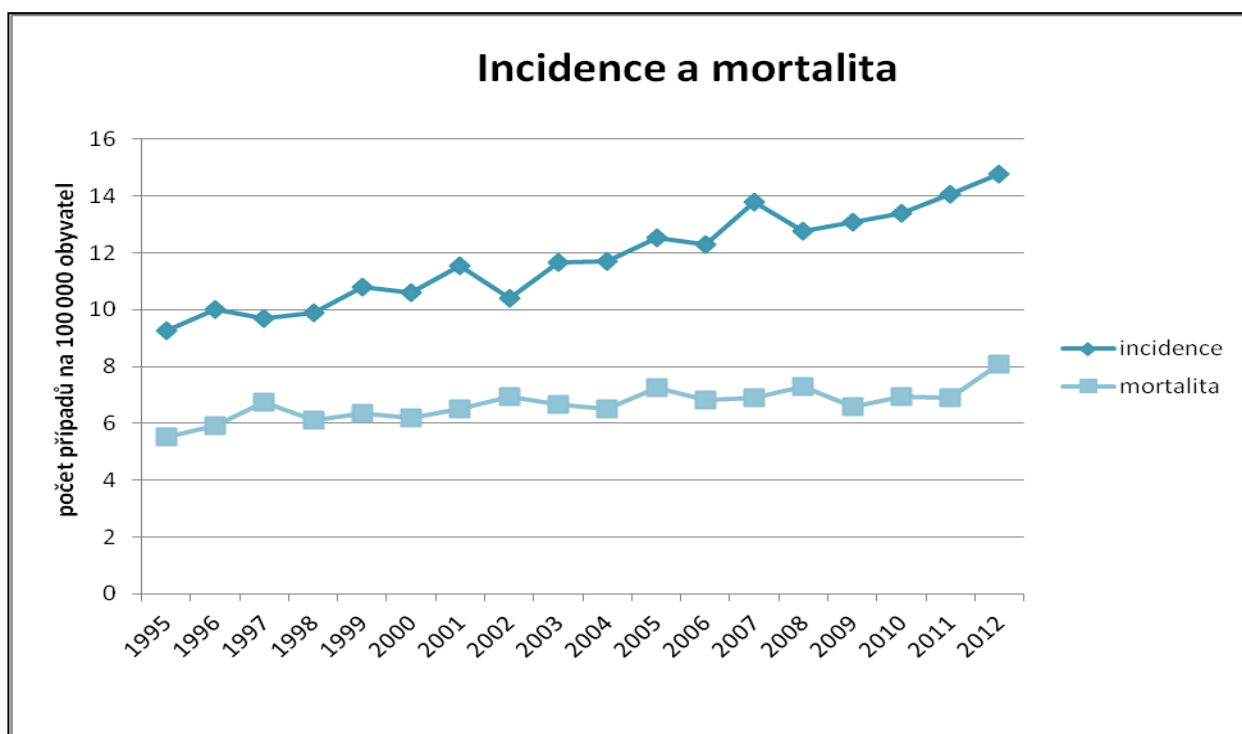
Kůže chrání vnitřní prostředí organismu před vnějšími vlivy, pigmentací zaručuje ochranu před UV zářením a podílí se i na termoregulaci. Kůže se skládá z pokožky (epidermis), škáry (dermis) a derivátů pokožky, což jsou vlasy, ochlupení, nehty, mazové a potní žlázy, a mléčná žláza.

Epidermis je bezcévnou vrstvou kůže, její vyživování zajišťuje difúze z dermis. Kožní cévy zajišťují výživu a podílí se na termoregulaci organismu. (Naňka, Elišková, 2009).

2 NÁDORY HLAVY A KRKU

2.1 Epidemiologie

Rakovina v oblasti hlavy a krku postihuje obě pohlaví. U mužů se objevuje výrazně častěji než u žen. Dle geografického rozložení je větší výskyt nádorů oblasti hlavy a krku ve Francii, Švýcarsku, Skotsku a Dánsku. Nižší hodnoty jsou zaznamenány ve Španělsku, Itálii, Finsku a některých zemích východní Evropy, a to 2 na 100 000 obyvatel méně. V naší zemi představují nádory hlavy a krku 2-3% všech zhoubných nádorů, kdy častěji postiženými bývají muži, přibližně 4krát, než ženy. Na obrázku 1 je vyobrazen graf, který znázorňuje incidenci (nemocnost) a mortalitu (úmrtnost) při onemocnění rakoviny hlavy a krku v České republice v letech 1995-2012. Obě hodnoty se zvyšují, patrný je především nárůst incidence, pozvolnější růst mortality svědčí o úspěšnosti léčby.



Obrázek 1 Epidemiologická charakteristika zhoubných nádorů hlavy a krku v ČR v letech 1995-2012

(Dušek, Mužík, Kubásek et al., 2005)

2.2 Etiologie

Na vzniku zhoubných nádorů onemocnění hlavy a krku se podílí mnoho etiologických faktorů. Nejzávažnějším etiologickým faktorem je kouření tabáku, avšak i jiné formy jeho konzumace, jako je žvýkání či šňupání, které se účastní na vzniku zhoubných nádorů hlavy a krku. Mezi další neméně významné etiologické faktory patří například alkohol, UV záření, ionizující záření, dopravní a průmyslové exhaláty (Vošmik et al., In: Šlampa, Petera et al., 2007). V posledních letech se do popředí dostává vznik nádorů v oblasti orofaryngu ve spojitosti s virem HPV. Tyto nádory představují novou podskupinu nádorů hlavy a krku. Postižení tímto onemocněním jsou většinou mladí, vzdělaní lidé, dobrého tělesného stavu a často jsou to nekuřáci a abstinenti. (Mechl et al., 2006). Na druhou stranu HPV pozitivní nádory orofaryngu dobře reagují na léčbu a HPV pozitivita je proto spojena s lepší prognózou pacientů. Je proto velmi vhodné vyšetřovat všechny nádory orofaryngu na HPV. Díky jejich identifikaci lze pro tyto pacienty vybrat ideální méně škodlivé, ale stejně účinné terapie (Mechl, 2012).

2.3 Způsob šíření a spádové lymfatické oblasti

„Nádory hlavy a krku jsou charakteristické především lokálním růstem a metastazováním lymfatickou cestou. Hematogenní šíření je málo časté, obvykle se objevuje až v pozdních fázích nemoci“ (Šlampa, 2007, s. 69-70). Aby byla léčba úspěšná, je třeba dobře znát lokální šíření primárního nádoru a zároveň znát stav spádových lymfatických uzlin. Nejvíce jsou lymfatické uzliny ohroženy při karcinomu nosohltanu a pyriformního sinu, nejméně pak u karcinomu hlasivek (Vošmik et al., In: Šlampa, Petera et al., 2007).

2.4 Příznaky

Klinické příznaky u jednotlivých nádorů hlavy a krku oblasti ORL se liší. Rozdíly mezi nádory jsou zapříčiněny anatomickou lokalizací ale i biologickými rozdíly. Nádory vycházející z buněk pokrývající nebo lemující tkáň rtů, dutiny ústní, nosu, vedlejších nosních dutin, hltanu, hrtanu, slinných žláz a místní lymfatické tkáň se mohou projevit různými funkčními symptomy. Mezi takovéto symptomy se řadí problémy s polykáním či dýcháním, změnou hlasu, pocitem ucpaného nosu, krvácením, bolestmi apod. Některé nádory na sebe

upozorní poměrně brzy, jako například karcinom hlasivky chrapotem či nádor na jazyku či rtu nehojícím se vředem. Jiné naopak mohou být dlouho utajeny a upozorní na sebe až symptomy z prorůstání do okolí (např. nádory nosohltanu nebo vedlejších dutin nosních) či metastázami v lymfatických uzlinách na krku.

Dalšími příznaky onemocnění mohou být nespecificky ukazující celkové příznaky, kam patří například ztráta tělesné hmotnosti či zvýšená tělesná teplota. Pomocí tabulky 1 je vyhotoven přehled jednotlivých nádorů oblasti hlavy a krku a jejich specifické příznaky (Mechl et al., 2006).

Tabulka 1 Příznaky nádorů hlavy a krku (zpracováno podle Smilka et al., 2006)

| | |
|--|--|
| <p>Nádory oblasti nosu, nosohltanu a vedlejších nosních dutin</p> | <p>huhňavost nosní neprůchodnost (zejména jednostranná) krvácení z nosu (zejména jednostranné) zápach z nosu porucha čichu bolest hlavy porucha sluchu (zejména jednostranná) bolesti uší (zejména jednostranná) zduření na krku a v obličeji obrný hlavových nervů dvojité vidění zhoršení zraku</p> |
| <p>Nádory v oblasti orofaryngu a hypofaryngu</p> | <p>bolesti v krku a uších pocit cizího tělesa bolestivost a obtíže při polykání zápach z úst krvácení z dutiny ústní zduření na krku</p> |
| <p>Nádory hrtanu</p> | <p>chraptot, dušnost pocit cizího tělesa bolesti v hrtanu polykací obtíže váhový úbytek zduření na krku</p> |
| <p>Nádory velkých slinných žláz</p> | <p>zduření v oblasti slinných žláz (příušní, podjazykové a čelistí) bolestivost v těchto krajinách parestézie nebo obrna lícního nervu</p> |
| <p>Nádory ucha</p> | <p>vleklý výtok z ucha často s příměsí krve, nedoslýchavost ušní šelest bolesti ucha závratě obrna lícního nervu</p> |

2.5 Diagnóza

Základem stanovení diagnózy je odběr anamnézy a vyšetření zaměřené na místní i celkové příznaky. Zásadní je klinické vyšetření otorinolaringologem, který důkladně endoskopicky prošetří horní dýchací a dolní polykací cesty. Ze všech nalezených novotvarů by se měl odebrat vzorek určen na histologické vyšetření. Histologický nález z biopsie je základem pro další určování léčebného postupu.

