

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2019

Petra Puhlovská

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií

Porovnání různých strategií adaptivní radioterapie pro oblast hlavy a krku

Petra Puhlovská

Bakalářská práce

2019

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2017/2018

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Petra Puhlovská**
Osobní číslo: **Z16131**
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Radiologický asistent**
Název tématu: **Porovnání různých strategií adaptivní radioterapie pro oblast hlavy a krku**
Zadávající katedra: **Katedra klinických oborů**

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. GASTADOT, Pierre, John A.LEE a Xavier GEETS. Adaptive radiotherapy of head and neck cancer [online]. Bruselles, Belgium: St. Luc University hospital, 2009 [cit.2018-12-03]. Dostupné z: [www: <https://www.semradonc.com/article/S1053-4296\(09\)00076-9/fulltext>](http://www.semradonc.com/article/S1053-4296(09)00076-9/fulltext).
2. GRIM, Miloš, Ondřej NAŇKA a Ivan HELEKAL. Atlas anatomie člověka. Praha: Grada, 2017. ISBN 978-80-247-4012-6.
3. HALÁMKOVÁ, Jana. Standard, Nádory hlavy a krku [online]. Brno: Masarykův onkologický ústav Brno, 2016 [cit.2018-11-24]. Dostupné z: [www: <https://www.mou.cz/1-nadory-hlavy-a-krku/f75>](http://www.mou.cz/1-nadory-hlavy-a-krku/f75).
4. LI, Allen. Adaptive Radiation Therapy. Boca Raton: CRC Press, 2011. ISBN 978-14-398-1635-6.
5. MEYER, J.L.. Frontiers of Radiation Therapy and Oncology. Karger Medical and Scientific Publishers, 2011. ISBN 978-38-055-9681-7.
6. ŠLAMPÁ, Pavel a kolektiv. Radiační onkologie v praxi. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2011. ISBN 978-80-867-9319-1.
7. VORLÍČEK, J., J. ABRAHÁMOVÁ a H. VORLÍČKOVÁ A KOLEKTIV. Klinická onkologie pro sestry. Praha: Grada, 2006. ISBN 978-80-247-1716-6.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Jakub Grepl**
Katedra klinických oborů

Datum zadání bakalářské práce: **1. prosince 2017**

Termín odevzdání bakalářské práce: **2. května 2019**


prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.
děkan

L.S.


Mgr. Jan Pospíchal, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 4. března 2019

PROHLÁŠENÍ AUTORA

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.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 2. 5. 2019

Petra Puhlovská

PODĚKOVÁNÍ

Mé poděkování patří především vedoucímu práce panu Ing. Jakobovi Greplovi za jeho cenné rady, věnovaný čas, poskytnutou literaturu, ochotu a za odbornou pomoc při psaní bakalářské práce. Dále bych chtěla poděkovat paní Mgr. Kateřině Půlpánové za gramatickou úpravu práce. Nakonec bych chtěla poděkovat celé své rodině za jejich podporu po celou dobu studia.

ANOTACE

Tato bakalářská práce je zaměřena na porovnání různých strategií adaptivní radioterapie (ART) pro oblast hlavy a krku.

Práce je rozdělena na dvě části. Teoretickou část tvoří základní úvod do léčby nádorů v oblasti hlavy a krku, obecná radioterapie, adaptivní radioterapie a přehled používaných strategií ART u pacientů s nádory hlavy a krku. Praktická část popisuje strategii vhodnou pro pracoviště typu A a dále prokazuje na vybraných pacientech přínos adaptivní radioterapie. Hlavním cílem praktické části je výzkum, který by měl dokázat edém konstriktoru hltanu v závislosti na počtu frakcí dávek.

KLÍČOVÁ SLOVA

Radioterapie, adaptivní radioterapie, nádor hlavy a krku

TITLE

Compare different strategies adaptive radiotherapy for head and neck area

ANNOTATION

This bachelor work is focused on compare different strategies adaptive radiotherapy (ART) for head and neck area.

This work is split into two parts. Theoretical part is made up of a basic introduction to the treatment of head and neck cancer, general radiotherapy, adaptive radiotherapy and summary strategies ART for patients with head and neck cancer. Practical part describes suitable strategy for workplace type A and farther proves in selected patients benefit adaptive radiotherapy. The main object of practical part is research, which should prove the edema of the pharynx constrictor depending on the number of fractions of doses.

KEYWORDS

Radiotherapy, adaptive radiotherapy, head and neck cancer

OBSAH

ÚVOD.....	10
1 CÍL PRÁCE	11
2 TEORETICKÁ ČÁST	12
2.1 Anatomie- vybrané struktury.....	12
2.1.1 Hrtan.....	12
2.1.2 Orofarynx	13
2.1.3 Hypofarynx	13
2.2 Epidemiologie	13
2.2.1 Epidemiologie nádorů hrtanu.....	14
2.2.2 Epidemiologie nádorů orofaryngu	15
2.2.3 Epidemiologie nádorů hypofaryngu.....	15
2.3 Etiologie	16
2.4 Příznaky nádorů v oblasti hlavy a krku	17
2.4.1 Příznaky nádorů v oblasti hrtanu.....	17
2.4.2 Příznaky nádorů v oblasti orofaryngu	17
2.4.3 Příznaky nádorů v oblasti hypofaryngu	18
2.5 Histologie	18
2.6 Diagnostika.....	18
2.7 Léčba	19
2.7.1 Chirurgická léčba nádorů hlavy a krku	22
2.7.1.1 Chirurgická léčba karcinomu hrtanu.....	22
2.7.1.2 Chirurgická léčba karcinomů orofaryngu	22
2.7.1.3 Chirurgická léčba karcinomu hypofaryngu	23
2.7.2 Radioterapie nádorů hlavy a krku	23
2.7.2.1 Moderní technologie v radioterapii.....	23
2.7.3 Intensity-modulated radiotherapy (IMRT).....	24

2.7.4	Volumetric-modulated arc therapy (VMAT).....	25
2.7.5	Image guided raditherapy (IGRT).....	26
2.8	Adaptivní radioterapie (ART)	26
2.8.1	Záměr adaptivní radioterapie	27
2.8.2	Plánování adaptivní radioterapie.....	28
2.9	Strategie adaptivní radioterapie pro oblast hlavy a krku	29
2.9.1	3D objemové In-room-CT.....	29
2.9.2	Cone-Beam CT.....	30
2.9.2.1	MV Cone-Beam CT.....	31
2.9.2.2	KV Cone-Beam CT	32
2.9.3	Magnetická rezonance (MRI)	33
2.10	ART hlavy a krku	34
2.10.1	Online a offline adaptivní radioterapie	34
3	PRAKTICKÁ ČÁST.....	36
3.1	Úvod.....	36
3.2	Vhodná strategie pro adaptivní radioterapii hlavy a krku	36
3.3	Plánování pro adaptivní radioterapii	37
3.4	Hypotéza.....	38
3.5	Využitá data.....	38
3.6	Změny tloušťky konstriktoru hltanu.....	38
3.7	Měření tloušťky konstriktoru hltanu	39
3.8	Výsledek.....	42
4	DISKUZE.....	44
5	ZÁVĚR	46
6	VLOŽENÉ OBJEKTY.....	47
6.1	Zdroje obrázků	47
6.2	Zdroje grafů.....	47

6.3	Zdroje tabulek.....	48
7	POUŽITÁ LITERATURA.....	49

SEZNAM OBRÁZKŮ, GRAFŮ A TABULEK

Obr. 1- Oblasti nejčastější lokalizace nádorů v oblasti hlavy a krku.....	13
Obr. 2- Ilustrační obrázek využití IMRT pro hlavu a krk	25
Obr. 3- Koncept ideálního in-room CT.....	29
Obr. 4- MV Cone-Beam CT pro adaptivní radioterapii.....	31
Obr. 5- Porovnání KV a MV CBCT	32
Obr. 6- Plánování pomocí IMRT na CT snímek.....	37
Obr. 7- Ilustrační obrázek znázornění konstriktoru hltanu	39
Graf 1- Mortalita a incidence u karcinomů hrtanu C32	14
Graf 2- Mortalita a incidence u karcinomů orofaryngu C10.....	15
Graf 3- Mortalita a incidence u karcinomů hypofaryngu C13	16
Graf 4- Změny tloušťky konstriktoru hltanu v průběhu léčby	43
Tab. 1- Klasifikace T primárních nádorů laryngu.....	20
Tab. 2- Klasifikace T primárních nádorů orofaryngu	21
Tab. 3- Klasifikace T primárních nádorů hypofaryngu	21
Tab. 4- Prahové dávky radiosenzitivních orgánů hlavy a krku.....	28
Tab. 5- Tloušťka konstriktoru hltanu v milimetrech pro jednotlivé MR skeny.....	40
Tab. 6- Počet frakcí na jednotlivý snímek MR	41
Tab. 7- Dávka pro ozařovací plány pacientů	41
Tab. 8- Celková dávka v den snímku MR [Gy].....	42

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

n.	Nerv
EBV	Vir Epsteina a Barrové
HPV	Lidský papilomavirus
ORL	Otorhinolaryngologie
ČR	Česká Republika
IMRT	Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku záření
ART	Adaptivní radioterapie
RT	Radioterapie
PET/CT	Pozitronová emisní tomografie- počítačová tomografie
3D-CRT	3D-konformní radioterapie
IMRT	Radioterapie řízená obrazem
TNM	T- primární tumor, N- lymfatické uzliny, M- metastázy
VMAT	Objemově modulovaná radioterapie kyvem
CBCT	Cone-beam počítačová tomografie
MV CBCT	Megavoltážní Cone-Beam počítačová tomografie
kV CBCT	Kilovoltážní Cone-Beam počítačová tomografie
SSD	Source to skin distance – vzdálenost zdroje ke kůži
MR, MRI	Magnetická rezonance
Gy	Gray (jednotka)
MLC	Vícemelový kolimátor
HIV	Virus lidského imunodeficitu

ÚVOD

Téma bakalářské práce, jež zní „Porovnání různých strategií adaptivní radioterapie pro oblast hlavy a krku“, jsem si vybrala, protože ze všech odvětví mého studijního oboru mě nejvíce zaujala radioterapie. Dalším důvodem mého výběru byla myšlenka, že moji práci lze později využít na různých pracovištích radioterapie a celkově zvýšit stupeň informovanosti o strategiích adaptivní radioterapie, které mohou být využívány pro léčbu nádorů. Dále jsem viděla smysl v uplatnění této práce jako učební pomůcky pro studenty a pracovníky nemocnic.

Práce je rozdělena na část teoretickou a praktickou. Vychází především z poznatků odborné literatury a článků ze zahraničí, jelikož v České republice se o vybraném tématu stále nenachází dostatečné množství publikací, na které bych se mohla zaměřit.

V rámci zvoleného tématu je pozornost zaměřena především na strategie využívané v adaptivní radioterapii pro plánování léčby a způsoby provedení toho typu ozáření.

Teoretická část obsahuje úvod do léčby nádorů v oblasti hlavy a krku. Součástí je popis anatomie struktur vybraných pro moji práci, epidemiologie a etiologie, histologie a diagnostika. K lepší orientaci v hlavním tématu, což je adaptivní radioterapie, byly předem popsány i ostatní metody léčby, které mohou být zvoleny v některých situacích primárně a ve většině případů souvisejí s vybranými strategiemi ART. Dále jsou zde uvedeny základní informace o obecné radioterapii a přehled modalit, které jsou používány, včetně v současnosti nejmodernějších využívaných metod. Hlavní pasáž teoretické části se věnuje adaptivní radioterapii pro vybrané nádory v oblasti hlavy a krku, dále popisuje a porovnává jednotlivé strategie. Tato metoda ozařování nádorů se v České republice teprve rozvíjí a zkoumá funkčnost a přínos pro pacienta.

Praktická část probíhala ve spolupráci s klinickým pracovištěm typu A, kde probíhají studie o využití této terapie pro oblast hlavy a krku v praxi. V praktické části jsou vybrány a popsány nejvhodnější strategie, které se využívají pro plánování dávkové distribuce ve tkáních a orgánech.

Hlavním cílem výzkumu je kvantifikace změny tloušťky konstriktoru hltanu vlivem ozáření. V závislosti na tomto výzkumu byla pro tuto část zvolena hypotéza, že vlivem narůstající dávky dochází ke zvětšení tloušťky tohoto svalu.

1 CÍL PRÁCE

Cílem této práce je popsat léčbu a vypracovat přehled používaných strategií adaptivní radioterapie u pacientů s nádory hlavy a krku a vybrat vhodné metody pro provoz a vybavení konkrétního klinického pracoviště typu A. Dalším dílčím cílem je prokázat na pacientech použitelnost této strategie v praxi a zhodnotit její přínos. Hlavním cílem praktické části je výzkum, který by měl dokázat nárůst tloušťky konstriktoru hltanu následkem pravděpodobného edému v závislosti na dávce během léčby, a tím potvrdit zvolenou hypotézu.

2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Anatomie- vybrané struktury

Z anatomického hlediska lze rozdělit hlavu na část mozkovou a obličejovou. Hranici mezi těmito částmi tvoří čára jdoucí od začátku zevního zvukovodu – porus acusticus externus k lebečnímu švu mezi kostí čelní a nosní – sutura frontonasalis. (1 s. 6-18)

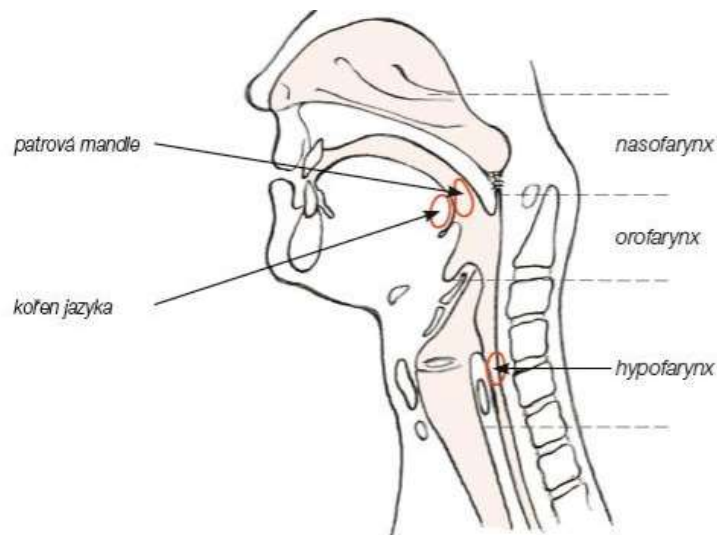
Krk je vymezen kraniálně tělem dolní čelisti, jejím úhlem angulus mandibulae a výběžkem zadní části spánkové kosti processus mastoideus. Kaudálně je vymezen klíční kostí a rýhou incisurou jugularis sterni, která se nachází na horním okraji hrudní kosti. (1 s. 4-29)

V následujících odstavcích jsou popsány vybrané anatomické struktury, jejichž léčbou se tato práce zabývá.

