



Jan Novotný, Pavel Vítek a kolektiv

Onkologie v klinické praxi

Standardní přístupy v diagnostice
a léčbě vybraných zhoubných nádorů





Jan Novotný, Pavel Vítek a kolektiv

Onkologie v klinické praxi

**Standardní přístupy v diagnostice a léčbě
vybraných zhoubných nádorů**

Jan Novotný, Pavel Vítek a kolektiv
Onkologie v klinické praxi
Standardní přístupy v diagnostice a léčbě
výbraných zhoubných nádorů

Vyloučení odpovědnosti

Autoři i vydavatel věnovali maximální možnou pozornost tomu, aby informace uvedené v knize odpovídaly aktuálnímu stavu znalosti v době přípravy díla k vydání. I když tyto informace byly pečlivě kontrolovány, nelze s naprostou jistotou zaručit jejich úplnou bezchybnost. Z těchto důvodů se vylučují jakékoli nároky na úhradu ať již přímých či nepřímých škod.

Tato kniha ani žádná její část nesmí být kopírována, rozmnožována ani jinak šířena bez písemného souhlasu vydavatele.



© Jan Novotný, Pavel Vítek, 2012
Cover © Renata Brtnická, 2012
© Mladá fronta a. s., 2012

Vydalo nakladatelství Mladá fronta a. s., Mezi Vodami 1952/9
143 00 Praha 4, www.mf.cz

Úprava elektronického vydání LowEnergy5,092012

ISBN 978-80-204-2817-2

Seznam autorů

Hlavní autoři a editoři:

doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

prim. MUDr. Pavel Vítek, Ph.D., MBA

Proton Therapy Center Czech, s. r. o., Praha

Spoluautoři:

MUDr. Dagmar Adámková Krákorová

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

MUDr. Richard Feranec

Oddělení gynekologické onkologie LF MU a MOÚ, Brno

MUDr. Daniela Fischerová, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. Martin Foldyna

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

MUDr. Soňa Fraňková

Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

prof. MUDr. Robert Gürlich, CSc.

Chirurgická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

MUDr. Marek Hakl, Ph.D.

Centrum pro léčbu bolesti, Anesteziologicko-resuscitační klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

MUDr. Jana Halámková, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

Ústav lékařské etiky LF MU, Brno

MUDr. Petra Holečková, MBA

Ústav radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce, Praha

MUDr. Igor Kiss, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

MUDr. Jarmila Kissová

Oddělení klinické hematologie LF MU a FN Brno

prim. MUDr. Ivana Krajsová, MBA

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. Věra Krutílková

Centrum lékařské genetiky a reprodukční medicíny Gennet, Praha

MUDr. Zdeněk Linke

Radioterapeuticko-onkologické oddělení FN Motol, Praha

MUDr. Radim Němeček

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

PharmDr. Irena Netíková, Ph.D.

Oddělení klinické farmacie Nemocnice Na Bulovce, Praha

MUDr. Martin Oliverius, Ph.D., FEBS

Klinika transplantační chirurgie IKEM, Praha

MUDr. David Pavlišta, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

doc. RNDr. Ladislav Pecen, CSc.

SIRO Clinpharm, Praha

MUDr. Katarína Petráková, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny
LF MU a FN Brno

doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. Petra Vysočanová

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. Martina Zimovjanová, Ph.D.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Recenzenti:

prof. Jean Klastersky, MD, Ph.D.

Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles, Belgique

doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc.