Zároveň s odběrem vzorku je potřeba určit velikost a rozsah nádoru, postižení spádových lymfatických uzlin na krku. Potřeba je i zkontrolovat eventuální výskyt vzdálených metastáz. K tomu slouží zobrazovací vyšetření, která by měla být provedena u každého pacienta. Pro stanovení lokálního a regionálního rozsahu nemoci se užívají obvykle počítačová tomografie, případně v kombinaci s magnetickou rezonancí nebo pozitronovou emisní tomografií. Pro zhodnocení lymfatických uzlin na krku je velmi výhodné i ultrazvukové vyšetření, které určí nejen velikost uzlin, ale zhodnotí i strukturu uzliny. Pro vyloučení vzdálených metastáz se obvykle užívá prostý snímek plic, případně počítačová tomografie hrudníku, a ultrazvukové vyšetření jater. Další vyšetření jsou možná na základě symptomů pacienta, např. při bolestech v kostech je prováděno cílené zobrazovací vyšetření na příslušnou lokalitu nebo např. scintigrafie skeletu. Výsledky těchto vyšetření v kombinaci s klinickým vyšetřením pak slouží ke stanovení klinického stádia onemocnění.

2.6 Klinická stádia onemocnění

Klinické stádium onemocnění se stanovuje pomocí TNM klasifikace. Symbol T udává informaci o rozsahu nádoru, N míru postižení krčních uzlin a M existenci či neexistenci metastáz. *„Každému z trojice písmen je přiřazený číselný index, s jehož stoupající hodnotou stoupá i závažnost onemocnění. Klinická klasifikace TNM je založena na nálezech získaných vyšetřeními před zahájením léčby. U pacientů, kteří podstoupili operační výkon, je tato klinická klasifikace doplněna o klasifikaci patologickou. Se stoupajícím klinickým stádiem nádoru obecně klesají vyhlídky na jeho vyléčitelnost“* (Pála, 2010, s. 4).

2.7 Způsob šíření a spádové lymfatické oblasti

Nádory hlavy a krku se vyznačují hlavně lokálním růstem a metastazováním lymfatickou cestou. Kdežto hematogenní šíření je méně časté a objevuje se až v pozdních fázích nemoci. Pro to, aby byla léčba úspěšná, je zásadní znát šíření primárního nádoru a zároveň stav spádových lymfatických uzlin. „*Správné určení spádové lymfatické oblasti a odhad rizika subklinického postižení uzlin patří k základním momentům plánování radiační léčby nádorů hlavy a krku*“ (Šlampa et al., 2007, s. 70). Kvůli potřebám chirurgické disekce lymfatických uzlin jednotlivých uzlinových oblastí byla vyhotovena tzv. Robbinsova klasifikace. Tabulka 2 znázorňuje přehled klasifikace, pomocí které se krční uzliny dělí do šesti základních skupin, a to na základě viditelných hranic – jednotlivé svaly, kosti, cévy atd.

Tabulka 2 Oblast spádu pro jednotlivé skupiny lymfatických skupin (Vošmik et al., In: Šlampa, Petera et al., 2007, s. 71)

| Lymfatická skupina | Oblast spádu |
|---|---|
| Ia (submentální) | Kůže brady, střední část dolního rtu, špička jazyka, přední část spodiny ústní |
| Ib (submandibulární) | Vnitřní oční koutek, dolní část dutiny nosní, tvrdé a měkké patro, maxilární i mandibulární alveoly a dásně, tvář, horní a dolní ret, většina jazyka, submandibulární slinná žláza + skupina Ia |
| II (horní jugulární) | Většina obličeje, příušní žláza, dutina nosní, farynx, larynx, zevní zvukovod, střední ucho, sublinguální a submandibulární slinná žláza + submentální, submandibulární a retrofaryngeální uzliny |
| III (střední jugulární) | Orofaryngx, hypofarynx, larynx, štítná žláza + skupina II (vč. Ia+Ib) a V, retrofaryngeální a pretracheální uzliny |
| IV (dolní jugulární) | Hypofarynx, larynx, štítná žláza + skupina III a V, retrofaryngeální, pretracheální uzliny |
| V (zadní krční vč. occipitální) | Kůže v occipitální a parietální krajině a zadní + laterální části krku, retroaurikulární uzlinová oblast, nazofarynx, orofarynx |
| VI (pre- a paratracheální, vč. prekrikoidní uzliny) | Štítná žláza, larynx (hlavně subglotická část), hypofarynx, krční část jícnu |
| RP (retrofaryngeální) | Nazofarynx, stěna faryngu, měkké patro + ostatní lymfatické skupiny |

2.8 Léčebné strategie

„Volbu nejvhodnějšího způsobu léčby ovlivňuje řada faktorů: lokalizace primárního nádoru a jeho histologický typ, přítomnost lymfatických či vzdálených metastáz, biologický stav pacienta, včetně nutričního stavu, vedlejších onemocnění a věku, pacientova preference léčebné alternativy“ (Šlampa, 2009, s. 71).

2.8.1 Léčba časného karcinomu hlavy a krku

Pro léčbu karcinomů hlavy a krku omezeného rozsahu a bez metastáz do krčních uzlin se využívá jedné léčebné modality. Pacient podstoupí buď chirurgický výkon, při kterém mu je nádor zcela odebrán, nebo podstoupí samotnou radioterapii (Pála, 2010). Radioterapie je upřednostněna v případech, kdy se u chirurgického výkonu předpokládá větší mutilace. Na proti tomu chirurgický výkon je žádanější tam, kde přináší lepší lokální kontrolu anebo kde by mohla radioterapie zhoršit kvalitu života (Vošmik et al., In: Šlampa, Petera et al., 2007). V počátečních stádiích se obě metody léčby shledávají s vysokou efektivitou. Míra kurability dosahuje hodnot kolem 80% (Pála, 2010).

2.8.2 Léčba lokálně a regionálně pokročilého karcinomu hlavy a krku

Léčba pokročilých nádorů hlavy a krku vyžaduje kombinaci více léčebných metod. Léčba může být zahájena buďto chirurgickým výkonem, kdy dojde k odstranění nádoru s dostatečným lemlem zdravé tkáně a k odstranění postižených či rizikových krčních uzlin. U pokročilých nádorů nebo u nádorů s nepřilíš uspokojivými histologickými výsledky se pokračuje léčbou pooperačním ozářením. Ta se musí však zahájit do 6 týdnů po vykonání operace. Druhou možností je zahájit léčbu radioterapií s vysokou dávkou. Chirurgický výkon zůstává v záloze pro případný neúspěch ozářením. Míra kurability je kolem 30%. Při inoperabilitě je pak radioterapie hlavní léčebnou modalitou (Pála, 2010).

2.8.3 Léčba metastazujícího karcinomu hlavy a krku

„U pacientů se vzdálenými metastázami je základní léčbou paliativní chemoterapie, tedy léčba, která metastazující nádor sice již trvale nevyлéčí, ale dokáže navodit zpomalení jeho postupu, případně odstranit některé zatěžující příznaky, vyvolané jeho přítomností“ (Pála, 2010, s. 6).

3 RADIOTERAPIE HLAVY A KRKU

Radioterapie patří spolu s chirurgií k hlavním léčebným postupům pro nádory hlavy a krku.

3.1 Plánování

Před zahájením samotné radioterapie se provádí proces plánování. Proces plánování je zahájen určením polohy pacienta a přípravou fixačních pomůcek, aby pacient ležel při ozařování vždy stejně. Pro nádory hlavy a krku používáme obvykle pro ozařování polohu na zádech, kdy je hlava uložena ve speciální podložce a fixována tzv. fixační maskou z plastického materiálu. V této fixační masce pacient podstoupí plánovací vyšetření počítačovou tomografií (plánovací CT), případně v kombinaci s pozitronovou emisní tomografií (PET). CT data, případně PET/CT data jsou pak načtena do plánovacího systému, kde musí být postupně zakresleny jednotlivé cílové objemy a rizikové struktury. Po zakreslení jednotlivých objemů proběhne vlastní plánování, tedy příprava a výpočet ozařovacího plánu.

Po vyplnění ozařovací předpisu s dávkou a frakcionací následuje plánovací CT, konturing, a probíhá příprava plánu podle ozařovacího předpisu. Dále se vyhodnotí dávková distribuce, a poté se na konvenčním simulátoru či CT simulátoru provede simulace. Popřípadě rovnou na stole urychlovače s OBI systémem a zahájí se radioterapie. OBI je zkratka pro anglický výraz On Board Imaging. Tento systém zprostředkovává možnost provádět radioterapii řízenou obrazem. Využívá se zejména při ozařovacích metod IMRT a RapidArc. OBI slouží k získání objemových dat, které znázorňují přesnou polohu pacienta na ozařovacím stole. Po získání dvou na sebe kolmých snímků lze při odchylce srovnat. Tím se přispívá k přesnému uložení pacienta, tudíž dojde ke zvýšení kvality radioterapie. (Vošmik, Hodek et al., 2012)

3.1.1 Cílové objemy

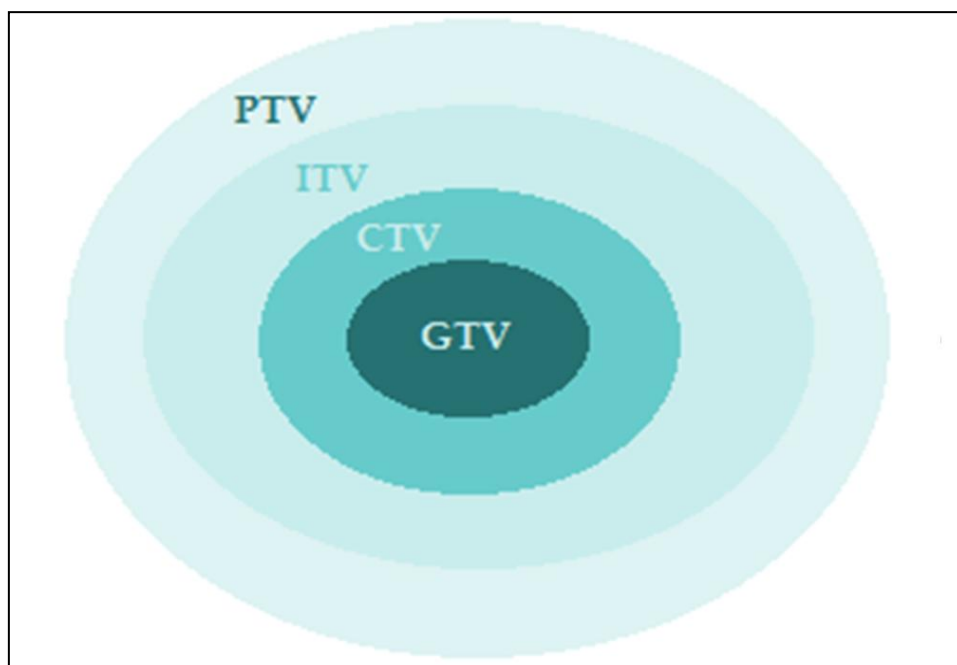
Cílové objemy se zakreslují do získané obrazové dokumentace prostřednictvím počítačového programu určeného pro plánování radioterapie. Zakresluje se objem nádoru anebo objemy, kde je riziko subklinického poškození nádorem.