2.1.1 Hrtan

Hrtan (larynx) je chrupavkami vyztužená trubice, kterou prochází vzduch přes průdušnici (trachea) až do plic, nachází se pod čelistí, na které je pohyblivě zavěšen pomocí jazyčky. Z větší části je hrtan vyplněn slizničním cylindrickým řasinkovým epitelem. Vstup do něho je chráněn hrtanovou příklopkou (epiglottis), která se při polykání uzavře, aby sousto neproniklo do dýchacích cest. Ohraničení hrtanu je tvořeno chrupavkou štítnou, která je široká a na přední straně krku vytváří tzv. ohryzek zřetelný především u mužů, a chrupavkou prstenčitou, na jejímž vrchu se váže chrupavka hlasivková. Hlasová část hrtanu je tvořena dvěma hlasivkovými vazy, mezi kterými se nachází hlasivková štěrbina. Horní část hrtanové štěrby je mnohem širší než dolní hlasivková část. Mezi chrupavkami v celém hrtanu se nacházejí drobné svaly, jejichž účelem je ovládnutí chrupavek pro tvorbu hlasu. Tyto svaly jsou inervovány větvemi bloudivého nervu (n. vagus). (1 s. 78; 2 s. 118-119)

Hrtan je obecně rozdělen na tři části, které nazýváme supraglottis, glottis a subglottis. Odlišují se především lymfatickým systémem. V supraglottis se nacházejí především nepravé hlasivkové vazy, v glottis potom pravé hlasivkové vazy a subglottis je pouze částí, která se nachází pod vazy hlasivek. (3 s. 41-42)



Obr. 1- Oblasti nejčastější lokalizace nádorů v oblasti hlavy a krku (1)

2.1.2 Orofarynx

Orofarynx (Obr. 1) neboli ústní část hltanu, která se nachází vzadu v ústech zhruba pod úrovní měkkého patra. Oproti nosohltanu je tato část mnohem pohyblivější a pomáhá formovat zvuky, proto nádor v této oblasti může způsobit poruchu řeči. V této oblasti se nacházejí také patrové mandle a svaly orofaryngu, které společně s jazykem pomáhají zatlačit potravu dále do jícnu. (3 s. 23)

2.1.3 Hypofarynx

Hypofarynx (Obr. 2) tvoří většinu horní části hltanu a současně je pokračováním části zvané orofarynx, která se nachází z hlediska anatomického postavení nad ním. Hypofarynx začíná v faryngoepiglotickém záhybu a pokračuje jako krční jícen. Jedná se o trubičku, která je tvořena především sliznicí a stěny jsou tvořeny svaly, které mají za úkol stahovat potravu směrem do jícnu a dále do žaludku. Přední stěna trubice je složena z části hrtanové chrupavky. (4)

2.2 Epidemiologie

„Maligní nádory hlavy a krku představují u mužů asi 6% a u žen asi 2% všech zhoubných nádorů“ v České republice, jak uvádí Adam a kolektiv (10 s. 27) ve své knize. V porovnání se státy v USA se v ČR nachází v průměru větší procento mužů trpících tímto typem nádoru. V publikaci Lanny Close a kolektivu (6 s. 3) z roku 1998 je uvedeno, že *„malignita u mužů a žen pro oblast hlavy a krku je asi 3%“* vzhledem k celkovému počtu všech nádorových

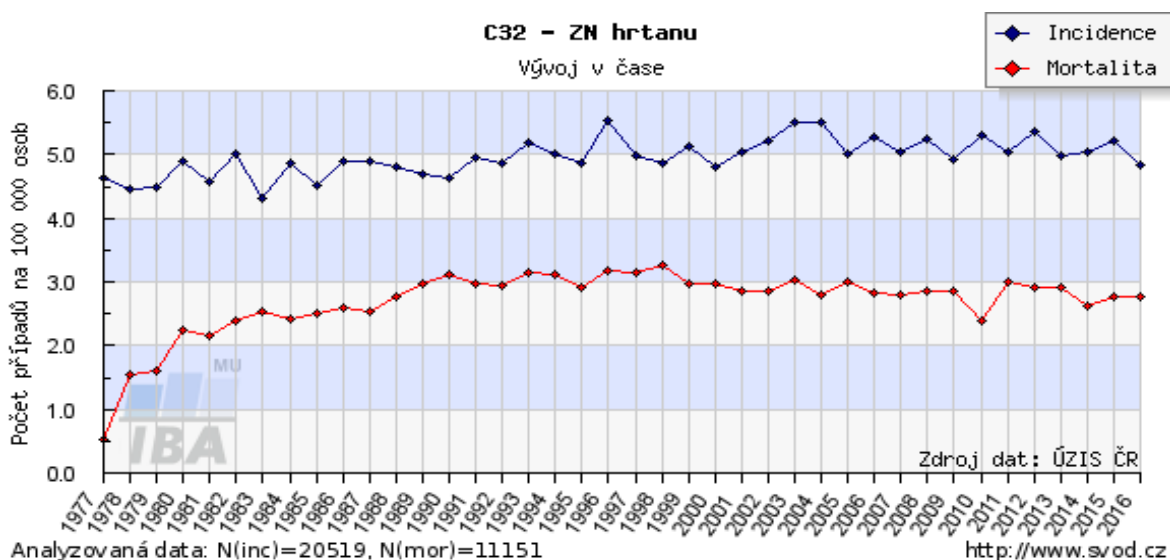
onemocnění ve Spojených státech amerických. Tento procentuální stav se doposud výrazně nezměnil, a proto lze porovnávat s tímto rokem průzkumu.

Mezi nejčastější zhoubný nádor, který se vyskytuje u mužů s větší četností než u žen, patří rakovina laryngu a hypofaryngu tedy hrtanové části hltanu. Naopak u onemocnění slinných žláz jsou obě pohlaví postižena zcela rovnoměrně. Výskyt nádorů laryngu závisí i na geografické poloze, přičemž četnost tohoto onemocnění stoupá od severu postupně k jihu. Jednu z dalších zajímavostí tvoří skutečnost, že vyšší sklon a riziko k malignitám v této oblasti mají lidé postižení HIV. (6 s. 3-5) Nejnižší hodnoty četnosti tohoto typu onemocnění byly zjištěny ve Švédsku a naopak nejvyšší hodnoty ve Francii, zde se pohybuje četnost nádorů hrtanu na stejné úrovni společně s nádory plic. (5 s. 16-20)

Obecně mezi nejčastěji vyskytující se patří zhoubné nádory hrtanu, orofaryngu a hypofaryngu, z tohoto důvodu se těmito částmi tato práce zabývá.

2.2.1 Epidemiologie nádorů hrtanu

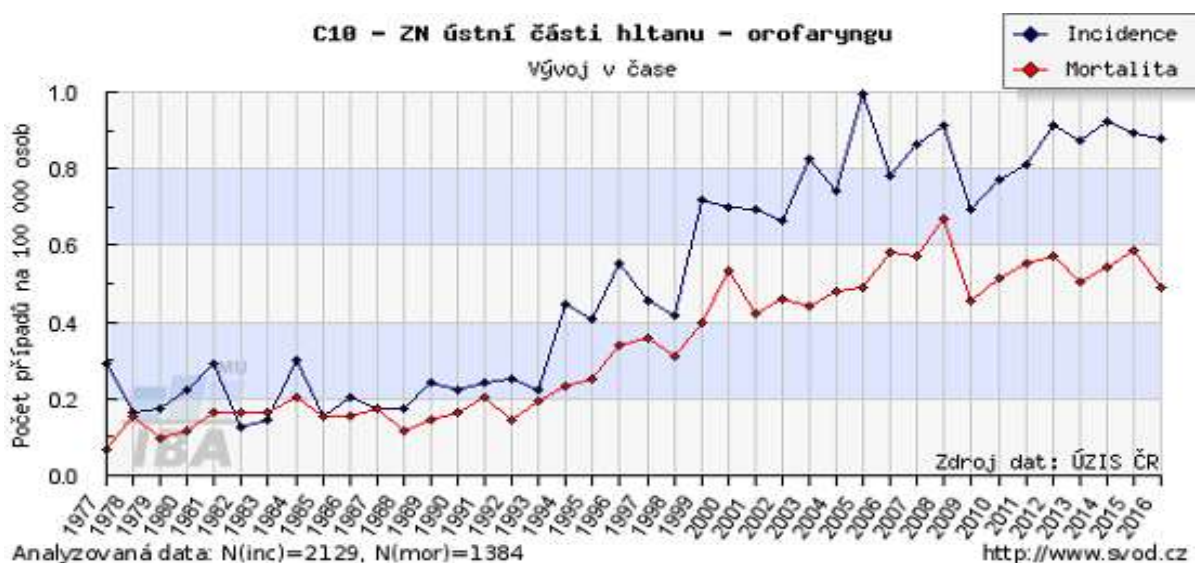
Počet nově nemocných od roku 1997 až do roku 2016 zůstává relativně stejnoměrný, stejně jako úmrtnost, avšak od roku 2005 můžeme dle grafu pozorovat mírné snížení incidence, pravděpodobně i z důvodu znalosti obyvatelstva o rizikových faktorech, které mohou zapříčinit nádorové onemocnění laryngu. Počet nemocných s karcinomem hrtanu je značně vyšší, než počet pacientů s karcinomem v oblasti orofaryngu či hypofaryngu. (7)



Graf 1- Mortalita a incidence u karcinomů hrtanu C32 (1)

2.2.2 Epidemiologie nádorů orofaryngu

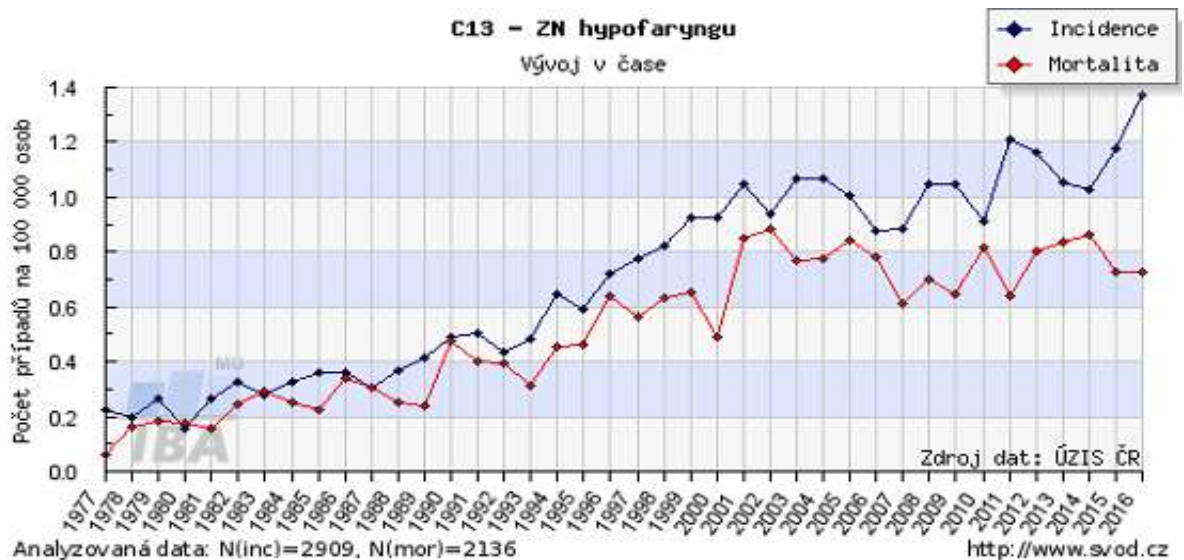
Incidence nádorů orofaryngu ve světě je značně nesouměrná. Výskyt v různých částech světa závisí na rizikových faktorech, které se dle různých oblastí liší. Jedním z nejhlavnějších ukazatelů, které ovlivňují přítomnost malignit orofaryngu, je životní styl. V České republice od roku 1977 míra incidence, tedy počtu nově nemocných s karcinomem orofaryngu, s mírnými odchylkami roste. Ovšem možnosti léčby se v současné době znatelně liší od minulosti a díky novým technologiím a metodám klesá úmrtnost. Mezi roky 1977 a 1993 byla hodnota nově diagnostikovaných případů a úmrtnost na srovnatelné úrovni, momentálně počet vyléčených pacientů roste a mortalita klesá. (7)



Graf 2- Mortalita a incidence u karcinomů orofaryngu C10 (2)

2.2.3 Epidemiologie nádorů hypofaryngu

V České republice od roku 1977 počet nově nemocných stoupl, stejně jako úmrtnost. Křivka incidence a mortalita jsou ovšem stále v podstatě úměrné, počet nově diagnostikovaných karcinomů hypofaryngu je srovnatelný s počtem úmrtí, až na některé výchytky. Největší odchylky pozorujeme v roce 2001, 2012 a 2016, kdy počet nově nemocných byl výrazněji vyšší než úmrtnost. (7)



Graf 3- Mortalita a incidence u karcinomů hypofaryngu C13 (3)

2.3 Etiologie

V etiologii nádorů hlavy a krku převažují zevní (vnější) rizikové faktory. Pro vznik nejčastějšího dlaždicového karcinomu je nejrizikovějším faktorem nadměrná konzumace alkoholu a kouření cigaret, tedy nevhodně zvolený životní styl. Současně ale stoupá počet nádorů v této oblasti, které vznikly na podkladu virové infekce. Nádory nosohltanu jsou spojované s virem EBV. Nyní je nejzávažnějším virovým patogenem HPV, který je odpovědný za zvyšování počtu nádorů v dutině ústní a v nosohltanu. (8)