Klinika radioterapie a onkológie,

Východoslovenský onkologický ústav, a. s., Košice, Slovensko



Bristol-Myers Squibb

Váš partner v onkologii

Obsah

Slovo úvodem 13
Jan Novotný, Pavel Vítek

1 Metodologická část

1.1 Metodika klinického výzkumu v onkologii 15
Ladislav Pecen

1.2 Úvod k radioterapii zhoubných onemocnění 25
Pavel Vítek

2 Léčebné postupy u vybraných diagnóz

2.1 Karcinomy hlavy a krku (C00–14)
a karcinom hrtanu (C32) 33
Pavel Vítek, Jan Novotný

2.2 Karcinom jícnu (C15) 63
Milada Zemanová, Pavel Vítek, Jan Novotný

2.3 Karcinom žaludku (C16) 76
Jan Novotný, Pavel Vítek, Milada Zemanová

2.4 Karcinom tračníku, rektosigmatu a rekta (C18–20) 90
Radim Němeček, Pavel Vítek, Jan Novotný

2.5 Karcinom anu (C21) 123
Pavel Vítek, Jan Novotný

2.6 Hepatocelulární karcinom (C22) 134
Soňa Fraňková, Jan Novotný, Martin Oliverius

2.7 Karcinom žlučníku a extrahepatálních
žlučových cest (C23–24) 149
Jana Halámková, Jan Novotný

2.8 Karcinom slinivky břišní (C25) 161
Jan Novotný, Jana Halámková, Pavel Vítek, Robert Gürlich

2.9 Nematobuněčný plicní karcinom (C34) 176
Milada Zemanová, Pavel Vítek, Jan Novotný

2.10	Malobuněčný plicní karcinom (C34)	198
	<i>Jan Novotný, Milada Zemanová, Pavel Vítek</i>	
2.11	Sarkomy kostí (C40–41)	207
	<i>Dagmar Adámková Krákorová, Pavel Vítek, Jan Novotný</i>	
2.12	Maligní melanom (C43)	213
	<i>Ivana Krajsová, Jan Novotný, Pavel Vítek</i>	
2.13	Sarkomy měkkých tkání vyjma GIST (C46–49)	227
	<i>Pavel Vítek, Dagmar Adámková Krákorová</i>	
2.14	Gastrointestinální stromální nádory	243
	<i>Zdeněk Linke, Jan Novotný</i>	
2.15	Karcinom prsu (C50)	257
	<i>Katarína Petráková, Petra Tesařová, Jan Novotný, Pavel Vítek, David Pavlišta, Martina Zimovjanová, Jana Halámková</i>	
2.16	Karcinom děložního hrdla (C53)	295
	<i>Richard Feranec, Pavel Vítek</i>	
2.17	Karcinom děložního těla (C54)	308
	<i>Richard Feranec, Pavel Vítek</i>	
2.18	Karcinom vaječníků (C56)	320
	<i>Jan Novotný, Daniela Fischerová, Pavel Vítek</i>	
2.19	Karcinom prostaty (C61)	337
	<i>Pavel Vítek, Jan Novotný</i>	
2.20	Testikulární nádory (C62)	359
	<i>Tomáš Büchler, Jan Novotný, Martin Foldyna</i>	
2.21	Adenokarcinom ledvin (C64)	373
	<i>Jan Novotný, Milada Zemanová, Pavel Vítek</i>	
2.22	Karcinom pánvičky ledvinné, močovodu a močového měchýře (C65–68)	387
	<i>Jan Novotný, Pavel Vítek, Jana Halámková</i>	
2.23	Nádory CNS (C70–72)	400
	<i>Pavel Vítek, Jan Novotný</i>	
2.24	Neuroendokrinní nádory	420
	<i>Pavel Vítek, Jan Novotný</i>	
2.25	Karcinomatóza peritonea	439
	<i>Pavel Vítek</i>	

3 Podpůrná léčba v onkologii

3.1	Onkologická bolest	453
	<i>Marek Hakl, Pavel Ševčík, Jan Novotný</i>	
3.2	Nevolnost a zvracení	463
	<i>Jan Novotný</i>	

3.3 Léky modifikující kostní metabolismus	470
<i>Jan Novotný, Pavel Vitek</i>	
3.4 Anémie u onkologických pacientů	479
<i>Jana Halámková, Jarmila Kissová, Jan Novotný</i>	
3.5 Febrilní neutropenie	489
<i>Jan Novotný, Pavel Vitek</i>	
3.6 Kardiotoxicita a kardiovaskulární nežádoucí účinky	499
<i>Jana Halámková, Jan Novotný, Petra Vysočanová</i>	
3.7 Nefrotoxická a urotoxická	505
<i>Jan Novotný</i>	
3.8 Kůže toxická molekulární cílené léčby	508
<i>Jan Novotný, Pavel Vitek</i>	
3.9 Výživa onkologicky nemocných	512
<i>Petra Holečková, Jan Novotný</i>	