Základní cílový objem, gross tumor volume (GTV), tvoří vlastní makroskopicky zjištěný objem nádorového ložiska viditelný na zobrazovacích a klinických vyšetřeních.

Klinický cílový objem, clinical target volume (CTV), zahrnuje jak GTV tak určitý bezpečnostní lem kolem něj. Do takového lemu je aplikována letální dávka, z důvodu možného rozsevu nádorových buněk. Stejného lemu se využívá i při chirurgickém odstraňování viditelných nádorů. Do CTV se dále zařazují i oblasti mimo vlastní mikroskopické šíření kolem primárního nádoru (CTV_{TU}), ale i možné subklinicky postižené lymfatické uzliny (CTV_{LU}).

Kvůli vnitřním fyziologickým změnám dochází k nepředvídatelnému pohybu, v oblasti hlavy a krku se jedná například o polykání. Vnitřní cílový objem, internal target volume (ITV), zahrnuje veškeré pohyby uvnitř cílového objemu.

Plánovaný cílový objem, planning target volume (PTV), představuje polohový lem, o který se rozšiřuje cílový objem. Tento lem se zakresluje z důvodu očekávaného opakování ozařovacího procesu, a tedy opakovaného nastavování polohy jak pacienta, tak ozařovače. Na obrázku 2 lze vidět, že plánovaný cílový objem sjednocuje všechny objemy, tedy $PTV = GTV + CTV + ITV$.



Obrázek 2 Schéma znázorňující cílové objemy

(přepřacováno podle obrázku z Hynková, Šlampa, 2012, s. 52)

3.2 Frakcionační režimy

Frakcionace, neboli rozložení dávky v čase, se využívá z důvodu zmírnění nežádoucích účinků zevní radioterapie. Frakcionace zajistí zdravým tkáním určitou míru reparace a regenerace. Protože nádorové buňky reparační schopnost nemají takovou, dochází k jejich ničení při relativním šetření zdravých tkání a orgánů. Jednorázové ozáření se používá pouze u velmi malých objemů, kde není nutné ochránit zdravé tkáně v rámci plánovacího cílového objemu, např. při stereotaktickém ozařování.

Normofrakcionovanou radioterapií se ozařuje dávkou 2 Gy na frakci, 5 frakcí za týden obvykle do celkové dávky 60-66 Gy v případě pooperační radioterapie a 70 Gy při primární kurativní radioterapii.

Hyperfrakcionace je užívanou metodou u rychle proliferujících nádorů. Záření probíhá vícekrát, obvykle dvakrát denně, ale za to menší dávkou, obvykle 1,15-1,20 Gy. Podmínkou je, aby mezi oběma frakcemi byl interval minimálně 6 hodin. Celková doba terapie však zůstává zachovaná. U hyperfrakcionace dochází kvůli navýšení celkové dávky k vyšším akutním reakcím na zdravé tkáně, pozdní toxicita ale kvůli snížení jednotlivé dávky na frakci není zvýšena. U nádorů hlavy a krku, patřící mezi rychle rostoucí tumory, se při užití hyperfrakcionačního režimu 2x denně po 1,15 Gy do celkové dávky 80,5 Gy – signifikantně zvyšuje lokální kontrola i počet vyléčených pacientů (studie EORTC).

Hypofrakcionace představuje režim, kdy ozařujeme menším počtem frakcí než u normofrakcionace a obvykle se úměrně navyšuje dávka na jednotlivou frakci. Klasická hypofrakcionace snižuje počet frakcí na týden (např. dvakrát týdně 5 Gy), hypofrakcionační režimy v paliativní radioterapii zachovávají pět frakcí na týden, ale je snížený celkový počet frakcí. U nádorů hlavy a krku se v této formě hypofrakcionace používá z důvodu rychlejšího nástupu paliativních účinků. Ke kurativní léčbě nádorů hlavy a krku hypofrakcionace není vhodná z důvodu vysokého rizika pozdních nežádoucích účinků.

Protrahovanou radioterapií se prodlouží celková doba radioterapie, jednotlivá dávka bývá nižší. Protrakce se využívá u velkoobjemových ozáření a hyperradiosenzitivních tumorů. U nádorů hlavy a krku se nepoužívá.

Akcelerovaná radioterapie představuje opak protrahované. Jedná se o zkrácení celkové doby ozařování oproti standardní frakcionaci. Dávka na frakci zůstává stejná. Tento režim

prokazuje, podobně jako hyperfrakcionace, vyšší protinádorový efekt, je ovšem také spojen s vyšší akutní toxicitou léčby. Příkladem je režim, používaný v Dánsku, kdy je aplikována dávka 2 Gy na frakci nikoliv 5krát, ale 6krát týdně (Overgaard et al., 2003).

Hyperfrakcionovanou akceleraci definuje to, že se denní dávka rozdělí na několik frakcí, dojde ke snížení pozdní morbiditě. Jde vlastně o kombinaci hyperfrakcionace a akcelerace. Konkomitantní boost je ozařovací schéma odvozené od hyperfrakcionované akcelerace. Jedná se o kombinaci akcelerace a hyperfrakcionace, přičemž po celou dobu radioterapie se ozařuje velký objem, tedy tumor i regionální lymfatická oblast s možným rizikem subklinického postižení, a od 3. - 4. týdne tohoto ozáření se přidává jako druhá frakce denně ozáření cíleně na vlastní nádor. Konkomitantní boost se s výhodou aplikuje u nádorů hlavy a krku. Příkladem konkomitantního boostu je režim, kdy se na oblast velkého objemu aplikuje 30x1,8 Gy, posledních 12 frakcí současně 12x1,5 Gy na malý objem (Feltl, Cvek, 2008).

Obecně lze říci, že pod pojmem alterované frakcionační režimy, které zvyšují biologický účinek samostatné radioterapie ve srovnání s normofrakcionací, jsou hyperfrakcionace, akcelerovaná frakcionace, hyperfrakcionaovaná akcelerace a konkomitantní boost. Všem je společné navýšení celkové dávky záření, zkrácení celkové doby ozáření nebo jejich kombinace. Musíme si být vědomi, že kromě navýšení biologického účinku záření vůči nádorové tkáni dochází také ke zvýšení časných nežádoucích reakcí.

3.3 Fixační pomůcky pro radioterapii oblasti hlavy a krku

Z důvodu stejné polohy při každém ozařování se používají fixační pomůcky. Při ozařování v oblasti hlavy a krku je nezbytnou pomůckou tak zvaná maska. Maska je vyrobena ze speciální síťovité plastické hmoty, která po zahřátí změkne. Takto změkklá fixační pomůcka se přiloží ležícímu pacientovi na obličej a přetáhne se přes hlavu, podle které se vytvaruje. Okraje masky se přichytí do fixačního rámu. Jakmile maska vychladne, ztuhne a je řádně označena. Každý pacient vlastní svoji masku, která je použita již při plánování a dále při každé frakci ozařování.

3.4 Možnosti zvýšení účinnosti radioterapie

3.4.1 Chemoterapie

Chemoterapie se stává součástí multimodální terapie, a to jak u místně pokročilého (v kombinaci s radioterapií), tak recidivujícího, metastatického onemocnění (samostatně v paliativní indikaci). Cílem konkomitantní systémové léčby tumorů oblasti hlavy a krku je navýšení lokální kontroly místně pokročilých nádorů. Efekt radioterapie pomocí konkomitantní chemoterapie může být navýšen až o 10%. Největší efekt přináší cisplatina. Kromě toho lze použít i některá další cytostatika (karboplatina, taxany apod.).

Při chemoterapeutické léčbě je zásadní zjistit celkový stav pacienta, místo výskytu primárního nádoru a jeho možné prorůstání do okolí. Musíme si být vědomi, že podobně jako alterované frakcionační režimy i přidání chemoterapie k normofrakcionačnímu režimu zvyšuje akutní toxicitu léčby. Pacienti v ne zcela optimálním zdravotním stavu by z přidání konkomitantní chemoterapie mohli mít naopak neprospěch (Mechl et al., 2006).

3.4.2 Biologická léčba

Z důvodu zlepšení výsledků léčby se pozornost směřuje na molekulární biologii nádorů oblasti hlavy a krku. Podstatou je vytvoření látky, která postihne vybrané nádorové buňky. Cílem je zasáhnout specifické molekulární faktory a dráhy signální soustavy zapojené do nádorového růstu.

Zatím jediným preparátem, který prokázal účinnost ve studii fáze 3 v kombinaci se zářením je cetuximabu. Cetuximab je protilátka proti receptoru pro epidermální růstový faktor. Nejčastěji se léčebně používá u metastatického kolorektálního karcinomu. U nádorů hlavy a krku prokázal svoji účinnost jak v léčbě kurativní v kombinaci s radioterapií (Bonnerova studie), tak paliativní v kombinaci se systémovou chemoterapií (studie EXTREME).

Nevýhodami cetuximabu proti konkomitantní chemoterapie je kromě jeho ceny jiný druh nežádoucích účinků. Při kombinaci radioterapie a cetuximabu jsou pozorovány často velmi výrazné akutní účinky na kůži.

4 AKUTNÍ A POZDNÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY, KRITICKÉ ORGÁNY A JEJICH PODPŮRNÁ LÉČBA

4.1 Nežádoucí účinky radioterapie

Při radioterapii dochází k ozáření nejen požadované oblasti, ale také k ozáření zcela zdravé tkáně. Vznikají tak nežádoucí účinky, které se podle rozsahu dělí na systémové a místní.

4.1.1 Systémové příznaky

Systémové příznaky se objeví jako odpověď na ozařování větších objemů. Nejčastěji se projeví jako únava, nechutenství, nevolnost, zvracení, psychické změny a hematologická toxicita (anémie při poklesu počtu červených krevních buněk, snížení obranyschopnosti při poklesu leukocytů a krvácivost a tvorba petechií a hematomů při poklesu počtu krevních destiček), které se projeví po ozáření velkého objemu kostní dřeně.