Rizikovými faktory pro nádory v ORL oblasti mohou být i karcinogenní látky, jako jsou uhlovodíky v dehtu, olovo, dřevný prach, nikl, azbest. Ionizující záření může přispět k tvorbě nádorů slinných žláz. Z počátku se v minulosti lékaři domnívali, že nádor hlavy a krku má pouze jedno čidlo, jeden chorobný útvar, který vyvolává toto postižení. Lanna Close a kolektiv (6 s. 3) uvádí v knize z roku 1998, že „nejčastější rizikový faktor je vystavení organismu karcinogenním látkám“, jak uvádí i Halámková. (8) V současnosti ovšem obecně platí, že výskyt nádorů v oblasti hlavy a krku souvisí s mnoha rizikovými faktory, není tedy ovlivněn jen jedním. Hlavním faktorem způsobujícím vznik většiny tumorů v dutině ústní je alkohol v kombinaci s nikotinem a nesprávná nedostatečná hygiena dutiny ústní. Konzumace tabáku žvýkáním má podobný účinek na dutinu ústní jako kouření. Mezi jedno z nejrizikovějších patří kouření marihuany, jelikož tento kouř obsahuje až o 50% více škodlivých látek (benzpyren) než klasická cigareta. Dřevný prach (tanin) způsobuje nejčastěji adenokarcinomy dutiny ústí a vedlejších dutin nosních. (5 s. 191)

2.4 Příznaky nádorů v oblasti hlavy a krku

Nádory hlavy a krku mají různé lokace, proto se příznaky liší podle místa onemocnění. Některé příznaky jsou ale v drtivé většině případů společné. Jedná se především o ztížené dýchání nosem, které je doprovázeno pocitem ucpaného nosu. Mnoha pacientům se také v průběhu postupu nemoci mění hlas a je doprovázen chrapotem, nejčastěji se tento příznak vyskytuje u karcinomu hrtanu v případech, kdy dochází k poškození hlasivkových vazů. (5 s. 191-192)

„Nádory této oblasti jsou často vidět pouhým okem a pak je hrubým zanedbáním, je-li pacient s pokročilým nádorem vyšetřen několika lékaři, aniž by jeden z nich vyslovil podezření“, jak tuto problematiku popisuje ve své publikaci Vorlíček a kolektiv. (5 s. 192). Někteří pacienti také trpí razantním váhovým úbytkem, který nejčastěji způsobuje bolestivé polykání znemožňující konzumaci některých potravin. (9 s. 427)

2.4.1 Příznaky nádorů v oblasti hrtanu

Rakovina hrtanu se může projevit neustupujícím chrapotem, který by měl zpravidla trvat déle než 2 týdny, a pocitem uvázlého sousta v krku. Hlasivky bývají postiženy okamžitě nebo až při prorůstání nádoru tkáněmi. Vyskytují se i potíže s dechem. (5 s. 192)

Supraglotická rakovina, tedy nádor který vyrůstá z oblasti vchodu do laryngu, se ohlásí jako obtíž při polykání a dýchání, ale na počátku je průběh tohoto onemocnění bez příznaků. Otorhinolaryngolog může pomocí zrcadla objevit podezřelý růst v hrtanu. Taková tkáň se odebere a pošle na mikroskopický rozbor do laboratoře. Jedním z méně častých příznaků je zvýšená tělesná teplota a nadměrné pocení. (5 s. 192-193)

2.4.2 Příznaky nádorů v oblasti orofaryngu

Rakovina hrtanu se může projevit neustupujícími bolestmi a tlakem v krku při polykání. Dalším příznakem, který se velice často vyskytuje u všech pacientů, jsou zduřelé a na dotek citlivé krční uzliny. (9 s. 470) Dále se může objevit i krvácení z krku a zápach z dutiny ústní. Pacienti často popisují i pocit cizího tělesa v krku, který způsobuje obtížné polykání, které je doprovázeno hubnutím v důsledku neschopnosti spolknout sousto. Vnímána může být i subjektivně bolest v oblasti uší. Pokud pozorujeme některé z těchto příznaků, tak je na místě vyhledat odbornou pomoc a problém začít včas řešit. (10 s. 27-28)

Diagnostikovat nádory v této oblasti je ve většině případů složité, avšak většinu změn na sliznicích a typické symptomy může lékař pozorovat i pouhým okem a pojmout tak podezření na nádorové onemocnění. (10 s. 28)

2.4.3 Příznaky nádorů v oblasti hypofaryngu

Nádory v této oblasti se svými příznaky nijak zvlášť neliší od symptomů tumorů v oblasti orofaryngu, jelikož i zde se vyskytuje pocit nepříjemného tlaku v krku a silná bolest, která se liší intenzitou dle různého stupně postižení. U většiny případů se objevuje i nepříjemný zápach z úst a pocit cizího tělesa v krku, které také jako u orofaryngu může způsobovat obtížné polykání. (10 s. 28)

Mezi nejčastější znak malignity v této oblasti patří i nadměrná huhňavost a krvácení z krku. Tyto příznaky jsou obvykle doprovázeny bolestmi hlavy. (9 s. 485) V některých případech se může vyskytnout i porucha sluchu a následná bolest uší. Dále pak se stejně, jako porucha sluchu může vyskytnout i porucha zraku a následné dvojité vidění, které je způsobeno ve většině případů tlakem tumoru na nervová vlákna. Tyto příznaky se ovšem vyskytují jen ve výjimečných případech. Ojedinele může dojít také k obrně hlavových nervů, ale i zde je pravděpodobnost výskytu velice nízká. (5 s. 192-194)

2.5 Histologie

Většina zhoubných nádorů vychází z povrchového epitelu, a proto je jedním z nejčastějších typů dlaždicobuněčný karcinom. V nosních dutinách je nejčastějším typem zhoubného nádoru adenokarcinom. V této oblasti jsou popisovány i nediferenciované, tedy nerozlišené, karcinomy. Dalšími typy maligních nádorů v oblasti hlavy a krku jsou: lymfomy, melanomy, sarkomy a adenoidně-cystické karcinomy. (10 s. 29)

Zvláštním typem tumoru je lymfoepiteliom, který má lymfoidní stroma. Vyskytuje se především v tonzilách, v kořeni jazyka a v nosohltanu, kde je namnožená lymfatická tkáň. Tento typ tumoru bývá citlivější k ozáření a chemoterapii více než dlaždicobuněčný karcinom. (10 s. 29)

V uzlinách bývá vzácně diagnostikován mimokostní plazmocytom, tedy mnohočetný myelom způsobený růstem počtu plazmatických buněk. (10 s. 29)

2.6 Diagnostika

Prvním důležitým bodem ke stanovení diagnózy nádorů hlavy a krku je správná anamnéza pacienta, která je zaměřená na místní a celkové příznaky, jako je například váhový

úbytek, porucha polykání, ztráta chuti. Dále se anamnéza zaměřuje na sociální zvyklosti a rizikové faktory ovlivňující zdraví člověka. Nedílnou součástí je i rodinná anamnéza, protože vliv na výskyt nádorového onemocnění může mít i dědičnost, tudíž je velice důležité zjistit od pacienta, zda někdo v rodině tímto onemocněním v minulosti již trpěl. Následně se provádějí základní klinická a endoskopická vyšetření. Spousta nádorů v oblasti hlavy a krku je dobře dostupná palpací a přímým i nepřímým endoskopickým metodám. Provádí se biopsie, což je odběr vzorku nádorové tkáně k histologickému vyšetření. (10 s. 29-31)

Mezi základní vyšetření, která vedou ke stanovení správné diagnózy, patří zobrazovací metody, jako je rentgenologické vyšetření, nativní snímek CT nebo zobrazení magnetickou rezonancí. CT snímek přináší informace o nádorech a metastázách mnohem dříve než klasický rentgenový snímek. (11 s. 283-284) Tyto metody přinášejí informace o velikosti nádoru, rozsahu poškození, stavu spádových uzlinách a informují o tom, zda nádor prorostl do chrupavky či do kosti. Dalšími vyšetřovacími metodami v řadě jsou sonografie krku, karotická angiografie, punkční biopsie a panendoskopie, která umožňuje diagnózu vícečetných tumorů. (10 s. 29-31)

2.7 Léčba

Při volbě léčebných postupů přihlížíme k TNM klasifikaci nádorů, která vyjadřuje především stav pokročilosti nádoru. Tento systém slouží k popisování rozsahu jednotlivých nádorů a k určení stádia onemocnění. Podle stádia onemocnění lékař zvolí vhodný druh a postup léčby. T označuje velikost primárního nádoru, dále N označuje, zda jsou postižené i okolní lymfatické uzliny a M podává informaci o tom, zda došlo k vytvoření vzdálených metastáz do ostatních struktur. (12)

Přihlížíme také k lokalizaci a histologickému typu nádoru, věku pacienta a k jeho celkovému zdravotnímu stavu. V časném stadiu je léčba zahajována jen asi v jedné třetině případů, tito pacienti mají šanci na dosažení dlouhodobé remise. (13 s. 712-714)

Pokud jsou metastaticky postižené i krční uzliny pokračuje se v léčbě stejně, jako u primárního nádoru hlavy a krku. „*Provádí se lokální radioterapie, která je většinou doprovázena i chirurgickou resekcí*“, jak uvádí Adam a kolektiv (10 s. 35). Pokud nastane situace, kdy není známa lokalizace primárního nádoru, ale je zachycena pouze poloha metastáz, je nutné směřovat radioterapii také přímo na oblast nazofaryngu, orofaryngu a hypofaryngu. Celkové výsledky léčby bezkonkurenčně zlepšuje chemoterapie. (10 s. 33-35)

KLASIFIKACE T (PRIMÁRNÍCH NÁDORŮ)	SUPRAGLOTTIS	GLOTTIS	SUBGLOTTIS
T1	Nádor je omezen na jednom místě.	Nádor postihuje jednu nebo obě hlasivky. T1a pouze jedna hlasivka T2b obě hlasivky	Nádor pouze v subglottis
T2	Postiženy i přilehlé sliznice.	Šíření na supraglottis nebo subglottis, může být narušena pohyblivost vazů upevňujících hlasivky.	Postižena jedna nebo obě hlasivky.
T3	Nádor omezen na larynx, postihuje i hlasivky, možný výskyt i na povrchu chrupavky štítné	Nádor v hrtanu, postiženy i hlasivky nebo vnitřní vrstva na povrchu chrupavky štítné.	Nádor v hrtanu a současné postižení hlasivek.
T4	T4a nádor prorůstá i chrupavkou štítnou, jsou postiženy i tkáně mimo hrtan a to především měkké tkáně. T4b nádor prorůstá i do prevertebrálních prostor, obrůstá kolem karotidy nebo postihuje i struktury v oblasti mediastina.	T4a nádor prorůstá vrstvou na vnější straně chrupavky štítné a současně postihuje i okolní tkáně. T4b postižení i prevertebrálních prostor nebo mediastina či karotidy.	T4a nádor postihuje prstencovou chrupavku nebo chrupavku štítnou a prorůstá i do tkání mimo hrtan T4b postižen i prevertebrální prostor, karotida či mediastinum.

Tab. 1- Klasifikace T primárních nádorů laryngu (1)

KLASIFIKACE T OROFARYNX (PRIMÁRNÍCH NÁDORŮ)	
T1	Nádor maximálně do 2 cm.
T2	Nádor v rozmezí 2 cm do 4 cm.
T3	Nádor větší než 4 cm.
T4	<p>T4a nádor postihuje i hluboké svaly jazyka, hrtan, dále může postihovat i mandibulu a tvrdé patro.</p> <p>T4b nádor může poškozovat i laterální část nosohltanu, může prorůstat i do oblastí kolem krkavice a poškozovat současně i bazi lební.</p>

Tab. 2- Klasifikace T primárních nádorů orofaryngu (2)

KLASIFIKACE T HYPOFARYNX (PRIMÁRNÍCH NÁDORŮ)	
T1	Nádor do 2 cm a postihuje pouze jednu část hypofaryngu.
T2	Nádor o rozměrech více než 2 cm do 4 cm a postihuje více než jednu část hypofaryngu.
T3	Nádor je o rozměrech větších než 4 cm a může se šířit do jícnu.
T4	<p>T4a nádor může postihnout jazyku, chrupavku v oblasti štítné žlázy, ale také se může šířit do měkké tkáně.</p> <p>T4b nádor může postihnout i fascii a prorůstat do oblastí kolem karotidy.</p>

Tab. 3- Klasifikace T primárních nádorů hypofaryngu (3)

2.7.1 Chirurgická léčba nádorů hlavy a krku

Chirurgické odstranění nádoru má u většiny pacientů hlavní význam v léčbě nádorů hlavy a krku. U 40% nemocných si vystačíme pouze s chirurgickým odstraněním nebo radioterapií s léčebným záměrem. U ostatních nemocných je nutná kombinace léčby – radioterapie, chirurgie a chemoterapie. (10 s. 33-36)

Účinnost léčby klesá úměrně s pokročilejším nádorovým stádiem. Tato léčba umožňuje odstranit primární nádor a ošetřit lymfatický spádový systém, pokud je u pacienta diagnostikováno metastatické postižení. Chirurgická léčba poskytuje největší procento úplného vyléčení. Při nepříznivém kosmetickém efektu způsobeném operací je třeba rekonstrukce operované krajiny pomocí plastické operace. (13 s. 714-721)

2.7.1.1 Chirurgická léčba karcinomu hrtanu

Karcinom hrtanu patří mezi relativně dobře lokalizované nádory, jelikož je jeho růst v časném stádiu omezen prostory, které ohraničují vazivové membrány. U časných stádií rakoviny hrtanu se provede jeho částečné chirurgické odstranění a jeho funkčnost zůstává stále v dobrém stavu. Nemocní jsou schopni se adaptovat na změněnou anatomickou strukturu hrtanu a díky tomu mohou polykat i dýchat. (14 s. 166-167)

2.7.1.2 Chirurgická léčba karcinomů orofaryngu

Jedním z hlavních chirurgických postupů je perorální resekce, která je prováděna pouze u dobře lokalizovaných a přístupných nádorů orofaryngu. Další možností jsou zevní přístupy, které současně šetří mandibulu. (15)

Samostatná resekce je nejčastěji prováděna u stádia prvního a druhého za použití chirurgického laseru. Ovšem tato léčba může být doplněna nebo dokonce i nahrazena radioterapií. Chirurgickou resekci volíme obecně tam, kde se vyskytuje minimální funkční poškození orofaryngu. (10 s. 36)

Léčba u třetího stádia karcinomu obvykle bývá doprovázena i chirurgickým odstraněním části jazyka, mandlí a může být provedena i resekce horního měkkého patra. Podle rozsahu a lokalizace se zvolí správný postup operace. Kde nelze použít chirurgickou léčbu musí být zvolena chemoterapie v kombinaci s radioterapií. (13 s. 713-714)

Čtvrté stadium již v drtivé většině doprovází resekce dolní čelisti. Karcinomy, které nemohou být operovány, musí podstoupit léčbu v podobě chemoterapie, která je kombinována s radioterapií, jako při léčbě karcinomů třetího stádia. (10 s. 36)