4.1.2 Místní změny

Místní změny jsou lokalizované na ozařovanou oblast. Nežádoucí účinky se hodnotí dle jejich nástupu na časné, pozdní a velmi pozdní.

Časné nežádoucí účinky se začnou projevovat již během radioterapie do 3 měsíců po jejím skončení. Nejvýrazněji se změny projevují na kožním epitelu, sliznici a hematopoetickém systému. Jedná se totiž o proliferující tkáně, ve kterých dochází k rychlému množení a bujení nových buněk. Projev akutních reakcí závisí na celkové dávce a celkovém trvání radioterapie. Výrazněji se projevuje při současné chemoterapii. Akutní nežádoucí účinky jsou léčitelné. Mezi nejčastější patří alopecie, mukositida, kolitida, cystitida, pneumonitida (Hynková, Doleželová, 2008). Akutní nežádoucí účinky mohou být závažné, nicméně správně vedenou podpůrnou léčbou jsou většinou dobře zvládnutelné.

Pozdní nežádoucí účinky se objevují až po ukončení radioterapie z pravidla v období týdnů, měsíců nebo let (obvykle do 3 let). Vyskytují se ve tkáních s pomalou obměnou buněk, patří sem podkožní tkáň, plíce, ledviny, mozek, srdce, játra a svaly. Takové pozdní účinky se pokládají za nevratné. Jde především o vznik fibrotických změn kůže a podkoží, atrofii

pokožky, poškození mikrovaskularity. Z toho vyplývají další poškození, jako jsou lymfedémy, katarakta či myelopatie. Pozdní změny vznikají buď náhle, nebo postupně (Hynková, Doleželová, 2008). K poškození buněk dojde již při samotném ozáření, ale projeví se až po projití buněk mitózou (Feltl, Cvek, 2008). Pozdní změny závisí především na celkové dávce a výši jednotlivé dávky na frakci. Oproti časným nežádoucím účinkům nejsou závislé na celkové době trvání.

Nežádoucí účinky s nástupem po více letech po ukončení ozařování (5-15 let) se nazývají velmi pozdní. Jejich vznik je způsoben mutacemi vzniklými ve zdravých buňkách během ozařování. „*Velmi pozdní změny jsou podmíněny stochastickým účinkem záření a nemají prahovou dávku*“ (Hynková, Doleželová, 2008, s. 12). Typickými velmi pozdními následky způsobenými stochastickými účinky záření jsou sekundární zářením indikované malignity.

U plánování a aplikace radioterapie je vždy velmi podstatné zhodnotit rizika vzniku nežádoucích účinků. Také je důležité zjistit, jaké existují možnosti pro jejich ovlivnění a prevenci. Některé akutní nežádoucí účinky mohou být natolik závažné, že se léčba musí přerušit či dokonce ukončit (Hynková, Doleželová, 2008). „*Avšak přerušeni léčby na dobu delší než 7 dní u pacientů s nádory hlavy a krku vede ke staticky významnému snížení lokální kontroly a celkového přežití*“ (Šlampa, Soumarová, Kocáková, 2005, s. 167). Chronické změny poškozují pacientův život trvale a ovlivňují tím jeho kvalitu. Vzniklé reakce se liší individuálně (Šlampa, Soumarová, Kocáková, 2005).

4.2 Kritické orgány a jejich toleranční dávky

Úmyslem úspěšné radioterapie je aplikovat (předepsanou letální) nádorovou dávku do cílového objemu a při tom co nejvíce šetřit okolní zdravé struktury. Funkčnost orgánů je hlavním kritériem pro velikost poškození pacienta zářením (Feltl, Cvek, 2008). „*Z hlediska radiobiologie existuje několik typů kritických orgánů, které dělíme jednak podle radiosenzitivity a jednak podle funkčního uspořádání*“ (Feltl, Cvek, 2008, s. 167).

Každý orgán má přesně danou limitní (toleranční) dávku, která nesmí být při ozařování překročena, aby nedošlo k jeho poškození. Celková dávka je tedy hlavním měřítkem postradiačního poškození. Čím vyšší je celková dávka, tím vyšší je pravděpodobnost vzniku

postradiační morbidity. Již při aplikaci malé dávky ionizujícího záření, může dojít k poškození orgánů (Fetl, Cvek, 2008).

U některých orgánů je kladen větší důraz na velikost maximální dávky a objem ozářeného orgánu je považován za vedlejší. Takové orgány se nazývají sériové díky jejich sériovému uspořádání podjednotek. Maximální toleranční dávka míchy činí 45 Gy. Je-li ozářena celá mícha dávkou 20 Gy, předpokládá se, že nedojde k jejímu poškození. Avšak překročí-li se maximum např. na 70 Gy, i jen v jednom centimetru délky míchy, dojde v tomto místě k jejímu poškození a celkovým důsledkem z funkční organizace nastane těžké poškození pacienta. Naproti tomu u tzv. paralelních orgánů nezáleží na maximální dávce v bodě, avšak na celkovém objemu ozářeného orgánu. Po ozáření vrcholu pravé plíce dávkou 80 Gy se plicní funkčnost závažně neovlivní, pouze dojde ke snížení plicní kapacity. Naproti tomu po ozáření celé plíce dávkou 25 Gy může dojít až k usmrcení pacienta. Velikost paralelních funkčních podjednotek je malá, jejich radiosenzitivita vysoká (Fetl, Cvek, 2008).

4.3 Reakce tkání a orgánů na ozáření a jejich ovlivnění

Mezi diagnózami v radiační onkologii patří oblast hlavy krku pro plánování radioterapie k nejsložitějším. Důvodem je relativně vysoká předepisovaná dávka 60-70 Gy pro ovlivnění spinocelulárních karcinomů horních dýchacích a polykacích cest při současné těsné návaznosti na řadu významných rizikových orgánů v této oblasti – mícha, mozek, mozkový kmen, oči, zrakové nervy, sluchové ústrojí, slinné žlázy, zdravé sliznice polykacích cest, chuťové buňky, polykací svaly, larynx, štítná žláza atd.

„Anatomická oblast hlavy a krku je komplexem mnoha tkáňových a orgánových struktur, z nichž každá má svoji specifickou odpověď na ozáření. V prevenci a léčbě je vždy nezbytná edukace a spolupráce pacienta“ (Hynková, Doleželová, 2008, s. 88).

4.3.1 Kůže a podkožní tkáň

Časná kožní reakce při ozařování nádorů hlavy a krku bývá velmi častá. Proti normofrakcionované radioterapii její riziko stoupá při použití alterovaných frakcionačních režimů (hyperfrakcionace, akcelerace, konkomitantní boost apod.) nebo při použití konkomitantní chemoterapie. Vznik kožní reakce se začíná obvykle projevovat kolem druhého a třetího týdne léčby, kdy dochází k úbytku bazálních buněk. Vrchol vzniku kožních

reakcí nastává ke konci či týden po ukončení léčby ozařováním. K hojení kožních reakcí dochází většinou mezi čtvrtým až šestým týdnem po ukončení ozáření. Postupem času může dojít ke vzniku chronických poškození jako je atrofie kůže, sklerotizace podkožního vaziva, depilace, poškození adnex, poškození mikrovaskulatury se vznikem teleangiektázií a ke změnám pigmentace. Fibrózu a ztrátu elasticity podkoží postihuje více pacienti po operaci (Hynková, Doleželová, 2008).

4.3.2 Sliznice

K poškození dutiny ústní dochází téměř u všech ozařovaných pacientů, s větší intenzitou pak u těch, kteří jsou léčeni konkomitantní chemoterapií nebo alterovaným frakcionačním schématem. Změny na sliznici jsou znát v oblasti epitelu i v submukóze. Projevují se prosáknutím sliznic dutiny ústní s postupným prohlubováním defektů krytých pablánou. Při těžkých mukozitidách může docházet i ke krvácení sliznice. Nejtěžším projevem poškození sliznice je vznik vředové léze. Podobně jak vznikají změny na sliznici dutiny ústní, se projevují změny na sliznici hltanu a jícnu. Při ozáření chuťových pohárků dochází k částečné či úplné ztrátě chuti. Při zhoršení mukozitidy se umocňuje bolestivé polykání a stoupá riziko infekcí (Hynková, Doleželová, 2008).

Mezi pozdní následky v oblasti sliznic se řadí ztráta chuti. Fibróza, postihující dolní část hltanu a začátek jícnu, kde může způsobovat zhoršené polykání (v extrémních případech pacient nemůže polykat vůbec), vzniká hlavně v oblastech podslizničních struktur stěny polykacích cest.

4.3.3 Slinné žlázy

V oblasti hlavy a krku se nacházejí velké slinné žlázy (příušní, podčelistní a podjazykové žlázy), a ve sliznicích dále velké množství malých slinných žláz. Poškození slinných žláz vlivem radiačního záření vede ke snížení kvality pacientova života. Dochází k absenci vodnatých slin, což vede k pocitu sucha v ústech a tím i k potížím v polykání. Jelikož se slinné žlázy řadí k radiosenzitivním orgánům, jejich poškození se projeví v časném stádiu akutních nežádoucích účinků. Parotidy jsou paralelním orgánem, tudíž je při poškození rozhodující celkový ozářený objem žláz. *„Pokud není překročena střední dávka kolem 25 Gy na obě parotidy, je jejich poškození málo pravděpodobné, střední dávky nad 40 Gy vedou*

v každém případě k nevratné likvidaci parotid a tím i produkce většiny objemu slin“ (Fetl, Cvek, 2008, s. 34). Po skončení léčby může pacient trpět dále chronickou xerostomií. Její léčba je však málo efektivní, proto je spíše důležitější poškození slinných žláz předcházet. K tomu výrazně přispívá moderní technika radioterapie s modulovanou intenzitou, která je schopna dosáhnout alespoň ve většině případů ke značnému snížení dávky a šetření tak parotid na požadované toleranční hodnoty (Hynková, Doleželová, 2008; Fetl, Cvek, 2008).

Na rozdíl od parotid se reakce na radioterapii u podčelistních žláz projevuje pomaleji, s odstupem času po ukončení léčby a v menší míře závažnosti. Především díky mírně vyšším tolerančním dávkám než u parotid, střední dávka podčelistních žláz se uvádí kolem 28-30 Gy (Fetl, Cvek, 2008).

4.3.4 Štítná žláza

Poškození štítné žlázy způsobené radioterapií nastává až několik měsíců po skončení léčby. Hypothyreosa se projevuje celkovou slabostí, únavou a nevykonností. Hranice toleranční dávky na štítnou žlázu je široká, a to od 20 Gy do 50 Gy. Negativně k poškození přispívá i chemoterapie, která proběhla buď před ozařováním, nebo současně s ním (Fetl, Cvek, 2008).

4.3.5 Oko a zraková dráha

Jak samotné oko tak i na něj navazující struktury, zrakový nerv a chiasma opticum, jsou radiosenzitivní v různé míře. Nejvíce radiosenzitivní je čočka, u které se zákal neboli katarakta může projevit již po dávce 4-6 Gy. Jelikož katarakta nevede k trvalé slepotě, je brána za akceptovatelné poškození. Existuje i možnost implantace čočky umělé.

Za kritičtější strukturu na rozdíl od čočky se považuje sítnice. *„Smyslové buňky sítnice jsou vlastně modifikované neurony, takže i ony se vyznačují velmi nízkou nulovou proliferační aktivitou“ (Fetl, Cvek, 2008, s. 33). Ozářením sítnice se může po 1-3 letech projevit vedlejší účinek, a to radiační retinopatií, který vede k poruše zraku až oslepnutí. Sítnice je velmi prokrvená, tudíž může dojít k cévním změnám, jako jsou krvácení, aneurysmata nebo teleangiektázie. Toleranční dávka se pohybuje kolem 50 Gy.*

Na radioterapii rovněž reagují i slzné žlázy. Nástup reakcí se projeví s latencí jednoho roku absencí slz, citlivostí na světlo. Pokud parenchym žlázy obdrží dávku vyšší jak 60 Gy, je poškození slzných žláz jisté (Fetl, Cvek, 2008).

Pro úplnost a přehlednost jsou v tabulce 3 uvedeny orgány s jejich tolerančními dávkami a možnými komplikacemi.

Tabulka 3 Toleranční dávky (Dmax) rizikových orgánů dle Quantec a Emami (přepřacováno podle International Journal Of Radiation Oncology Biology Physics 76 (3), Supplement, 2010, International Journal Of Radiation Oncology Biology Physics 21 (1), 1991)

| Orgán | Toleranční dávka a riziko komplikace |
|------------------------|--|
| Mozek | 60 Gy (< 3% symptomatické nekrózy), 72 Gy (5% riziko symptomatické nekrózy) |
| Mozkový kmen | celý objem 54 Gy, 1-10 cm ³ 59 Gy, < 1cm ³ 64 Gy (< 5% riziko nekrózy nebo trvalé neuropatie) |
| Příušní žláza | oboustranně střední dávka 25 Gy (20% riziko snížení funkce parotid na < 25% původní funkce) |
| Mandibula | Dmax ≤ 65,0 Gy (5% riziko osteoradionekrózy, objemová závislost, vyšší riziko při brachyterapii) |
| Vnitřní ucho | střední dávka 45 Gy (< 30% riziko ztráty sluchu) |
| Larynx | 66 Gy (< 20% riziko dysfunkce hlasivek), střední dávka 50 Gy (< 30% riziko aspirace), střední dávka 44 Gy (< 20% riziko edému) |
| Optický nerv a chiasma | < 55 Gy (< 3% riziko neuropatie), 55-60 Gy (3-7% riziko neuropatie) |
| Oční čočka | 10 Gy (5% riziko katarakty) |
| Sítnice oka | 45 Gy (5% riziko retinopatie) |
| Krční mícha | 50 Gy (0,2% riziko myelopatie) |

4.4 Podpůrná léčba

Podpůrná léčba napomáhá a usiluje o co nejlepší zkvalitnění pacientova života. Jejím cílem není usmrcení nádorových buněk, ale zmírnění obtíží vyvolané nádorem (dušnost, bolest, mukozitida, infekční komplikace). Do symptomatické léčby je zahrnuta i snaha o zmírnění psychosociálních a duševních obtíží, které nádorové onemocnění a léčbu doprovází (Adam, Vorlíček, Tomíška, 2005).

Kožní reakce na radioterapii vznikají velmi často, a proto je vhodné kůži preventivně nevystavovat mechanickému, fyzikálnímu ani chemickému dráždění. Pokožka by se měla omývat vlažnou vodou s neparfemovaný mýdlem a pouze lehce osušit, kůži nijak nedřít. Od samotného zahájení ozařování se provádí promazávání v tenké vrstvě. Promazávání se uskutečňuje i v době erytému a suché deskvamace a to například nesoleným vepřovým sádlem, bílou vazelínou či preparáty obsahující kyselinu panthotenovou a její deriváty. Používají se i přípravky s dlouhodobým účinkem vytvářející na kůži transparentní ochranný film. Pokud pacient trpí vlhkou deskvamací, její ošetření probíhá za aseptických podmínek. Oplachování defektu se provádí borovou vodou, fyziologickým roztokem případně dezinfekcí defektu. Krytí rány je zajištěno mastným tylem či gelovým obvazem.

Prevence a léčba poškození sliznice dutiny ústní je neuspokojivá. Velmi důležitá je zde základní péče o dutinu ústní s cílem udržet sliznici čistou. Čistění zubů by mělo probíhat pomocí měkkého kartáčku a pasty s fluoridem. Výplachy úst sterilní vodou či chlorhexidinem napomáhají čistotě dutiny ústní. Před zahájením ozařování by měl pacient podstoupit stomatologické vyšetření s ošetřením patologických procesů. Často si léčba pacienta vyžaduje i analgetika opiátového typu jako je perorální suspenze nebo roztoky, např. morfinový sirup. Samotný vznik mukozitidy mnohdy komplikuje perorální příjem příjmu potravy. Proto se zvažuje využití perkutánní endoskopické gastrostomie. Dříve se používala nasogastrická sonda, ale u ní nelze dosáhnout optimálního pokrytí energetické potřeby (Hynková, Doleželová, 2008). Navíc ji řada pacientů netoleruje, dochází k její opakované dislokaci, hrozí i riziko dekubitů na sliznicích v ozařované oblasti.

5 MOŽNOSTI SPOLUPODÍLU RADIOLOGICKÉHO ASISTENTA NA MINIMALIZACI A PREVENCI VZNIKU NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

Samotné nastavení polohy pacienta při ozařování je v rukou radiologického asistenta. Ten nastavuje pacienta vždy podle číselných parametrů, které byly určeny při plánování radioterapie. Parametry určují vždy výšku a hloubku stolu, s jakou bude umístěn pod hlavici ozařovacího přístroje.

Po uložení pacienta na stůl se mu nasadí příslušná fixační maska, na které je jak pacientovo jméno, tak i místa vyznačená delšími čarami. Tyto čáry značí umístění laserů, které označují roviny jak sagitální, tak frontální. Po přesném nastavení laserů a uzavření ozařovací místnosti je možno začít zářit. Tím že je vše přesně nastaveno a zkontrolováno, je možno předpokládat, že záření vyvolá co nejmenší akutní i pozdní nežádoucí účinky u kritických orgánů.

Jak při ozařování ložiska v oblasti hlavy a krku tak u všech ostatních radioterapií nádorových ložisek je velmi důležitá nehybnost pacienta v samotném průběhu radioterapie. Jedině tehdy dojde k přesnému ozáření nádorového ložiska a k minimálnímu poškození kritických orgánů. Problém nastává při redukci podkoží vlivem hubnutí či naopak při vzniku otoků vlivem poradiačních reakcí. Vzniklé reakce mohou zapříčinit změny v distribuci dávky ve srovnání s naplánovanými dávkami. Je nutností zhotovit nové plánovací CT. Při použití orfítové masky se kostěné struktury nachází stále na stejném místě, tudíž lze dobře vyhodnotit změny na měkkých tkáních. Objem limitované oblasti těla, který činí 2,5 cm nad i pod izocentrem je pokládán za primární hodnotící parametr (Cvek, Dorotík, Feltl, 2008).

Vznik nežádoucích účinků závisí na rozsahu ozáření zdravé tkáně, celkové dávce záření, frakcionaci a eventuálně na aplikaci současné systémové léčby. Celkový stav pacienta také závisí na vzniku nežádoucích účinků. Závisí na věku, biologickém stavu, dalších vedlejších onemocnění, jiné současné medikaci, individuální citlivosti atd.

Radiologický asistent je schopen ovlivnit rozsah ozáření tkáně. Vzhledem k tomu, že se podílí na přípravě fixační masky, může např. dostatečným záklonem pacientovy hlavy při ozáření snížit dávku v oblasti zrakových struktur. Svůj podíl nese také při plánování

radioterapie společně s fyzikem a lékařem. Hodnocením nastavení v rámci IGRT umožní zpřesnit radioterapii a sníží tak lemy pro PTV.

Naproti tomu radiologický asistent nemůže ovlivnit celkovou dávku, frakcionaci a chemoterapii, která je pacientovi naplánovaná. Dále také nemůže ovlivnit stav pacienta, nicméně může lékaře upozornit na rizika zjištěná během plánování, ale hlavně během vlastní aplikace radioterapie (například časný rozvoj významné či neočekávané reakce či objev jiné komplikace).

Radiologický asistent je tak významným partnerem lékaře při hodnocení nežádoucích účinků radioterapie v jejich prevenci i léčbě.

II. PRAKTICKÁ ČÁST

6 OŠETŘOVÁNÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ RADIOTERAPIE V OBLASTI HLAVY A KRKU

6.1 Typ výzkumu, cílová skupina

Jako výzkumnou metodu ke zpracování praktické části bakalářské práce jsem si zvolila případovou studii čili kazuistiku. Zaměřila jsem se na pacienty trpící karcinomem v oblasti hlavy a krku. Především pak na nežádoucí účinky vzniklé v závislosti na léčbě radioterapií. Po absolvování vizity na lůžkové části onkologické kliniky jsem si vybrala vhodné kandidáty léčené adjuvantní radioterapií pro onemocnění karcinomem v oblasti hlavy a krku.