2.7.1.3 Chirurgická léčba karcinomu hypofaryngu

Volba léčebné strategie závisí, stejně jako u ostatních karcinomů, na lokalizaci, možnostech přístupu a na rozsahu poškození. Před zvolením chirurgické léčby musíme brát v úvahu celkový zdravotní stav pacienta, včetně váhy a věku. (3 s. 40-41)

U prvních a druhých stádií může být provedena laryngopharyngektomie, což znamená odstranění části či celého hrtanu a hltanu, nebo jednostranná či oboustranná krční disekce. U třetího a čtvrtého stádia se již u většiny pacientů provádí úplné chirurgické odstranění hrtanu, které je doplněno chemoterapií a radioterapií. (10 s. 36)

2.7.2 Radioterapie nádorů hlavy a krku

„Radioterapie je spolu s chirurgií a protinádorovou farmakoterapií základní léčebnou modalitou v onkologii“, což uvádí kniha Kršky a kolektivu. (13 s. 105) Tento léčebný postup je zvolen asi u poloviny všech pacientů, které postihlo nádorové onemocnění. Radioterapie v některých případech může být zvolena, jako alternativa k chirurgické léčbě. (13 s. 105-106)

Radioterapie (léčba zářením) patří v současné době mezi základní metody léčby nádorů v oblasti hlavy a krku. Biologický účinek radioterapie lze navýšit úpravou frakcionace (rozdělení dávek záření do několika frakcí) nebo biologickou léčbou, která je zaměřená pouze na buňky tumoru. (5 s. 76)

U pokročilejších typů nádorů následuje radioterapie po chirurgickém výkonu a může být kombinována s chemoterapií. Radioterapie se často používá adjuvantně (doplňující nebo podpůrná léčba) po operaci s cílem lepší lokální kontroly nemoci. V případě klinicky nenápadných uzlin je doporučena dávka 45-50 Gy a u zřetelného postižení uzlin až 66-76 Gy. Primární tumor je doporučeno ozařovat dávkou kolem 60-70 Gy. Pooperační radioterapie je doporučována pro nádor v pokročilých stádiích nebo při infiltracích cév. (10 s. 34)

Neoadjuvantní radioterapie je kombinována s chemoterapií a k operaci se přistupuje až poté, co se velikost nádoru zmenší. Nádory, které jsou opravdu velké a rozsáhlé, jsou ve většině případů neoperovatelné. (10 s. 34-35)

2.7.2.1 Moderní technologie v radioterapii

Od devadesátých let došlo k obrovskému pokroku v technologiích a zlepšila se i jejich dostupnost pro onkologická pracoviště v České republice. Na tomto pokroku se podílí především vývoj diagnostických zobrazovacích metod, nové možnosti z hlediska techniky na lineárních urychlovačích a rozvoj počítačové techniky pro plánování léčby. Dostupnost

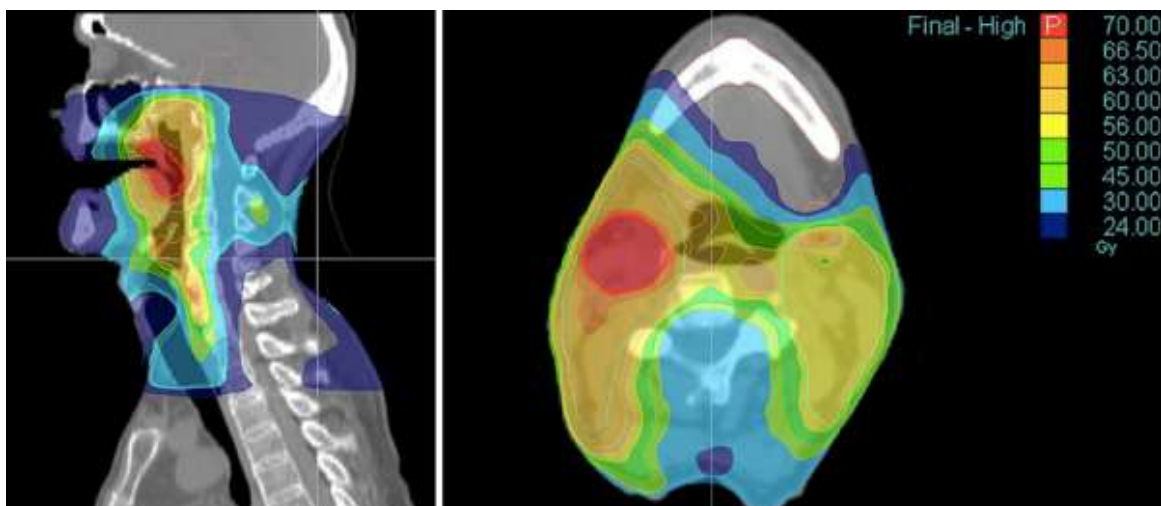
kvalitních zobrazovacích technologií je základem pro trojrozměrné plánování. Využívají se i zobrazování magnetickou rezonancí nebo pozitronovou emisní tomografií (PET/CT), které zpřesňují rozsah jednotlivých objemů pro plánování a dále umožňují lépe rozeznat anatomické struktury v oblasti nádorů. V rámci radioterapie v oblasti hlavy a krku se již za standardní považují techniky 3D-konformní radioterapie (3D-CRT), radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT, VMAT) a radioterapie řízené obrazem (IGRT). Od nových technik očekáváme přesnější ozáření oblasti, která byla postižena nádorem s využitím dávky, která zohledňuje i okolní zdravé tkáně a orgány. Při radioterapii je především hlavním cílem dodání potřebné dávky ionizujícího záření do přesně a správně definovaných cílových objemů a naopak ušetření zdravých orgánů a rizikových tkání před zářením. Hlavní zásadou ozařování nádorů hlavy a krku je, aby zde byla co nejdokonalější fixace, která umožní naprosto stejnou polohu pacienta na plánovacím CT simulátoru a při ozařování na lineárním urychlovači. Nejčastěji se používá fixace hlavy maskou, která je z termoplastického materiálu a následně se vytvaruje podle rysů pacienta. (16)

Obecným cílem této terapie je dodání takové dávky záření, která bude schopna zničit nádorové buňky za současného maximálního šetření okolní tkáně. Velikost dávky je tedy limitována hodnotami tolerance okolních struktur na záření, proto je nutné tyto toleranční meze znát. Jsou to takové dávky, které nezpůsobí žádné morfologické a funkční změny. Vždy je nutné minimalizovat výskyt nežádoucích účinků. (17 s. 33)

2.7.3 Intensity-modulated radiotherapy (IMRT)

Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku záření má schopnost přizpůsobit dávku cílovým objemům, tedy cíleně zkopírovat nepravidelný tvar ozařované oblasti a vyhnout se tak strukturám se složitým tvarem a s vysokou citlivostí na záření v mnohem větší míře než bylo možno pouze s klasickou 3D konformní radioterapií. Technika IMRT maximalizuje pokrytí nádorů a šetří tedy okolní tkáně, což vede k potenciálnímu zvýšení terapeutického účinku. V současné době jsou nádory hlavy a krku ozařovány v drtivé většině technikou IMRT. (18, 19)

Pro modulaci svazku záření, se využívá multi-leaf collimator (MLC) seřízen takovým způsobem, aby byl zcela pokryt nepravidelný tvar nádoru. Tato metoda využívá k zajištění správného rozložení dávky více ozařovacích polí. Modulace svazku záření vícelamelového kolimátoru je řízena počítačem, který je nastaven tak, aby měl svazek záření vždy požadovanou intenzitu. (18, 19)



Obr. 2- Ilustrační obrázek využití IMRT pro hlavu a krk (2)

Obr. 2 demonstruje rozložení dávky v oblasti hlavy a krku do jednotlivých tkání a struktur s využitím radioterapie s modulovanou intenzitou svazku záření. Červené pole značí nádor, a proto je zde dávková distribuce nejvyšší. Ostatní barvy znázorňují tkáně v okolí nádoru, přičemž je důležité současně zakreslit krizové orgány, aby nedošlo k jejich poškození vlivem ozáření. (36)

2.7.4 Volumetric-modulated arc therapy (VMAT)

VMAT neboli objemově modulovaná radioterapie kyvem (volumetric-modulated arc therapy) je formou radioterapie s modulovanou intenzitou svazku záření (IMRT). K modulaci svazku záření se přidává i pohyb ramene lineárního urychlovače pomocí lamel kolimátorů. Dávka je dodávána za současného pohybu tohoto ramene. Díky této technice lze dosáhnout konformního prozáření cílové tkáně a zároveň zajistit maximální šetření okolních zdravých struktur. (15)

VMAT je v současné době velmi moderní terapeutickou technikou často využívanou v adaptivní radioterapii hlavy a krku. „Mezi hlavní výhody této techniky patří především možnost změny rychlosti dodávané dávky a portálové rychlosti“, jak definuje Dossel a kolektiv (20 s. 45). VMAT dále poskytuje také vysoce kvalitní rozložení dávky na oblast, kde se nádor nachází, a zároveň zajišťuje dodání minimální dávky pro okolní tkáně a kritické orgány. (20 s. 45-47)

Tato ozařovací technika, díky zkráceným léčebným časům, má výhodu i v možnosti zvýšení kapacity pacientů vlivem kratší doby ozáření a zaměření nádoru. Další výhodou je významné

snížení radiační zátěže pacienta a snížení rizika tvorby artefaktů způsobených pohybem. (15)
Na rozdíl od běžné léčby IMRT, při které se stroj několikrát musí otáčet kolem pacienta a zastavit, aby mohl léčit nádor z mnoha různých úhlů, technika VMAT může podat dávku celému nádoru méně než za dvě minuty, během kterých vykoná rotaci 360 stupňů. (20 s. 673)

2.7.5 Image guided raditherapy (IGRT)

„Radioterapie řízená obrazem (Image guided radiotherapy) je speciální technika ozařování a využívá zobrazovacích metod přímo v ozařovně“, jak je definováno Šlampou a kolektivem. (19)

Využívání těchto metod je možné tedy přímo v ozařovně, ale i později v průběhu ozáření z důvodu nutnosti zvolení správné polohy pacienta na ozařovacím stole. Poloha se v průběhu celého ozařovacího plánu nemění, avšak mohou vznikat odchylky, které jsou způsobeny změnou náplně orgánu, pohybem pacienta, nebo dýcháním. IGRT zaručuje přesné zaměření svazků záření do cílového objemu. Používají se rentgenové paprsky, které jsou vedeny lineárním urychlovačem a následně jsou ukládány do systému a porovnány s digitální rekonstrukcí snímků z vyšetření CT či MR. U novějších přístrojů se kontrolní snímek může provádět přímo ozařovacím přístrojem. Hodnotíme především velikosti odchylek, a v případě nutnosti můžeme upravit značky na pacientovi tím, že je překreslíme. Problém s fixační maskou na obličej může způsobit i hubnutí pacienta. V těchto případech je nutné upravit polohu pacienta v masce, a pokud ani tato úprava nezapříčiní shodu s původním plánovacím CT či MR, tak je nutné vytvořit masku znovu. (19)

2.8 Adaptivní radioterapie (ART)

V posledních letech dochází ke značným změnám při léčbě nádorů hlavy a krku. Chirurgická léčba a radioterapie se kombinuje i s jinými metodami léčby. Dochází k používání různých radioterapeutických schémat, frakcionačních režimů či moderních technik ozařování. Jednou z moderních technik ozařování je i adaptivní radioterapie, která zažívá svůj rozmach teprve v posledních letech. (17 s. 33-36)

Adaptivní radioterapie (ART) je charakterizována změnou ozařovacího plánu v průběhu léčby. Data z CT a lineárního urychlovače umožňují vyhodnotit aktuálně aplikovanou dávkovou distribuci. Pokud dojde k zásadním anatomickým změnám v oblasti hlavy a krku, je nutné připravit nový ozařovací plán. (13 s. 113)

Cílem adaptivní radioterapie je především to, aby léčba pacientovi prospěla a předešlo se komplikacím, které souvisejí s mnoha radiobiologickými faktory. Mění se totiž nejen pacientovi tělesné proporce, ale i citlivost nádoru může být v průběhu léčby odlišná než na počátku. (21 s. 3-7)

2.8.1 Záměr adaptivní radioterapie

Záměrem adaptivní radioterapie a ostatních moderních ozařovacích metod je zlepšení účinnosti léčby a současně co nejvíce šetřit okolní zdravé tkáně a orgány, jelikož některé anatomické struktury jsou velmi radiosenzitivní (Tab. 4). Tyto tkáně jsou citlivé k záření více než ostatní, v některých případech by postačila i menší dávka záření, aby způsobila nevratné škody. (17 s. 33-36)

Při klasické radioterapii je na začátku léčby stanoven ozařovací plán, který se v průběhu léčby nemění, ovšem adaptivní radioterapie je metodou, která bere ohled na možné anatomické změny v průběhu ozařování. Může se jednat o úbytek hmotnosti pacienta, zmenšování nádorové masy, nebo o otok měkkých tkání. Tyto změny mohou způsobit přezáření citlivých struktur či naopak nedozáření tumorů a uzlin, a proto je nutné plán ozařování v průběhu léčby upravit. Doposud ovšem není známé žádné pravidlo, které by nám určovalo v jaké chvíli je nutné tyto změny provádět. U každého pacienta je počet změn různý, a tudíž se i dávkové rozložení upravuje u každého s odlišnou četností. (22)

Principem ART je vytvoření nového ozařovacího plánu přímo v průběhu léčby pacienta tak, aby se plán přizpůsobil novým změněným anatomickým poměrům. Změny jsou u každého pacienta individuální, a proto není dané, zda by se měla úprava provádět denně nebo pouze jednou za celý ozařovací cyklus. (21 s. 3-10)

ART má pozitivní vliv na anatomické struktury hlavy a krku, jelikož zohledňuje změny okolních tkání, orgánů a v neposlední řadě nádoru. Změna plánu konkrétně pro tuto oblast je však různě složitá pro jednotlivé pacienty, proto je nutné, aby byli vhodní kandidáti na ART identifikováni předem. Mezi nejčastější nádory, pro které se využívá tento typ léčby, patří právě nádory v oblasti hlavy a krku. (22)

Orgán	Účinek	Prahová dávka
Oční čočka	Zákaly	5 Gy
Mozek	Morfologické změny	10 Gy
	Edémy mozku	25 Gy a více
Kůže	Dermatitida	3-9 Gy
Hrtan	Porucha funkce hltanu	15-20 Gy
	Edém	25 Gy a více
Hltan	Porucha polykání a aspirace	20 Gy a více
Optický nerv	Optická neuropatie	15 Gy a více
Cochlea (hlemýžď)	Poškození senzitivity ucha	20 Gy
Příušní žláza	Poškození funkce tvorby slin	15 Gy a více

Tab. 4- Prahové dávky radiosenzitivních orgánů hlavy a krku (4)

2.8.2 Plánování adaptivní radioterapie

„Plánování radioterapie začíná přípravou vhodné pozice pacienta s využitím imobilizačních pomůcek pro hlavu a krk“, jak uvádí Krška a kolektiv (13 s. 108)

Pro reprodukovatelnost této polohy se využívají termoplastické masky, které se vytvarují podle hlavy a krku každého pacienta. Poté se na ně podle laserů nakreslí barevné risky, které určují polohu, ve které se bude pacient ozařovat. Nejčastěji se zhotovují CT snímky na simulátoru před začátkem ozařovacího plánu, do kterých jsou následně zakresleny rizikové orgány a cílový objem. Důležité je rozložit dávku záření tak, aby byl co nejvíce pokryt nádor a zároveň co nejvíce chráněny okolní struktury. V počítačovém systému pro plánování proběhne výpočet 3D rozložení dávek pomocí složitých algoritmů sloužících k počítání dávkové distribuce pro jednotlivé tkáně a orgány. Zakreslení těchto struktur má na starost radiologický fyzik a lékař. Drobné úpravy lze poté provést i přímo na ozařovně, například posunutím stolu. (13 s. 108)

„Adaptivní radioterapie je charakterizována změnou ozařovacího plánu během léčby“, jak je také uvedeno v publikaci Kršky a kolektivu (13 s. 113). Tyto úpravy jsou prováděny nejčastěji z důvodu změn velikosti nádoru a okolních tkání vlivem úbytku hmotnosti pacienta. Není ovšem doposud jasné, v jaké fázi ozařování se tyto úpravy mají provádět.