Vlastní výzkum probíhal v měsíci březnu 2015 na lůžkové části Kliniky onkologie a radioterapie FN Hradec Králové, kam jsem docházela v rámci odborné praxe probíhající na ozařovnách. Po domluvě a souhlasu lékařů a staniční sestry příslušného oddělení jsem směla vybrané pacienty navštívit.

Zvolení pacienti byly téměř ve stejné fázi ozařování, tedy měli za sebou více jak dvě třetiny radioterapie. Právě v této době se u pacientů začínají nejvíce projevovat nežádoucí účinky vzniklé ozařováním. Velmi ochotně mi pacienti sdělili své potíže vzniklé radioterapií. Jaká reakce je postihla jako první, kdy se reakce začala objevovat, rozsah reakcí, míru bolestivosti. Dále mi pacienti ochotně ukázali ošetřující přípravky, které používají pro zamezení vzniku, rozvoje či zhojení ran nežádoucích účinků. Po jejich souhlasech jsem si směla jednotlivé nežádoucí účinky nafotit a použít ve své bakalářské práci. Přesné diagnózy a postup léčby jsem si od každého pacienta vypsala z příslušné dokumentace.

6.2 Postup před samotným ozářením

Ještě před zahájením léčby je potřeba pacientovi vyrobit dlouhou masku na oblast hlavy, krku a ramen, která zaručí jejich vždy stejné postavení. Maska se používá při každém ozařování. Pacient zpravidla podstupuje ozařování vždy 5 krát týdně od pondělí do pátku.

Před každým ozářením probíhá dvojí kontrola správnosti pacienta. Poprvé kontrolujeme identitu u pozvání z kabinky do ozařovací místnosti a podruhé již v ozařovací místnosti před uložením pacienta na ozařovací stůl.



Obrázek 3 Uložení pacienta na ozařovací stůl (autor, 2015)

Po uložení a srovnání pacienta, viz obrázek 3, na ozařovací stůl se mu připevní příslušná maska pomocí kolíků, které jsou součástí každé masky. Kolena se podloží podložkou tvaru půlválce tak, aby se ozařovanému leželo co nejlépe a cítil se dobře. Ručním ovladačem zvaným pendant se vyjede se stolem na zadanou výšku a hloubku. Pomocné lasery vycházející z obou stran a stropu místnosti musí přesně odpovídat značkám, přesně jako na obrázku 4. Ty jsou lihovým fixem nakresleny do tvaru křížku na masce longitudinálně i laterálně. Poté již začne samotné ozáření.



Obrázek 4 Nastavení pacienta v masce na lasery (autor, 2015)

Při přijetí velké části pacientů s karcinomem ORL oblasti na lůžkovou část onkologie se preventivně zavádí perkutánní endoskopická gastrostomie (dále jen PEG). I když se ze začátku PEG nevyužívá, musí se o něj pečovat. Pravidelně se proplachuje vodou, aby nedošlo k jeho ucpaní, a provádí se protáčení kanyly, součást PEGu, jedenkrát týdně o 360 stupňů z důvodu zamezení vzniku dekubitů a dalších otlačenin. Při zahájení léčby je pacient schopen jíst tuhou stravu tak, jak je zvyklý. Postupem času přechází z normální tuhé stravy na kaše, husté polévky, až skončí u vývarů. Aby byla plně kryta výživa pacienta, postupně se přidává výživa do PEGu. Potřebný příjem živin je vypočítán nutriční sestrou. Cílem nutriční výživy je omezit vedlejší účinky onkologické léčby, zároveň omezit riziko infekce a doplnit energii a tekutiny.

6.3 Kazuistika 1

První vybranou klientkou pro sledování vzniku nežádoucích účinků v oblasti hlavy a krku byla žena ve věku 62 let, které byl diagnostikován karcinom jazyka T4aN2cM0 jakožto histologicky invazivně rostoucí středně diferencovaný rohovějící dlaždicobuněčný. Léčba byla provedena pomocí zevní radioterapie technikou IMRT v počtu 33 frakcí na oblast tumoru a okolních postižených lymfatických uzlin. Při každé frakci byla pacientce na tuto oblast aplikována dávka 2,12 Gy, do celkové dávky 70 Gy, a na oblast subklinického postižení dávka 54-59,4 Gy jednotlivou dávkou 1,64-1,8 Gy.

Společně s radioterapií byla nasazena léčba chemoterapií cisplatinou podávanou jednou týdně v průběhu radioterapie. Před každým podáním cisplatiny se provádí krevní obraz.

První nežádoucí účinky léčby se u pacientky projevily již po prvním týdnu ozařování, respektive po 5 frakcích. Pacientka začala pociťovat změny v dutině ústní projevující se zesilujícím se pálením a štípáním. S rozvíjející se mukozitidou docházelo k otoku sliznice dutiny ústní. Právě vznik reakce dutiny ústní na radioterapii je jedním z největších handicapů, jaký může pacienta podstupujícího léčbu ORL nádorů postihnout. Pro nižší tvorbu slin se musí striktně dodržovat pitný režim. Důležité je i pravidelné vyplachování dutiny ústní. Uvedená pacientka si vyplachovala roztokem bikarbonátu. Ten napomáhá kyselost prostředí v ústech změnit na zásadové. Jelikož mukozitidu způsobují kvasinky, při zásadovosti prostředí by měla být na ústupu. Další změna v dutině ústní se u klientky projevila nateklým jazykem, což je viditelné na obrázku 5, a celkovou bolestivostí, kdy je pacient omezen obtížnějším a namáhavějším mluvením.



Obrázek 5 Reakce na ozáření v podobě otéklého jazyku (autor, 2015)

Na vnitřní straně spodního rtu pacientky se vytvářely eroze, pozorovatelné na obrázku 6, způsobené mukozitidou. Ty se ošetřovaly pomocí MUNDISAL GELU (výrobce Mundipharma GMBH). Tento přípravek se používá při bolestech, zánětech, podráždění, poranění nebo vředech v dutině ústní, nosu nebo nosohltanu. Dle příbalové informace, která doporučuje pacientům způsob aplikace, se gel nanáší čistým prstem v 0,5-1 cm dlouhém proužku gelu na postižené místo na sliznici a lehce se vmasíruje. Nanášet se může 3-4 denně, při intenzivní bolesti však každé 2-3 hodiny. Po samotném nanesení na postižené místo se gel rychle vstřebává a účinně tlumí bolest. Útlum bolesti se dostaví za 2-3 minuty po nanesení a trvá po dobu 2-3 hodin.



Obrázek 6 Eroze vzniklé na vnitřní straně rtu (autor, 2015)

Zhoršení stavu dutiny ústní se prokázalo i sníženou tvorbou slin a ztíženým polykáním. Dokud pacient nemá obtíže nebo jsou méně významné, volí si stravu sám podle toho, jak co zvládne sníst. Se zvyšujícími se nežádoucími účinky na léčbu se přizpůsobuje konzistenci stravy. Z prvopočátku pacientka konzumovala běžnou tuhou stravu. Poté plynule přecházela na mletou stravu, kaše, husté polévky, vývary, až došla jen k výživě podávané pomocí PEGu. Do PEGu je pacientce podáván NUTRISON STANDARD (výrobce Nutricia) v množství 2000 ml denně. Dodržení správné hladiny výživy je velice důležité k dostatku energie během léčby a rychlejšímu zotavování se.

Dva týdny od zahájení léčby, tedy po absolvování 10 frakcí, se začaly u klientky projevovat nežádoucí účinky v oblasti krku a dekoltu. Na obrázku 7 lze vidět změny probíhající na kůži. Ta se stávala sušší a zarudlou, proto se musí řádně promazávat. Pacientka kůži ošetřovala mastí CALCIUM PANTOTHENICUM (výrobce Zentiva). Mast se používá k podpoře hojení a epitelizaci podrážděné kůže. Jak je uvedeno na příbalovém letáku masti, je vhodná pro suchou až velmi suchou kůži jako podpůrný prostředek při léčbě atopické dermatitidy, kontaktních ekzémů, na doléčení oparu rtu a pásového oparu. Pacientka si nanáší na poškozená místa mast v tenké vrstvě každý den 2 hodiny po ozáření.



Obrázek 7 Reakce kůže na ozáření v oblasti krku a dekoltu (autor, 2015)

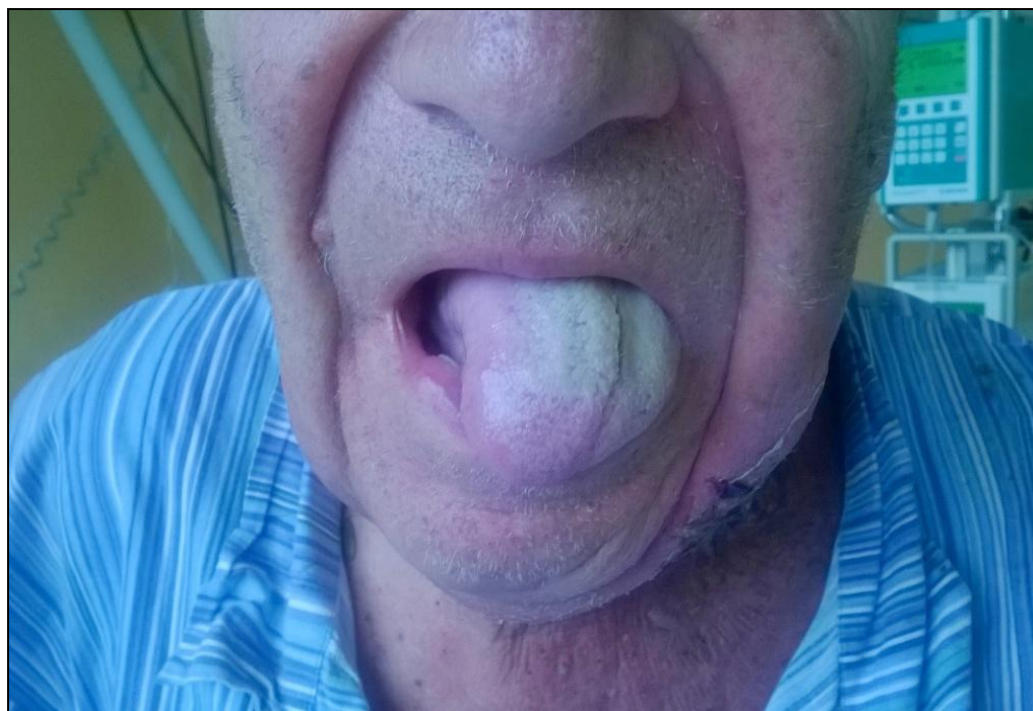
Při ozařování oblasti hlavy a krku dochází v místech tváří a krku k otokům. Pro pacientku je to velice nepříjemné, zejména dojde-li k tak výrazným otokům, že ozařovací maska vyrobená individuálně pro každého pacienta je malá.