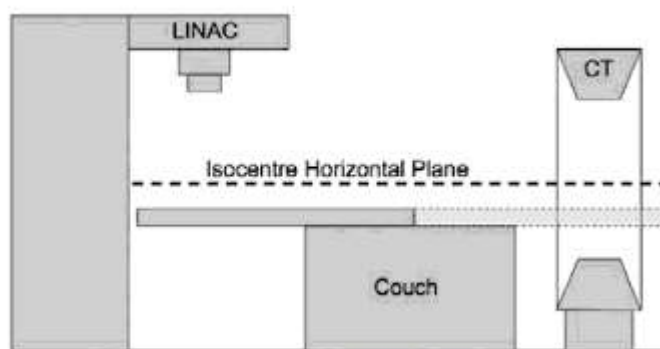
2.9 Strategie adaptivní radioterapie pro oblast hlavy a krku

V posledních letech se ART stále více uplatňuje v praxi při tvorbě ozařovacích plánů. Změny anatomických struktur mohou být vyhodnoceny s použitím různých zobrazovacích modalit. V úvahu přichází In-room-CT, kV-Cone-beam-CT, MV-Cone-beam-CT, kV-CT, MRI a další. Použitím těchto modalit vzniká velké množství problémů, které se snaží řešit různé strategie adaptivní radioterapie. (21 s. 33, 39, 154)

2.9.1 3D objemové In-room-CT

James Cox a kolektiv (23 s. 73) tvrdí, že „3D objemové In-room-CT je popisováno jako třírozměrné zobrazování tkání pacienta před léčbou.“

První prototyp in-room-CT byl vyroben v roce 1996 v Japonsku. Tento přístroj využíval skener CT značky Toshiba a lineární urychlovač. (31, s. 166) Z počátku byla hlavní myšlenka opravdu jednoduchá, a to taková, že „Lineární urychlovač a konvenční výpočetní tomografie CT by měly být v jedné místnosti“ jak uvádí Allen Barry a kolektiv (31 s. 166). Nejprve se vytvořil snímek CT a následně probíhalo plánování léčby. Pacient zůstal ležet na lehátku během celého tohoto procesu a následně byl přemístěn do lineárního urychlovače (Obr. 3). Tento koncept vyšetřování ovšem plně spoléhal na mechaniku a automatiku celého systému. Modernější koncepty popisují i tzv. on-rail CT, kde se využívá skluzový skener CT s portálovým ramenem, který je umístěný na kolejnici. (31 s. 166)



Obr. 3- Koncept ideálního in-room CT (3)

Tato technika představuje jeden z nejnovějších a nejmodernějších kroků v IGRT tedy v radioterapii řízené obrazem. Pomocí tohoto zobrazovacího systému lze získat trojrozměrnou představu o anatomii pacienta pomocí cone-beam CT (CT s kuželovitým svazkem záření). Tyto obrazy lze použít pro rekonstrukci distribuce dávek ve tkáních a strukturách v těle pacienta před zahájením léčby. In-room-CT usnadňuje adaptivní radioterapii, protože poskytuje kvalitní data pro vytvoření ozařovacích plánů, které se přizpůsobují právě anatomickým změnám v průběhu terapie. (23 s. 70-73)

Data z CT lze použít pro výpočet dávky záření, kterou obdržely jednotlivé tkáně, jelikož elektronová hustota je v jednotlivých strukturách těla odlišná, a proto i stupeň zčernání na snímku se liší. (31 s. 166)

In-room-CT poskytuje především obrazy, které poskytují informace o měkkých tkáních, které lze získat z typických kilovoltážních snímků. Tyto obrazy CT lze hodnotit ve třech rozměrech. Na začátku celé léčby je nutností stanovit požadovanou dávku, která má být dodána do cílového objemu, tak aby se nádor v oblasti hlavy a krku začal zmenšovat. (23 s. 70-74)

Na rozdíl od knihy Jamese Coxe a kolektivu, který popisuje pouze výhody v možnosti rekonstrukce distribuce dávek (23 s. 70-74), popisuje i další benefity in-room-CT ve své publikaci Muhammad Maqbool (24 s. 142), který tvrdí, že *„Hlavním přínosem je objemové zobrazování tkání přímo ve vyšetřovací místnosti a v podstatě žádný přímý kontakt s pacientem.“*

2.9.2 Cone-Beam CT

Technika CBCT je volumetrická zobrazovací metoda, která nabízí výborný kontrast a prostorové rozlišení. Tato technika se využívá pro spoustu aplikací, ale především pro adaptivní radioterapii. Pro získání volumetrických dat je nutné pouze jednoho otočení gantry urychlovače. (25 s. 143)

CBCT je nízkodávková skenovací technika, která se využívá velmi často právě při plánování adaptivní radioterapie pro oblast hlavy a krku. Je vhodná především kvůli svojí přesnosti při vizualizaci kostních struktur. Hlavní výhodou tohoto systému je relativní cenová dostupnost, nejen pro pracoviště radioterapie. (26)

V oblasti hlavy a krku se klade důraz především na odlišení jemných struktur a detailů kostí v místech, kde je anatomie velmi složitá. (26) *„V současnosti se v praxi využívá jak systém*

MV Cone-Beam CT, tak i kV Cone-Beam CT“ jak tvrdí Meyer a kolektiv (25 s. 144). Snížení dávky kV CBCT zlepší kvalitu pro zobrazení měkkých tkání. Tato technika se ovšem využívá nejčastěji v radioterapii lineárním urychlovačem. Kvalita kV CBCT je horší než kvalita, kterou jsme schopni získat při zobrazování tkání a struktur pomocí CT systémů, ovšem pro využití systémem IGRT splňuje všechny podmínky. (25 s. 143-146)

Každá moderní zobrazovací technika s sebou nese i zápory. Vzhledem k relativně nové technice je správná funkce aplikace omezena zkušenostmi uživatelů. (26)

2.9.2.1 MV Cone-Beam CT

Megavoltážní Cone-Beam CT se skládá z flat panelu, na který se zobrazují tkáně, připojeného k lineárnímu urychlovači. Tento systém umožňuje automatické snímání obrazů daných struktur, které jsou následně zrekonstruovány a zobrazovány na počítači. CBCT poskytuje trojrozměrný pohled na anatomii pacienta v aktuálním léčebném místě, a tím je umožněna i korekce chyb, které jsou nejčastěji způsobeny pohybem pacienta, nebo v případě adaptivní radioterapie změnou hmotnosti pacienta či velikosti nádoru. Snímek z CBCT je zrekonstruován do 3D podoby do dvou minut po akvizici všech obrazových dat. Megavoltážní CBCT zobrazí s milimetrovou přesností především měkké tkáně, a tím umožní přesnou vizualizaci ozařované oblasti. (32 s. 133)

„Vývoj klinického MV CBCT v radiační onkologii stále postupuje od minulosti až do současnosti“ dle Meyera (32 s. 133) v jeho publikaci. V roce 2003 bylo provedeno první megavoltážní CBCT v oblasti hlavy a krku. O rok později se podařilo vylepšit i kontrast měkkých tkání a bylo již možné dostatečně zobrazit i oční kouli. (32 s. 133)



Obr. 4- MV Cone-Beam CT pro adaptivní radioterapii (4)

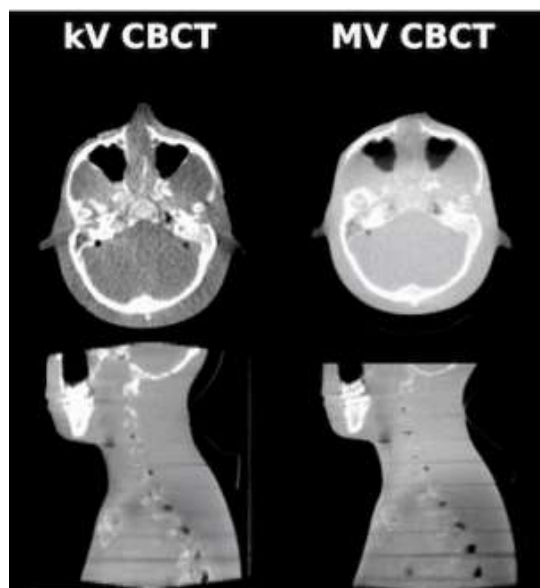
Každá zobrazovací metoda má svoje výhody i nevýhody. U MV Cone-Beam CT je jako nejčastější nevýhoda popisována chyba v zobrazení krčních obratlů u pacientů, kteří byli zvoleni pro adaptivní radioterapii. Dochází k nesprávnému vyrovnání míchy a těl obratlů, což lze pozorovat při portálovém zobrazení. V současnosti stále není jasné, co je důvodem tvorby těchto obrazových artefaktů, a proto není možné jim trvale zamezit. (33 s. 282)

2.9.2.2 KV Cone-Beam CT

Kilovoltážní Cone-Beam CT systém umožňuje získání relativně vysokého tkáňového rozlišení volumetrického obrazu pacienta. Pozice pro získávání těchto snímků musí být dobře reprodukovatelná, a proto se pro oblast hlavy a krku využívají fixační masky. Kontrolní zobrazení KV CBCT metodou se provádí ve stejné poloze, jako ve které je pacient ozařován. (34)

Pomocí online softwaru a hardwaru můžeme upravit uložení pacienta na stole ve vyšetřovací místnosti a přesně nastavit parametry tak, aby byl dodržen ozařovací plán co nejpřesněji. Pokud by nedocházelo k průběžným kontrolám v rozložení dávkové distribuce a v zaměření oblasti nádoru, tak by molo dojít k nežádoucímu přezáření některých tkání a struktur, a tím i ke vzniku možného nevratného poškození. (34)

Výhodou kV zobrazení pro adaptivní radioterapii hlavy a krku je lepší kontrast tkání než nabízí MV CBCT (Obr. 5). Dalším důvodem volby kilovoltážního systému je větší přesnost v zobrazení kostí i měkkých tkání. (35)



Obr. 5- Porovnání KV a MV CBCT (5)

2.9.3 Magnetická rezonance (MRI)

Magnetická rezonance (magnetic resonance imaging) je v současné době jednou z nejsložitějších vyšetřovacích modalit, jenž má výhodu v nulové radiační zátěži pro pacienta, protože nevyužívá rentgenové záření. (27 s. 221)

Tato metoda je založená na principu vložení atomových jader do velmi silného magnetického pole. Zásadní pro vyšetření tímto přístrojem je přítomnost molekul vody ve tkáni pacienta, díky které je možné zachytit lepší signál a zároveň zlepšit kontrast a rozlišení zobrazovaných struktur. Atomové jádro je tvořeno protony a neutrony. Rotace kolem své osy, kterou vykonávají protony, je nazvána spin. Každá částice, která se hýbe, má vlastní magnetický moment. Jádra vykazující sudý počet nukleonů nelze využít pro MRI, jelikož si nezachovávají svůj magnetický moment. Naopak jádra s lichým počtem nukleonů lze pro magnetickou rezonanci využívat, jelikož svůj magnetický moment udržují. Dokud se protony nacházejí mimo silné magnetické pole MRI, tak je jejich pohyb zcela nahodilý. Jakmile vložíme tkáň do přístroje, srovnají se protony rovnoběžně se siločárami zevního magnetického pole. Většina z nich je nastavena paralelně s vektorem tohoto pole a minimální část je nastavena antiparalelně. Takle nerovnost zapříčiní, že tkáň vykazuje magnetický moment a chová se magneticky, což je základní vlastnost, která je nezbytná pro zobrazení magnetickou rezonancí. (27 s. 221-223)

Magnetická rezonance vytváří o poznání lepší kontrast měkkých tkání, než poskytují ostatní zobrazovací metody, které jsou založené na rentgenovém záření. Přístroj MRI umožňuje sledování změn ve tkáních během léčby a díky tomu lze adaptovat ozařovací plán na změny struktur, a tím se zvýší i efektivita ozařování. Není zde žádná radiační zátěž na pacienta, jak je již výše zmíněno, tudíž MRI vyšetření lze provádět v četnosti nutné k vytvoření a následnému upravení plánu pro adaptivní radioterapii. V současné době se dokonce instalují první přístroje, které jsou kombinací magnetické rezonance a lineárního urychlovače. Tato zařízení jsou přímo předurčena pro adaptivní radioterapii a lze předpokládat, že v budoucnu najdou široké uplatnění. (28)

Doba pořízení snímků magnetickou rezonancí je v řádech minut, na rozdíl od CT, které vytvoří snímek podstatně rychleji. Ovšem hlavní výhoda MR spočívá v zobrazení měkkých tkání ve větším rozlišení než výpočetní tomografie, která zobrazuje lépe tvrdé anatomické struktury, především kosti. (11 s. 175)

2.10 ART hlavy a krku

Oblast hlavy a krku patří mezi jednu z nejvhodnějších lokalizací, pro kterou je vhodná adaptivní radioterapie, a to především v důsledku významných změn anatomických struktur souvisejících především se ztrátou hmotnosti během léčby podle ozařovacího plánu. Při těchto změnách, ať už zmenšování a změny tvaru nádoru nebo úbytku ostatních zdravých tkání, jak je již zmíněno, může docházet k přezařování cílového objemu, a tudíž i k ohrožení okolních kritických struktur. V některých případech vlivem těchto změn může docházet naopak i k poddávkování objemů v místě zájmu. Ozařovací plán spoléhá především na obrazy vytvořené kontrolně výpočetní tomografií CT nebo MR před zahájením léčby či i v průběhu ozařování. Adaptivní radioterapie je právě jedním z navrhovaných a vhodných řešení při této léčbě vzhledem ke změnám, které nastávají. Zhotovení a přizpůsobení ozařovacích plánů ovšem vyžaduje značné úsilí. (29)

Mnoho studií, které sledovaly změny v objemu nádoru a změny tvarů okolních tkání, prokázalo nevhodné rozložení dávky v nádoru vlivem těchto změn. Ve většině případů se jednalo o asymetrické zmenšování nádorů v oblasti hlavy, tudíž se dávka na cílový objem musela propočítávat několikrát v průběhu plánu zcela individuálně dle pacienta. ART označuje jakoukoli strategii, která opakuje proces plánování léčby během ozařování vzhledem ke změnám anatomických struktur. (29)

Na mnoha pracovištích se využívá zobrazování pomocí cone-beam CT každý den k monitorování změn během léčby. Využívány mohou být různé parametry, mezi které patří výpočet procentuální ztráty hmotnosti pro oblast hlavy a krku, dalším parametrem může být i změna vzdálenosti mezi kůží a ozařovačem (SSD). Následně vlivem těchto parametrů jsou upravovány a měněny ozařovací plány. (29)

2.10.1 Online a offline adaptivní radioterapie

Rozdělení adaptivní radioterapie na online a offline je na základě toho, kdy se rozhoduje o opětovném upravení ozařovacího plánu. Pokud je rozhodnuto o přeplánování léčby během toho, co se pacient nachází na vyšetřovacím stole, tak se jedná o online ART. Tento typ úpravy může být bohužel proveden pouze zjednodušeným a omezeným způsobem, jako například úpravou polohy pacienta. Pokud se pacient nachází mimo vyšetřovnu, mluvíme o offline ART plánování, které je mnohem náročnější než úprava přímo ve vyšetřovně. K tomuto typu přeplánování dochází v případech, kdy není na první pohled viditelná změna tumoru či okolních tkání a struktur. (21 s. 69-70)

Plánování léčby je proces výpočetně náročný, proto je nutné několikrát přepočítat dávku záření na cílový objem a dbát na ochranu tkání, které jsou citlivé na záření. (21 s. 70)

3 PRAKTICKÁ ČÁST

3.1 Úvod

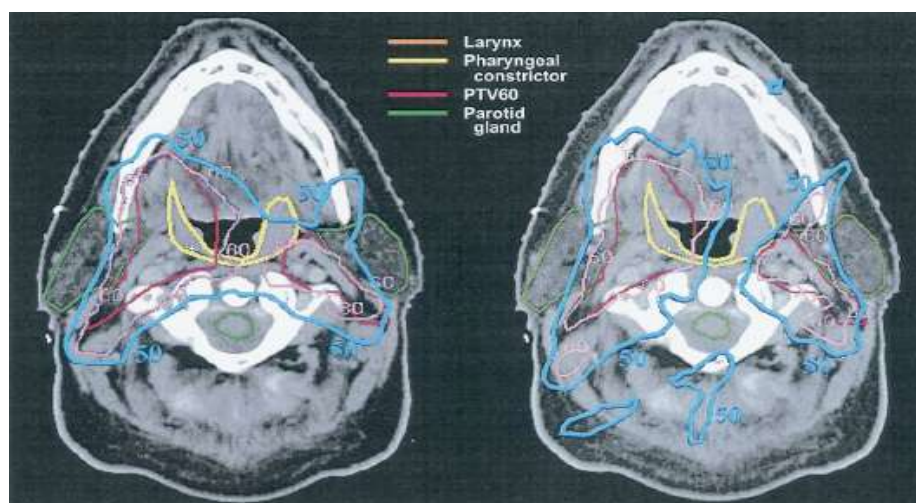
Tato praktická část popisuje strategie vhodné pro vytváření ozařovacích plánů a prokazuje na vybraných pacientech přínos adaptivní radioterapie v oblasti hlavy a krku. Popisuje zvolené modalitty a výhody nejvhodnějších metod. Dále je v této části popsána tvorba ozařovacího plánu a informace o zakreslování jednotlivých struktur. Hlavním cílem této části je výzkum, který by měl dokázat edém konstriktoru hltanu v závislosti na počtu frakcí dávek a současně popsat i jeho ostatní možné anatomické změny.

3.2 Vhodná strategie pro adaptivní radioterapii hlavy a krku

Mezi nejvhodnější strategie, které se využívají pro úpravu rozložení dávky v jednotlivých strukturách a pro sledování změn ve tkáních jsou snímky z magnetické rezonance a CT. Vhodnější pro adaptivní radioterapii je magnetická rezonance, jelikož je výhodná hlavně kvůli tomu, že velmi dobře zobrazuje měkké tkáně, především tukovou a svalovou. Naopak kosti jsou lépe zobrazovány pomocí výpočetní tomografie, která se používá nejčastěji na začátku zahájení léčby jako stěžejní bod pro plánování dávkové distribuce a také k zakreslení kritických tkání a struktur. V průběhu léčby se pořizuje různý počet snímků MR v závislosti na aktuálním stavu pacienta a na změnách, které nastaly. Pro adaptivní radioterapii v oblasti hlavy a krku nejsou vhodné všechny typy nádorů a také nejsou vhodní všichni pacienti, jelikož v některých případech nedochází ke změnám tkání, které vyžadují úpravu dávkové distribuce a opětovné zakreslení nádorové masy v závislosti na její velikosti, která se s narůstajícím počtem frakcí může lišit. Na zvoleném klinickém pracovišti typu A, kde byl proveden můj výzkum, se využívá k zakreslení a ke sledování změn ve tkáních magnetická rezonance. Na MR snímku, díky detailnějšímu zobrazení, lze lépe upravit dávkovou distribuci přímo v nádoru, a změnit tak i rozložení dávky na ostatní tkáně, a zamezit tak záření v poškození kritických orgánů a struktur. Tyto snímky se využívají nejen díky lepšímu zobrazení tkání, ale především kvůli nulové radiační zátěži na pacienta. Další výhodou je i skutečnost, že se zobrazí cévy mozku, aniž by bylo nutné podat kontrastní látku. Magnetická rezonance se opakuje s odlišnou četností individuálně pro každého pacienta.

3.3 Plánování pro adaptivní radioterapii

Plánování průběhu radioterapie je velice složitý proces, který vyžaduje značné úsilí. Před samotným vytvořením ozařovacího plánu se provádí vstupní simulace CT nebo snímek magnetickou rezonancí. Obě tyto metody vyžadují imobilizaci pacienta na desku stolu tak, aby nedocházelo k pohybovým artefaktům a mohlo být zaměřeno nádorové ložisko. Pro oblast hlavy a krku se využívá obličejová maska, na kterou se nakreslí rysy dle laserů, které určují oblast, která bude ozářena. Dalšími pomůckami mohou být různé klíny. Simulace CT se provádí v takové poloze, jaká bude dobře reprodukovatelná, jelikož pacient se v průběhu celého ozařování musí nacházet v totožné poloze. Dle CT nebo MR snímků lze odhadnout dávku, která bude dodána jednotlivým orgánům hlavy a krku s využitím nejrůznějších algoritmů a softwarových programů. V závislosti na změnách u pacienta, a to především způsobených ztrátou hmotnosti nebo změnou velikosti nádorové masy se provádí opětovné MR či CT. Následně se musí plán a dávky ve tkáních znovu upravit. Celý proces, který souvisí s adaptivní radioterapií, je nejen časově náročný, ale také je velice složité zvolit vhodnou chvíli pro opětovné přeplánování ozařování. Přesné zakreslení všech objemů je klíčové pro správné doručení dávky do cílového objemu. V současné době existují moderní technologie, díky kterým jsme schopni modelovat svazek záření tak, jak je potřeba vzhledem k anatomickým strukturám, kterým chceme dodat větší dávku záření a naopak modulovat svazek záření tak, aby v kritických orgánech byla dávka co nejmenší. Jednou z těchto technik je IMRT (Obr. 6), tedy radioterapie s modulovanou intenzitou svazku záření, která je často využívá jako strategie pro plánování adaptivní radioterapie.



Obr. 6- Plánování pomocí IMRT na CT snímek (6)

3.4 Hypotéza

Hlavním cílem praktické části této bakalářské práce je ověřit, zda s rostoucím počtem frakcí dochází u pacientů, kteří byli vybráni pro adaptivní radioterapii, k edému svalu konstriktoru hltanu v závislosti na dodané dávce.

3.5 Využitá data

Pro tuto studii byla využita data pacientů, u kterých byla provedena adaptivní radioterapie hlavy a krku na klinickém pracovišti typu A. Do studie bylo zahrnuto 13 pacientů, pro které je tato metoda radioterapie vhodná. V České republice tato technika ozařování nádorů není ještě příliš rozšířená, jelikož není doposud přesně jasné, kdy se mají ozařovací plány upravit a jaký způsob provedení ART je nejvhodnější. Z tohoto důvodu není v současné době k dispozici větší počet pacientů, kteří by byli vhodní pro tento výzkum.

U 12 pacientů byla použita celková dávka ozáření 70 Gy a byla rozdělena do 33 frakcí, pouze u jednoho pacienta se využila celková dávka nižší, a to 66 Gy s rozdělením do 33 frakcí.

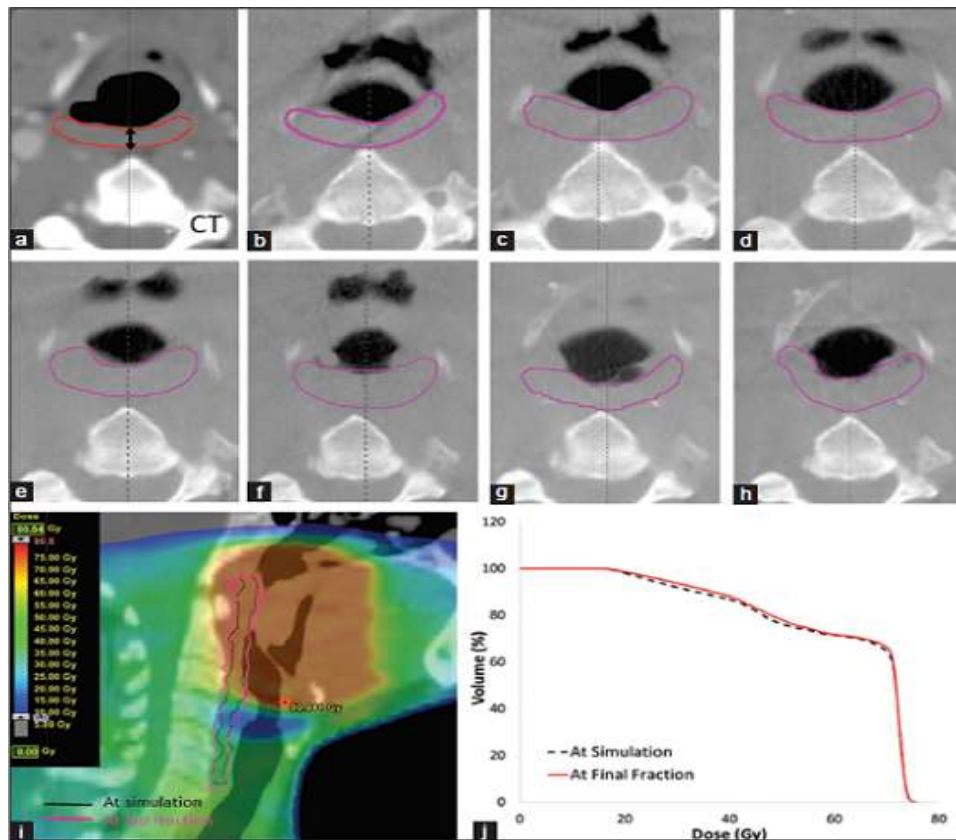
3.6 Změny tloušťky konstriktoru hltanu

„Během radioterapie v oblasti hlavy a krku by mělo docházet k edému měkké tkáně konstriktoru hltanu“ dle odborného článku, který byl vydán Kumarasirim a kolektivem (30) jako součást Radiční onkologie v Detroitu. Cílem je tedy ověřit pravdivost této informace výzkumem na vybraných pacientech klinického pracoviště typu A.

Během adaptivní radioterapie se sledují anatomické odchylky, které by mohli způsobit dodání nedostatečné dávky do cílového nádorového objemu, a naopak dodání podstatně vyšší dávky do kritických tkání a orgánů. Tyto odchylky jsou způsobené především úbytkem tělesné hmoty pacienta z důvodu ztráty hmotnosti. Pokud tyto změny nastanou, tak je nutné okamžitě přepočítat dávky na jednotlivé orgány a tkáně, aby se snížila velikost odchylky od původního plánu a dávkového rozložení. Spousta publikací a studií se věnuje právě úbytku hmotnosti vlivem ozařování, nicméně změny ve velikosti konstriktoru hltanu a ostatních svalových struktur nebyly ještě nikde dobře popsány a prostudovány, a proto jsem se rozhodla zaměřit tuto práci tímto směrem a přeměřit šířku konstriktoru u souboru pacientů, kteří byli zvoleni pro studii adaptivní radioterapie.

V souvislosti s případným edémem konstriktoru hltanu se mohou u pacienta vyskytnout potíže s polykáním, jelikož šíře hltanové trubice se bude zužovat. Adaptivní radioterapie nám

umožní snížit dávku na tento sval co nejvíce a to i vlivem opětovného rozdělení dávek během ozařování při viditelných odchylkách. (25)



Obr. 7- Ilustrační obrázek znázornění konstriktoru hltanu (7)

Na Obr. 7 lze demonstrovat, že potíže s polykáním mohou být způsobeny právě zúženým hltanem. Dále je zde znázorněno, kde se konstriktor ve tvaru půlměsíce v úrovni C3 obratle nachází.