Po ukončení léčby klientka docházela do onkologické ambulance na kontrolu. Nežádoucí účinky by po uplynutí 4-6 týdnů měly zcela vymizet.

6.4 Kazuistika 2

Dalším pozorovaným pacientem byl 68letý muž podstupující adjuvantní radioterapii pro karcinom levé podčelistní žlázy s metastázou vlevo na krku cT2N2bM0. Technikou IMRT bylo aplikována dávka 70 Gy v celkovém počtu 33 frakcí na lůžko tumoru a 59,4 Gy na lymfatickou oblast vlevo. Po absolvování dvou třetin frakcí podle ozařovacího plánu se u pacienta začaly objevovat první nežádoucí účinky v oblasti dutiny ústní. Klienta sužovala nejvíce vzniklá mukozitida a oteklý jazyk, který byl celý bílý, jak je vidět na obrázku 8. Vznik nežádoucí reakce se prokázal i zhoršením vnímavosti chuti a obtížným polykáním. Dutinu ústní si pacient ošetřoval výplachy roztokem bikarbonátu mnohokrát denně, stejně jako tomu bylo u předchozí pacientky. Také mu byl naordinován sipping, což je celodenní popíjení ochuceného nutričního roztoku, tedy tekuté výživy. Klientovi nebyla provedena perkutánní

endoskopická gastrostomie, nýbrž byla zavedena intravenózní kanyla. Pomocí kanyly se pacientovi dostává dostatečné množství živin a tekutin.



Obrázek 8 Poškození jazyka v závislosti na absorbované dávce (autor, 2015)

Kožní reakce se začala vyvíjet zároveň s potížemi v dutině ústní a nabraly velkých rozměrů. U klienta se vytvořily rány, které se postupně zacelily strupy, což je viditelné na obrázku 9. Z důvodu vzniku velkého poškození kůže a možného zanícení pacient používal ošetřující přípravek zvaný AQVITOX D (výrobce Aquasystem). Roztok vyrobený z 99,8% z přírodní vody a 0,2% chloridu sodného napomáhá zabíjet plísně, spóry, bakterie a viry. Jak je uvedeno v příbalové informaci, tento superoxidovaný roztok je určený pro zvlhčování a podporu hojení ran, odstranění zánětů a snížení počtu nežádoucích mikroorganismů na kůži a sliznicích. Roztok se aplikuje ze vzdálenosti 10-15 cm na postižené místo s doporučenou dobou působení 10 minut. Aplikaci je vhodné opakovat 3-4 denně. Jelikož je poškozená kůže velmi suchá a jemná, musí se promazávat mastí. Uvedený pacient na reakci postiženou část kůže používal FLAMIGEL (výrobce Dahlhausen CZ). Příbalová informace charakterizuje Flamigel jako hydroaktivní koloidní přípravek, který díky chladivému účinku pomáhá rychle tišit bolest drobných ran. Usnadňuje vytvoření optimálních podmínek pro hojení, tím urychluje obnovu buněk a usnadňuje rychlé hojení s menším rizikem zjizvení. Flamigel

obsahuje enzymatický antibakteriální a nekrolytický systém. Dekontaminuje i silně znečištěné erudující rány, odstraňuje odumřelé části tkáně, podporuje tvorbu tkáně nové. Klient si Flamigel nanášel jedenkrát během dne, vždy po ozařování a někdy i během noci, když se vzbudil.



Obrázek 9 Kožní reakce u radioterapie v oblasti hlavy a krku (autor, 2015)

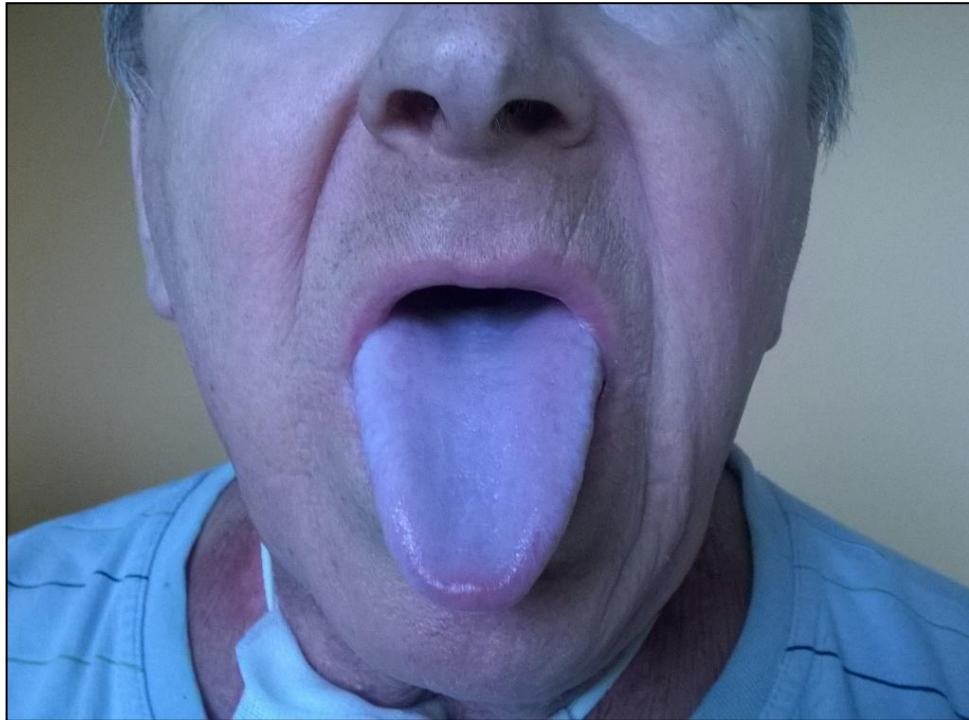
Po ukončení léčby pacient docházel do onkologické ambulance. Po uplynutí doby 6 týdnů se rány jak na sliznici dutiny ústní, tak na kůži zacelí a pacient je schopen navrátit se k normálnímu životu.

6.5 Kazuistika 3

Třetím pacientem léčeným pro karcinom hlavy a krku je 67letý muž. U pacienta byl diagnostikován tumor piriformního sinu vpravo cT4aN0M0. Technikou IMRT byla klientovi aplikovaná celková dávka 70 Gy ve 33 frakcích. Současně podstupoval chemoterapii, kdy mu jedenkrát týdně byla podávána platina. Tři dny po zahájení léčby byl pacientovi zaveden PEG. Po zavedení se u klienta v oblasti PEGu projevovала bolest, která byla úspěšně analgetiky utlumena. Pomocí PEGu se pacient aplikuje FRESUBIN ENERGY (výrobce Fresenius Pharma Austria GMBH). Fresubin je vysokokalorická výživa bohatá na vlákninu, bez gluténu a karagénu, prakticky bez laktózy a purinu, s nízkým obsahem cholesterolu a sodíku.

Jak je uvedeno v příbalové informaci, Fresubin je zvláštní výživa určená k podávání sondou. Zpočátku se dávkuje pozvolna a před použitím se musí vždy protřepat.

Mezi první nežádoucí účinky projevující se u pacienta byla vznikající mukozitida. Pacient měl i výraznou reakci na jazyku, který byl celý bílý, jak je vidět na obrázku 10. Dutinu ústní si několikrát denně vyplachoval roztokem bikarbonátu sodného pro rychlejší zhojení sliznice.



Obrázek 10 Reakce jazyka na ozáření (autor, 2015)

Na obrázku 11 lze vidět, že reakce na kůži není tak moc rozsáhlá. Pacient tvrdil, že ho nic nebolí a nepálí. Přesto se kůže v ozařované části ošetřovala Flamigelem jedenkrát denně, vždy dvě hodiny po ozařování.

U pacienta byla provedena laryngektomie, která je u klientů v pokročilejším stádiu tumoru pyriformního sinu běžná. Z důvodu dušnosti se uměle vyvede průdušnice na povrch těla. Dýcháním přes tracheostomickou kanylu jsou vyraženy horní cesty dýchací. Jejich klimatizační, zvlhčovací funkce a schopnost vychytávání částic je vyrušen. Do průdušnice přes tracheu, viz obrázek 11, vstupuje vzduch bez filtrace, který je suchý a studený. Následkem toho je usazování hlenu v průduškách a ke zvýšené náchylnosti k infekcím.

U pacienta může nastat ucpaní kanyly, je nutné ji tedy pravidelně odsávat a kontrolovat. Velice důležitá je hygiena kanyly, která se vymývá ve vlažné vodě a poté se ponechá v dezinfekci jako je například SEKUSEPT FORTE (výrobce Ecolab Hygiene s.r.o.). Po vyjmutí z dezinfekce se několikrát kanyla opláchne vlažnou vodou. Mít tracheostomickou kanylu znamená pro pacienta velkou psychickou zátěž. Vyřazením hlasivek není schopen komunikovat jinak než rukama, hlavou či papírem a tužkou. Při nekrytém tracheostomatu v průběhu vykašlávání dochází u klienta ke znečišťování okolí.



Obrázek 11 Kožní reakce a tracheostomie v závislosti na radioterapii oblasti hlavy a krku (autor, 2015)

Po dokončení léčby pacient docházel na kontroly kvůli správnému ošetřování vzniklých nežádoucích účinků, které během 6 týdnů vymizí.

7 DISKUSE

Všechny tři pacienty jsem pozorovala téměř ve stejné fázi ozařování, po podobné aplikované dávce. U každého z nich se však reakce na ozáření se projevilily různě v jiné míře závažnosti.