3.7 Měření tloušťky konstriktoru hltanu

Mé vlastní měření bylo provedeno na snímcích z magnetické rezonance, kterých měl každý pacient různý počet, jelikož potřeba úprav dávkové distribuce je zcela individuální. MR byla u vybraných pacientů prováděna pravidelně a v důsledku viditelných anatomických změn na snímcích byl popřípadě upraven i plán ozařování.

Tloušťka konstriktoru byla změřena na všech snímcích MR, které byly u jednotlivých pacientů dostupné v systému včetně snímku, který byl zhotoven ještě před zahájením adaptivní radioterapie. Tento snímek je označen jako MR0. Poté byly naměřené hodnoty zaznamenány do tabulky v milimetrech (Tab. 5).

Provedlo se měření v transverzálním řezu, přičemž se nejdříve v sagitálním řezu zaměřila úroveň středu třetího krčního obratle C3 (vertebra cervicales).

PACIENT	MR0	MR1	MR2	MR3	MR4	MR5	MR6	MR7
1		0,26	0,26	0,28	0,28	0,27	0,29	0,25
2		0,22	0,24	0,25			0,31	
3	0,28	0,28	0,28	0,32	0,33	0,35	0,36	
4		0,18	0,19	0,20	0,22	0,21	0,24	
5	0,27	0,26	0,24	0,24	0,27	0,29	0,32	
6		0,26	0,30	0,31	0,31	0,31	0,32	0,33
7		0,27	0,25	0,27	0,27	0,29	0,31	
8		0,31	0,31	0,30	0,33	0,34	0,35	
9		0,21	0,24	0,30	0,30	0,32	0,36	0,39
10		0,26	0,25	0,30	0,30	0,30	0,32	
11		0,34	0,34	0,35	0,37	0,38	0,37	0,40
12	0,23	0,29	0,30	0,32	0,31	0,32		
13	0,27	0,26	0,27	0,24	0,25	0,27		

Tab. 5- Tloušťka konstriktoru hltanu v milimetrech pro jednotlivé MR skeny (5)

U každého pacienta byl snímek magnetickou rezonancí proveden v jinou dobu ozařovacího plánu, o čemž svědčí odlišné hodnoty frakcí u snímků MR se stejným pořadovým číslem (Tab. 6). Počet frakcí, které pacient již obdržel při zhotovení snímku MR se neliší nijak významně, ovšem u některých jednotlivců bylo nutné provést přeplánování častěji. Následující kontrolní MR snímky se provádějí v závislosti na tom, jak velký je výskyt anatomických změn u pacienta. Předem je nutné si stanovit, v jakém rozsahu je nutné upravit plán tak, aby splňoval účel léčby a neohrozil kritické okolní tkáně a struktury.

Pacient	MR0	MR1	MR2	MR3	MR4	MR5	MR6	MR7
1		1	6	11	14	20	23	29
2		2	7	12			29	
3	0	2	7	17	21	25	30	
4		3	8	13	18	23	28	
5	0	3	8	13	18	23	28	
6		2	8	13	17	20	25	30
7		6	9	13	18	23	28	
8		2	6	11	16	26	31	
9		3	8	13	18	23	28	
10		3	8	13	18	23	28	
11		1	6	11	16	21	26	31
12	0	2	7	12	17	20		
13	0	3	8	13	18			

Tab. 6- Počet frakcí na jednotlivý snímek MR (6)

Pacient	Celková dávka [Gy]	Dávka na jednu frakci [Gy]
1	70	2,12
2	70	2,12
3	70	2,12
4	70	2,12
5	70	2,12
6	70	2,12
7	70	2,12
8	70	2,12
9	70	2,12
10	66	2,00
11	70	2,12
12	70	2,12
13	70	2,12

Tab. 7- Dávka pro ozařovací plány pacientů (7)

Následující tabulka (Tab. 8) vyjadřuje celkovou dávku dodanou pacientovi v jednotkách Gy v den zhotovení kontrolního snímku magnetickou rezonancí pro možné přeplánování ozařovacího plánu. Tyto hodnoty dávek v tabulce byly vypočítány pro jednotlivé pacienty

jako násobek dávky na jednu frakci (Tab. 7) a pořadového čísla frakce. Celková dávka pro většinu pacientů zvolených pro ART hlavy a krku je nejčastěji 70 Gy. Pouze jeden pacient obdržel celkovou dávku nižší, tedy 66 Gy.

Pacient	MR0	MR1	MR2	MR3	MR4	MR5	MR6	MR7
1		2,12	12,73	23,33	29,70	42,42	48,79	61,52
2		4,24	14,85	25,45	61,52			
3	0,00	4,24	14,85	36,06	44,55	53,03	63,64	
4		6,36	16,97	27,58	38,18	48,79	59,39	
5	0,00	6,36	16,97	27,58	38,18	48,79	59,39	
6		4,24	16,97	27,58	36,06	42,42	53,03	63,64
7		12,73	19,09	27,58	38,18	48,79	59,39	
8		4,24	12,73	23,33	33,94	55,15	65,76	
9		6,36	16,97	27,58	38,18	48,79	59,39	
10		6,00	16,00	26,00	36,00	46,00	56,00	
11		2,12	12,73	23,33	33,94	44,55	55,15	65,76
12	0,00	4,24	14,85	25,45	36,06	42,42		
13	0,00	6,36	16,97	27,58	38,18			

Tab. 8- Celková dávka v den snímku MR [Gy] (8)

3.8 Výsledek

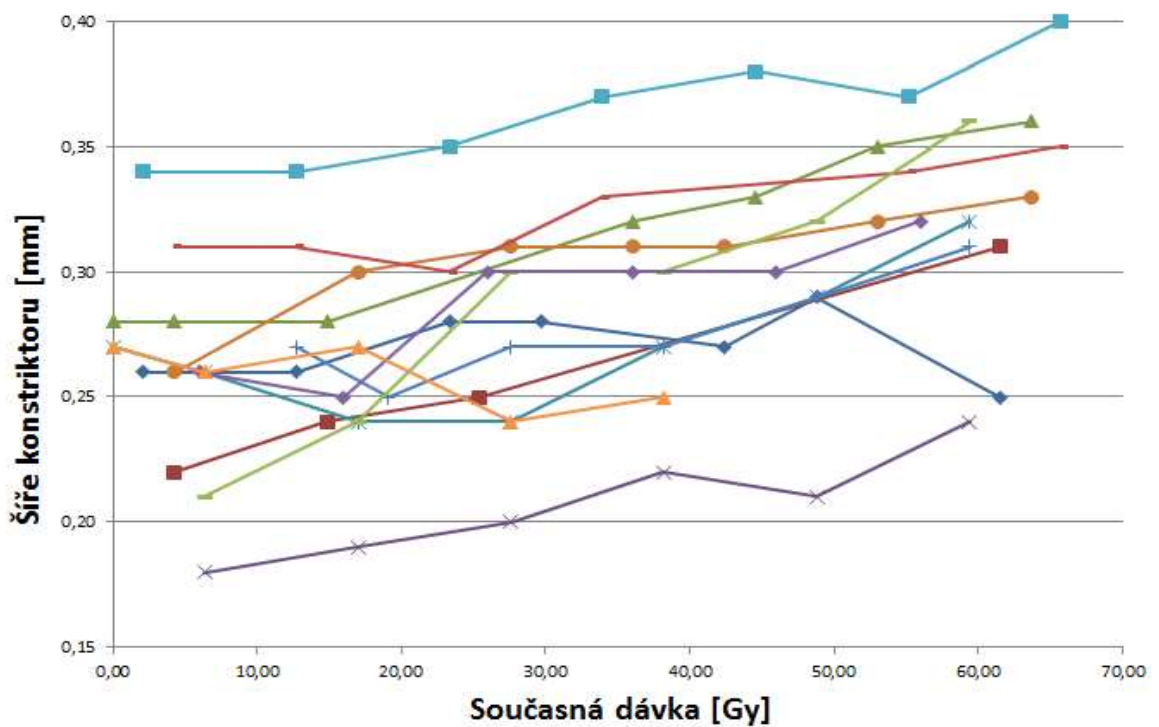
Výsledkem výzkumu je společný graf změn šířek konstriktoru hltanu pro všechny vybrané pacienty během adaptivní radioterapie hlavy a krku. Grafické znázornění představuje vztah mezi současnou celkovou dodanou dávkou pro frakci při zhotovení kontrolního snímku magnetickou rezonancí a mezi šířkou konstriktoru hltanu. Naměřené a získané číselné hodnoty, které byly využity pro tvorbu grafu, se nacházejí v tabulce 5 až 8.

Vytvořený graf č. 4 dokazuje pravdivost teze, která byla pro tuto práci vyslovena, jelikož skutečně ve většině případů dochází k edému svalu konstriktoru hltanu vlivem stoupající celkové dodané dávky do místa nádoru, a tudíž i na konstriktor v průběhu ozařování pacienta.

Každý pacient má různou velikost tohoto svalu z důvodů odlišných tělesných proporcí, stejně tak jako i vliv záření na anatomické struktury není stejný, tudíž ne u všech vybraných

pacientů pro ART docházelo k otoku tohoto svalu zcela úměrně. Edém konstriktoru byl ve větší míře pacientů mírný, avšak s drobnými výchyly.

Společný graf je vytvořen pro srovnání změn u jednotlivých pacientů a zároveň umožňuje lepší vizualizaci rostoucí a klesající tloušťky hltanového svalu. U pacientů edém přetrvává a zvyšuje se postupně s rostoucí dávkou, nebo stoupá a poté opět klesá na původní šířku svalu. Ve studii ART není pacient, u kterého by zůstala šíře v průběhu léčby beze změn, jelikož u všech došlo k otoku, ať už mírnému, nebo výraznějšímu.



Graf 4- Změny tloušťky konstriktoru hltanu v průběhu léčby (4)

4 DISKUZE

V dnešní době se začíná pro ozařování v oblasti hlavy a krku čím dál častěji využívat adaptivní radioterapie. Hlavní výhodou této metody je ochrana kritických orgánů a tkání před zářením a zároveň, díky změnám ozařovacího plánu během léčby, zajištění maximální dávkové distribuce pro cílovou nádorovou masu. V této práci jsou srovnány modalities, které jsou pro ART využívány, přičemž mezi nejvhodnější pro plánování patří především magnetická rezonance. Hlavní výhodou MR pro plánování léčby je nulová radiační zátěž pro pacienta, a to znamená možnost ve využití této metody v takové četnosti, v jaké je potřeba. (3)

Většina literatury související s ART uvádí shodné informace o důvodech pro využití této techniky radioterapie, ovšem názory o čase nutnosti změny ozařovacího plánu se liší. Některé publikace totiž uvádějí, že kontrolní snímky by se měli provádět pravidelně bez ohledu na změny tkání, naopak některé popisují frekvenci snímků v závislosti právě na množství změn, které pozorujeme při pravidelných kontrolách.

Pro adaptivní radioterapii hlavy a krku nejsou vhodní všichni pacienti. Úpravy ozařovacích plánů nastávají v závislosti na změnách ve tkáních a orgánech, které jsou u jednotlivých pacientů také zcela individuální. Jedním z nejčastějších důvodů, jak uvádí Gastadot a kolektiv ve svém odborném článku, je úbytek tělesné hmotnosti. Nejčastěji se jedná o úbytek tukové a svalové hmoty, v tomto případě je tedy nutné upravit plán ozařování takovým způsobem, aby byla léčba účinná. Není ovšem doposud jasné, kdy přesně během ozařování je nutné plán upravit, jak také uvádí ve své knize Allen Li, který se této problematice věnuje. (21, 22)

Nejčastější využití ART je pro nádory v oblasti hypofaryngu, orofaryngu a hrtanu, na které je i tato práce zaměřena. (3)

Praktická část byla zaměřena na volbu nejvhodnějších vyšetřovacích strategií pro adaptivní radioterapii a především na změnu velikosti konstriktoru hltanu v důsledku ozařování.

Mezi nejvhodnější strategie, které se využívají na klinickém pracovišti typu A, kde byl výzkum proveden, jsou snímky z magnetické rezonance a CT. Využívají se nejen pro úpravy rozložení dávek v jednotlivých strukturách a tkáních, ale také pro sledování celkových změn, které mohou u pacienta nastat. Důvodem, proč se na tomto pracovišti upřednostňují snímky MR, je především nulová radiační zátěž na pacienta a detailnější zobrazení měkkých tkání. Snímky z CT sice lépe zobrazí kosti, ale přinášejí i značnou radiační zátěž

na pacienta, které je díky využití magnetické rezonance možné předejít. Obě metody vyžadují spolupráci pacienta a volbu polohy k ozařování tak, aby byla dobře reprodukovatelná. K nastavení správné polohy se využívá pro oblast hlavy a krku maska na obličej a různé druhy klínů.

Při vzájemném porovnání publikací, které byly pro tuto práci využity, bylo zjištěno, že v zahraničí se pro přepřelánování využívají častěji snímky z CT přístrojů, zatímco na klinickém pracovišti typu A je využívána ve většině případů magnetická rezonance.

Hlavním cílem výzkumu v praktické části bylo ověření informace, zda opravdu dochází při adaptivní radioterapii k otoku svalu hltanu. Kumarasiri a kolektiv (30), totiž ve svém článku z roku 2017 tvrdí, že „*S rostoucí dávkou dochází k edému svalu konstriktoru hltanu*“. Výzkum v této práci hypotézu potvrdil.

Byla využita data 13 pacientů léčených s nádorem v oblasti hlavy a krku za využití adaptivní radioterapie, stejně jako ve výzkumu Kumarasiriho a kolektivu, avšak bez předchozího záměru. Ve srovnání s touto studií se na klinickém pracovišti typu A neprovádělo opětovné snímkování pacientů každý den, ale v závislosti na předpokladu výskytu změn, na rozdíl od Kumarashiho, který se svým týmem využíval systém CBCT ke každodenním kontrolám. (30)

Tento výzkum by bylo však lepší provádět na větší skupině pacientů, ale bohužel, jak jsem již uvedla, není tato metoda radioterapie příliš rozšířena a ne všichni jsou pro ni vhodní. Nelze tedy vyvrátit ani tvrzení, že výsledek by mohl být náhodný vzhledem k nízkému počtu zkoumaných osob a nemůžeme ani s jistotou vyvrátit skutečnost, že tyto výsledky mohly být ovlivněny i jinými vnějšími faktory, včetně životního stylu a stravovacích návyků pacienta.

Poznatky z této práce a výzkumu lze později využít pro plánování léčby ART na různých klinických pracovištích a k výběru vhodné strategie související s úpravou léčebných ozařovacích plánů.

5 ZÁVĚR

Ve své bakalářské práci jsem se zaměřila na oblast orofaryngu, hypofaryngu a hrtanu, jelikož právě tyto struktury tvoří skupinu, která je nejčastěji postižena nádorovým onemocněním. Při léčbě využíváme velké množství moderních léčebných postupů a modalit pro vyšetřování. Radioterapie v současné době podléhá velkému množství výzkumů, které mají za úkol zvýšit účinnost ozařování a zároveň chránit kritické orgány a struktury.

Teoretická část práce byla věnována anatomii vybraných struktur, etiologii, diagnostice, ale především obsahovala informace o obecných možnostech léčby nádorů v oblasti hlavy a krku. Hlavní kapitolou této práce byla adaptivní radioterapie. ART je velmi složitou a časově náročnou metodou, kterou se zabývá velké množství zahraničních publikací, avšak v České republice se teprve začíná rozvíjet, jelikož stále není jasné, kdy přesně upravit ozařovací plány během jednotlivých frakcí. V současné době patří k nejmodernějším metodám využívaných v radioterapii.

Praktická část popisovala vhodné strategie pro tvorbu ozařovacích plánů a prokázala jejich přínos na pacientech vybraných pro adaptivní radioterapii na klinickém pracovišti typu A. Popsala zvolené léčebné modalitty a výhody nejvhodnějších z nich. Vybrána pro tuto část byla magnetické rezonance, ovšem na počátku léčby se provádějí i simulace CT přístrojem. Dále byla v této části popsána tvorba ozařovacího plánu a informace o zakreslování jednotlivých struktur.

Hlavní část tvořil výzkum, který měl dokázat edém konstriktoru hltanu v závislosti na počtu frakcí dávek a současně popsat i jeho ostatní možné anatomické změny v průběhu radiační léčby. Moje zvolená hypotéza byla v praktické části potvrzena. Studie totiž dokázala, že u většiny pacientů skutečně dochází k edému svalu hltanu, ať už k přechodnému nebo zcela úměrnému se stoupající celkovou dávkou.

6 VLOŽENÉ OBJEKTY

6.1 Zdroje obrázků

1. Archiv fotografií <http://www.otorinolaryngologie.cz>
2. ACCURAY. *Head & Neck IMRT with TomoHelical* [online]. Chesapeake Terrace Sunnyvale, 2017. [cit.2019-03-25]. Dostupné z www: <<https://www.accuray.com/head-neck-imrt-tomohelical/#clinical-study>>
3. ALLEN, Barry, MARCU Loredana a Eva BEZAK. *Biomedical Physics in Radiotherapy for Cancer*. Csiro Publishing, 2012. [cit-03-25]. ISBN 9780643103313
4. MEYER, John. *IMRT, IGRT, SBRT: Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy, Frontiers of radiation therapy and oncology – Svazek 40*. Karger Medical and Scientific Publishers, 2007. [cit.2019-03-25]. ISBN 3805581998
5. HELD, Mareike, Florian CREMES. *Assessment of image quality and dose calculation accuracy on kV CBCT, MV CBCT, and MV CT images for urgent palliative radiotherapy treatments* [online]. Journal of applied clinical medical physics, 2016. [cit.2019-03-25]. Dostupné z www:< [https:// pdfs.semanticscholar.org/aef1/ 58ce7c3b2e42153a785a74579237c7f6dd24.pdf](https://pdfs.semanticscholar.org/aef1/58ce7c3b2e42153a785a74579237c7f6dd24.pdf)>
6. EISBRUCH, Avraham, SCHVARTZ Marco and RASCH Coen. *Dysphagia and aspiration after cjrmoaiotherapy for head and neck cancer*. Misichen, 2004. [cit.2019-03-05]. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.05.050
7. KUMARASIRI, Akila, Chang LIU a Mona KAMAL. *Changes in pharyngeal constrictor volumes during head and neck radiation therapy: Implications for dose delivery*. Journal of Cancer Research and Therapeutics, Detroit, 2017. [cit.2019-03-04]. DOI: 10.4103/0973-1482.183176

6.2 Zdroje grafů

1. DUŠEK Ladislav, MUŽÍK Jan, KUBÁSEK Miroslav, KOPTÍKOVÁ Jana, ŽALOUDÍK Jan, VYZULA Rostislav. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [online]. Masarykova univerzita, 2005.[cit. 2019-1-21]. Dostupný z WWW:< <http://www.svod.cz>>
2. DUŠEK Ladislav, MUŽÍK Jan, KUBÁSEK Miroslav, KOPTÍKOVÁ Jana, ŽALOUDÍK Jan, VYZULA Rostislav. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [online]. Masarykova univerzita, 2005.[cit. 2019-1-21]. Dostupný z WWW:< <http://www.svod.cz>>

3. DUŠEK Ladislav, MUŽÍK Jan, KUBÁSEK Miroslav, KOPTÍKOVÁ Jana, ŽALOUDÍK Jan, VYZULA Rostislav. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [online]. Masarykova univerzita, 2005.[cit. 2019-1-21]. Dostupný z WWW:< <http://www.svod.cz>>

4. Graf vytvořený z naměřených hodnot na pracovišti typu A

6.3 Zdroje tabulek

1. ŠLAMPA, Pavel a kolektiv. *Radiační onkologie v praxi*. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2011. ISBN 9788086793191

2. ŠLAMPA, Pavel a kolektiv. *Radiační onkologie v praxi*. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2011. ISBN 9788086793191

3. ŠLAMPA, Pavel a kolektiv. *Radiační onkologie v praxi*. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2011. ISBN 9788086793191

4. PELCLOVÁ, Daniela. *Nemoci z povolání a intoxikace*. 3., dopl. vyd. Praha: Karolinum, 2014. ISBN 9788024625973.

4. Tabulka hodnot přístupná na pracovišti typu A

5.-8. Tabulky vytvořené mnou a vedoucím práce

7 POUŽITÁ LITERATURA

1. GRIM, Miloš, Ondřej NAŇKA a Ivan HELEKAL. *Atlas anatomie člověka*. Praha: Grada, 2017. ISBN 9788024741567.
2. FIALA, Pavel, Jiří VALENTA a Lada EBERLOVÁ. *Stručná anatomie člověka*. Praha: Univerzita Karlova v Praze, nakladatelství Karolinum, 2015. ISBN 9788024626932.
3. ŠLAMPA, Pavel a kolektiv. *Radiační onkologie v praxi*. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2011. ISBN 9788086793191
4. DENG, Francis a Henry KNIPE. *Hypopharynx* [online]. Radiopaedia, 2011.[2019-01-21]. Dostupné z www: <<https://radiopaedia.org>>
5. VORLÍČEK, J., J. ABRAHÁMOVÁ a H. VORLÍČKOVÁ A KOLEKTIV. *Klinická onkologie pro sestry*. Praha: Grada, 2006. ISBN 9788024717166.
6. CLOSE, Lanny, CLOSE G. Lanny et. al. *Essentials of Head and Neck Oncology*. Theime, 1998. ISBN 0865777403
7. DUŠEK Ladislav, MUŽÍK Jan, KUBÁSEK Miroslav, KOPTÍKOVÁ Jana, ŽALOUDÍK Jan, VYZULA Rostislav. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [online]. Masarykova univerzita, 2005.[cit. 2019-1-21]. Dostupný z WWW:< <http://www.svod.cz>>
8. HALÁMKOVÁ, Jana. Standard, *Nádory hlavy a krku* [online]. Brno: Masarykův onkologický ústav Brno, 2016 [cit.2018-11-24]. Dostupné z: www: < <https://www.mou.cz/1-nadory-hlavy-a-krku/f75>>
9. WENIG, M. Bruce. *Atlas of Head and Neck Pathology E-Book –Atlas of surgical pathology*. Elsevier Health Sciences, 2015. ISBN 9781455733811
10. ADAM, Zdeněk, Jiří VORLÍČEK a Jiří VANÍČEK. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. 2. vydání. Praha: Grada, 2004. ISBN 9788024777627.
11. SEIDL, Zdeněk, Andrea BURGETOVÁ, Eva HOFFMANNOVÁ, Martin MAŠEK, Manuela VANĚČKOVÁ a Tomáš VITÁK. *Radiologie pro studium i praxi*. Praha: Grada Publishing, 2012. ISBN 8024741083.
12. LINKOS- ČESKÁ ONKOLOGICKÁ SPOLEČNOST. TNM klasifikace [online]. Praha, 2018 [cit.2018-12-12]. Dostupné z www: < <https://www.linkos.cz/slovnicek/tnm-system-tnm-klasifikace/>>

13. KRŠKA, Zdeněk, David HOSKOVEC a Luboš PETRUŽELKA. *Chirurgická onkologie*. Praha: Grada, 2014. ISBN 9788024742847.
14. NOVÁKOVÁ, Iva. *Ošetřovatelství ve vybraných oborech: dermatovenerologie, oftalmologie, ORL, stomatologie*. Praha: Grada, 2011. ISBN 9788024734224.
15. PLZÁK, Jan. *Chirurgická léčba nádorů orofaryngu* [online]. Jihočeské onkologické dny, 2012[cit.2019-01-21]. Dostupné z www: < <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/chirurgicka-lecba-nadoru-orofaryngu/>>
16. VOŠMIK, Milan, Miroslav HODEK, Igor SIRÁK a kol. *Moderní technologie v radioterapii nádorů hlavy a krku* [online]. Hradec Králové: Klinika radioterapie a onkologie, 2012 [cit.2018-05-01]. Dostupné z: www: < <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2012/05/04.pdf>>
17. ŠLAMPA, Pavel, Renata SOUMAROVÁ a Ilona KOCÁKOVÁ. *Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů*. Praha: Galén, 2005. ISBN 8072622765
18. BARKER, GARDEN et. al. *Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator systém* [online]. Radiat Oncol Biol Phys, 2004. [cit.2018-12-12]. Dostupné z www: < [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(03\)02454-4/abstract](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(03)02454-4/abstract)>
19. ŠLAMPA, Pavel. *Nové techniky radioterapie* [online]. Brno, 2018 [cit.2018-12-12]. Dostupné z www: < <https://www.mou.cz/nove-techniky-radioterapie/t4762>>
20. DOSSEL, Olaf, SCHLEGEL C. Wolfgang. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering September 7 - 12, 2009 Munich, Germany: Vol. 25/I Radiation Oncology*. Munich:Springer Science & Business Media, 2010. ISBN 9783642034749
21. LI, Allen. *Adaptive Radiation Therapy*. Boca Raton: CRC Press, 2011. ISBN 9781439816356.
22. GASTADOT, Pierre, John A.LEE a Xavier GEETS. *Adaptive radiotherapy of head and neck cancer* [online]. Bruselles, Belgium: St. Luc University hospital, 2009 [cit.2018-12-03]. Dostupné z: www: <[https://www.semradonc.com/article/S1053-4296\(09\)00076-9/fulltext](https://www.semradonc.com/article/S1053-4296(09)00076-9/fulltext)>
23. COX D., James, Kie Kian Ang. *Radiation Oncology*. Elsevier Health Sciences, 2009. ISBN 9780323076609.

24. MAQBOOL, Muhammad. *An Introduction to Medical Physics*. Birmingham: Springer, 2017. ISBN 9783319615400
25. MEYER, J.L.. *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology*. Karger Medical and Scientific Publishers, 2011. ISBN 9783805596817.
26. MIRACLE, A.C., S.K. MUKHERJI. *Conebeam CT of the Head and Neck, Part 2: Clinical Applications* [online]. American Journal of Neuroradiology, 2009 [cit.2019-01-02]. Dostupné z www:< <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1654>>
27. ROSINA, Jozef, Hana KOLÁŘOVÁ a Jiří STANEK. *Biofyzika pro studenty zdravotnických oborů*. Praha: Grada, 2006. ISBN 8024713837.
28. HUNT,A., V.N. HANSEN and U. OELFKE. *Adaptive Radiotherapy Enabled by MRI Guidance* [online]. Clinical Oncology, 2018. [cit.2019-02-01]. Dostupný z www:< [https://www.clinicaloncologyonline.net/article/S0936-6555\(18\)30408-4/fulltext](https://www.clinicaloncologyonline.net/article/S0936-6555(18)30408-4/fulltext)>
29. JULOORI, Aditya, Matthew C.WARD. *Adaptive radiation therapy for head and neck cancer* [online]. Appl Rad Oncol., 2015 [cit.2019-01-02]. Dostupné z www:< <https://appliedradiationoncology.com/articles/adaptive-radiation-therapy-for-head-and-neck-cancer>>
30. KUMARASIRI, Akila, Chang LIU a Mona KAMAL. *Changes in pharyngeal constrictor volumes during head and neck radiation therapy: Implications for dose delivery*. Journal of Cancer Research and Therapeutics, Detroit, 2017. [cit.2019-03-04]. DOI: 10.4103/0973-1482.183176
31. ALLEN, Barry, MARCU Loredana a Eva BEZAK. *Biomedical Physics in Radiotherapy for Cancer*. Csiro Publishing, 2012. [cit.2019-03-25]. ISBN 9780643103313
32. MEYER, John. *IMRT, IGRT, SBRT: Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy, Frontiers of radiation therapy and oncology – Svazek 40*. Karger Medical and Scientific Publishers, 2007. [cit.2019-03-25]. ISBN 3805581998
33. HALPERIN, Edward C., Carlos A. PEREZ a Luther W. BRADY. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2008. [cit.2019-03-25]. ISBN 9780781763691
34. ISLAM, Mohammad K., Thomas G. PURDIE et al. *Patient dose from kilovoltage cone beam computed tomography imaging in radiation therapy* [online]. American Association

of Physicists in Medicine, 2006. [cit.2019-03-25]. Dostupné z www: <<https://doi.org/10.1118/1.2198169>>

35. BRODERICK, M., G. MENEZES et al. *A comparison of kilovoltage and megavoltage cone beam CT in radiotherapy* [online]. Cambridge University Press, 2007. [cit.2019-03-25]. DOI: : 10.1017/S1460396907006115

36. ACCURAY. *Head & Neck IMRT with TomoHelical* [online]. Chesapeake Terrace Sunnyvale, 2017. [cit.2019-03-25]. Dostupné z www: <<https://www.accuray.com/head-neck-imrt-tomohelical/#clinical-study>>