Hynková a Doleželová (2008) ve své práci uvádí, že projevy radioterapie v oblasti kůže se projeví za dva až tři týdny po ozáření. U první pozorované pacientky a třetího uvedeného pacienta kůže reagovala již na začátku druhého týdne, ovšem jen s mírnými, i když jistě nepříjemnými projevy. Kůže vypadala jako spálená od sluníčka, lehce začervenala a suchá. U druhého pacienta se reakce začaly objevovat až v průběhu čtvrtého týdne, ovšem v mnohem větším rozsahu. Rána byla více náchylná na vznik infekce a pokrývala se postupně krustami. I když je kůže poškozená v různém rozsahu, je třeba dbát na její ošetřování. Samotný krk je vystavován neustálému mechanickému odírání o oblečení, dále pak krčení a ohýbání kůže. Jeho plocha je nerovná, tudíž není možné na něj nalepit žádnou náplast, fólii, která by krk chránila před výše zmiňovaným mechanickým poškozením. Velmi dobrým ochranným prostředkem napomáhajícím předcházet takovým obtížím je CAVILON SPREJ (výrobce 3M), který vytvoří na kůži bariérový film. Polymerický roztok po aplikaci na kůži a zaschnutí vytvoří prodyšnou, transparentní a nedráždivou vrstvu ochranného filmu. Z čehož vyplývá, že při žádném ohybu, otočení či narolování kůže nedojde k porušení celistvosti ochranné vrstvy.

Projevy na sliznici dutiny ústní jsou taktéž různé. Hynková a Doleželová (2008) popisují reakce na sliznici v článku onkologického časopisu jako projev nastávající u všech ozařovaných pacientů. Intenzivnější reakce jsou pak u pacientů s konkomitantní chemoterapií. U dvou ze tří pacientů byl jazyk úplně bílý. Všichni pacienti měli jazyk i sliznici dutiny ústní oteklou. Kromě výše uvedeného roztoku bikarbonátu existují i jiné přípravky na ošetření podrážděné sliznice dutiny ústní. Pro výplachy úst se používají např. TANTUM VERDE (výrobce Angelini) nebo CAPHOSOL (výrobce EUSA Pharma). Avšak Tantum Verde si moc pacienti nechválí, z důvodu výrazné mentolové chuti v ústech.

Všechny nežádoucí účinky vzniklé jako reakce na radioterapii v oblasti hlavy a krku jsou běžné. Při správném ošetřování, dbání na správnou hygienu dutiny ústní a pečlivého promazávání kůže, nepříznivé reakce odezní v rozsahu čtyř až šesti týdnů.

Vybraní pacienti vzorně dbali pokynů zdravotního personálu a měli zájem na tom, aby vymizení nežádoucích účinků bylo co nejrychlejší. Avšak úplné zotavení a zahojení, jak sliznic dutiny ústní, tak kůže, se vždy předpokládá až kolem šestého týdne po ukončení léčby.

Popsané akutní i pozdní nežádoucích účinků po ozařování hlavy a krku kromě všech nepříjemných funkčních projevů, které zahrnují obtížné až nemožné polykání, nerozlišování chutí, suchost sliznic, bolesti či nepříjemné pocity v oblasti sliznic, mají nepředstavitelný vliv na psychiku nemocných. Zvláště u pozdních následků se řada pacientů musí smířit, že se vzniklé komplikací nevyřeší již nikdy a oni budou muset být až dokonce života odkázáni na náhradní formy výživy (PEG) či tracheostomii, nebo již nikdy nebudou rozlišovat chutě. To je pak spojeno u některých pacientů se zvýšenou únavou, úzkostmi až depresemi či emoční labilitou. Proto je často nutná i psychologická rehabilitace těchto nemocných, stejně jako psychická podpora ze strany veškerého zdravotnického personálu. Zkušenosti týmu Kliniky onkologie a radioterapie FN Hradec Králové naznačují, že důsledná edukace pacientů před zahájením léčby, prevence nežádoucích účinků, časná a účinná léčba komplikací, ale zejména trvalá komunikace s pacientem, velmi významně zlepšuje jak průběh léčby, tak kvalitu života pacienta v průběhu léčby i po léčbě.

8 ZÁVĚR

Radioterapie je pro nádory hlavy a krku vedle chirurgické léčby jednou z hlavních léčebných modalit. V primární nebo pooperační indikaci je však často nutné do oblasti velké části krku aplikovat poměrně vysoké dávky záření, které jsou spojeny s řadou nežádoucích účinků. Akutní nežádoucí účinky mohou v extrémních případech vést k takovým komplikacím, jejichž následkem může být přerušeni či ukončení radioterapie a tím zhoršení šancí na vyléčení, nebo tyto komplikace mohou být pro pacienta fatální. Proto je během radioterapie v oblasti hlavy a krku kladen velký důraz na prevenci těchto nežádoucích účinků, edukaci pacienta a správně vedenou podpůrnou léčbu.

Pozdní následky po radioterapii mohou významně ovlivňovat kvalitu života pacienta po léčbě. Těmto následkům lze předejít zejména používáním moderních technologií v radioterapii a léčbou na pracovišti, které kromě uvedených technologií disponuje i erudovanými odborníky, zodpovědnými za léčbu těchto nádorů.

9 POUŽITÁ LITERATURA

Knižní zdroje

1. ČIHÁK, Radomír. *Anatomie 2: Třetí, upravené a doplněné vydání*. 3. vyd. Praha: Grada Publishing, 2013, 512 s. ISBN 978-80-247-4788.
2. FELTL, David a Jakub, CVEK. *Klinická radiobiologie*. 1. vyd. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2008, 105 s. ISBN 978-80-7311-103-8.
3. HORIOT, Jean-Claude, Roger, LE FUR, Thao D, N'GUYEN et al.: Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol*. 1992, 25(4): 231-41. ISSN 0167-8140.
4. HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. *Základy radiační onkologie*. 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2012, 247 s. ISBN 978-802-1060-616.
5. NAŇKA, Ondřej a Miloslava ELIŠKOVÁ. *Přehled anatomie: Druhé, doplněné a přepracované vydání*. 2. vyd. Praha: Galén, 2009, 416 s. ISBN 978-80-246-1717-6.
6. PÁLA, Miloslav. *Léčba nádorů hlavy a krku a její komplikace*. Praha: Liga proti rakovině, 16 s.
7. ŠLAMPA, Pavel, Ilona KOCÁKOVÁ a Renata SOUMAROVÁ. *Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů*. 1. vyd. Praha: Galén, 2005, 167 s. ISBN 80-7262-276-5
8. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA, et al. *Radiační onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2007, 457 s. ISBN 978-80-7262-469-0
9. VERMORKEN, Jan, Ricard, MESIA, Fernando, RIVERA, et al.: Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2008, 359(11): 1116-1127.

Internetové zdroje

1. BENTZEN, Søren M., Louis S. CONSTINE, Joseph O. DEASY, Avi EISBRUCH, Andrew JACKSON, Lawrence B. MARKS, Randall K. TEN HAKEN a Ellen D. YORKE. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues. *International journal of radiation oncology, biology, physics* [online]. 2010, 3 [cit. 2015-04-07]. Dostupné z: [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(09\)03300-8/fulltext](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(09)03300-8/fulltext).
2. DUŠEK, Ladislav, Jan, MUŽÍK, Miroslav, KUBÁSEK, Jana, KOPTÍKOVÁ, Jan, ŽALOUDÍK, Rostislav, VYZULA. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2015-04-07]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>
3. FREITINGER SKALICKÁ, Zuzana, Jiří, HALAŠKA et al. Zakreslení cílových objemů. *Radiobiologie* [online]. [cit. 2015-01-02]. Dostupné z: <http://www.fbmi.sirdik.org/6-kapitola/614/6143.html>.
4. HYNKOVÁ, Ludmila a Hana, DOLEŽELOVÁ. Nežádoucí účinky radioterapie a podpůrná léčba u radioterapie nádorů hlavy a krku. *Onkologie* [online]. 2008, 2 [cit. 2014-11-4]. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2008/02/06.pdf>.
5. MECHL, Zdeněk, Pavel, SMITEK a Jana, NEUWIRTHOVÁ. O nádorech hlavy a krku. *Linkos.cz Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně* [online]. 2006 [cit. 2014-10-24]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/nadory-hlavy-a-krku-c00-14-c30-32/o-nadorech-hlavy-a-krku/>.
6. MECHL, Zdeněk. HPV a karcinom orofaryngu z pohledu onkologa. [online]. [cit. 2014-12-29]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/hpv-a-karcinom-orofaryngu-z-pohledu-onkologa-466761>.
7. NEUWIRTHOVÁ, Jana, Pavel SMILEK, Břetislav GÁL a Zdeněk MECHL. Diagnostika. *Rakovina hlavy a krku* [online]. [cit. 2015-01-07]. Dostupné z: <http://www.rakovinahlavyakrku.cz/rakovina-hlavy-a-krku.php>.

8. OVERGAARD, Jens, Hanne Sand HANSEN, Lena SPECHT, Marie OVERGAARD, Cai GRAU, Elo ANDERSEN, Jens BENTZEN, Lars BASTHOLT, Olfred HANSEN, Jorgen JOHANSEN, Lisbeth ANDERSEN a Jan Folkvard EVENSEN. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6&7 randomised controlled trial. *The Lancet* [online]. 2003 [cit. 2015-04-08]. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673603143619>.
9. RANCATI, Tiziana, Marco, SCHWARZ, Aaron, ALLEN, Felix, FENG, Aron, POPOVTZER, Bharat, MITTAL, a Avraham, EISBRUCH. Radiation Dose - Volume Effects in the Larynx and Pharynx. *Radiation Oncology biology physics*. [online]. 2010, (76) 3 [cit. 2015-04-07]. Dostupné z: [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(09\)03292-1/fulltext](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(09)03292-1/fulltext).
10. VOŠMIK, Milan, Miroslav, HODEK, Igor, SIRÁK, Jan, JANSÁ, Linda, KAŠAOVÁ a Petr, PALUSKA. Moderní technologie v radioterapii nádorů hlavy a krku. *Onkologie* [online]. 2012, (6) 5 [cit. 2015-4-7]. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2012/05/04.pdf>.
11. ADAM, Zdeněk, Jiří, VORLÍČEK a Miroslav, TOMÍŠKA. Obecné principy léčby nádorové nemoci a problémy rozhodování o léčbě cytostatiky u biologicky starších osob. *Česká geriatrická revue* [online]. 2005, (3)2 [cit. 2015-01-02]. Dostupné z: http://www.prolekare.cz/pdf?ida=gr_05_02_02.pdf.