Seznam zkratek	523
---------------------------------	------------

Rejstřík	526
---------------------------	------------

Přílohy

Interakce cytostatik

Irena Netíková

Optimální postupy při přípravě a skladování cytostatik

Irena Netíková

Hereditární nádorové syndromy

Věra Krutílková, Jan Novotný

divize Medical Services představuje

Literatura z edice Aeskulap

pro lékaře a farmaceuty, jejichž autory
jsou přední čeští i zahraniční odborníci.

Knihy z této edice již získala prestižní
odborných lékařských společností.

AESKULAP



Slovo úvodem

Vážení čtenáři,

Dostává se Vám do rukou publikace, která je volným pokračováním předchozí knihy našeho autorského kolektivu „Klinická a radiační onkologie pro praxi“. Oproti minulému vydání doznala mnoha změn. Údaje o každé diagnóze jsou nyní rozsáhlejší a komplexnější. Nově přinášíme informace o diagnostice a léčbě většího množství nádorů a také sekce o podpůrné léčbě zahrnuje více jednotek. Na druhé straně jsme z původní knihy zachovali způsob členění kapitol, neboť jsme na něj získali pozitivní ohlasy.

Předpokládáme, že lékaři rovněž ocení přehledné přílohy, které informují o zásadách skladování, přípravy a aplikace protinádorových léků, umožní rychlou orientaci v potenciálních lékových interakcích nebo v hereditárních nádorových syndromech.

Kniha je doplněna barevnými obrazovými schématy, díky nimž lze snadněji stanovit úvodní *staging*. Obrázky také mohou být využity při komunikaci s pacienty a jejich rodinnými příslušníky, aby lépe pochopili rozsah svého onemocnění a vámi navrhované léčebné kroky.

Při přípravě publikace jsme věnovali velkou pozornost správné interpretaci výsledků klinických studií, a proto jsme v problematických případech požádali o spolupráci kolegy – statistiky. Díky jejich odbornému vysvětlení jsme pochopili, že informace předávané onkologům v běžných periodikách a na kongresech v rámci „oficiální“ interpretace jsou u některých studií zavádějící. Přesnější pohled na věc si samozřejmě nenecháváme pro sebe a čtenářům jej rádi tlumočíme.

Při tvorbě rukopisu jsme se soustředili na odbornou správnost uváděných údajů. Existují-li robustní data, jak bychom měli při léčbě postupovat, pak takový postup jednoznačně doporučujeme. Na druhé stranu však v některých případech necháme čtenáře bez rozuzle-

ní určité klinické situace, pokud jsou dostupná data protichůdná a rozporuplná nebo zcela chybějí.

Žádná větší monografie – a naše není výjimkou – by nemohla vyjít za přispění sponzorů. Za tuto podporu bychom všem rádi za celý autorský kolektiv poděkovali. Sponzory naší knihy se staly farmaceutické společnosti, které nám příspěvek poskytly bez ohledu na charakteristiku jejich produktů v textu. Kniha by také nemohla vyjít bez podpory výzkumného záměru MŠMT MSM0021620808. Na druhou stranu se našimi sponzory nestaly společnosti, které vyžadovaly neakceptovatelné korekce rukopisu. Díky našemu postoji tak sice publikace nemá tak velkou podporu jako jiné monografie, nabízí však o to větší míru akademické svobody ve sdělení našich názorů.

za kolektiv autorů
Jan Novotný, Pavel Vítek

1

Metodologická část

1.1 Metodika klinického výzkumu

Ladislav Pecen

Prudký rozvoj molekulárněbiologických metod vedl v posledních letech k získání velkého množství poznatků o transformaci normálních buněk v buňky nádorové, o příčinách nádorového růstu, způsobech metastazování a o dalších charakteristikách maligních onemocnění.

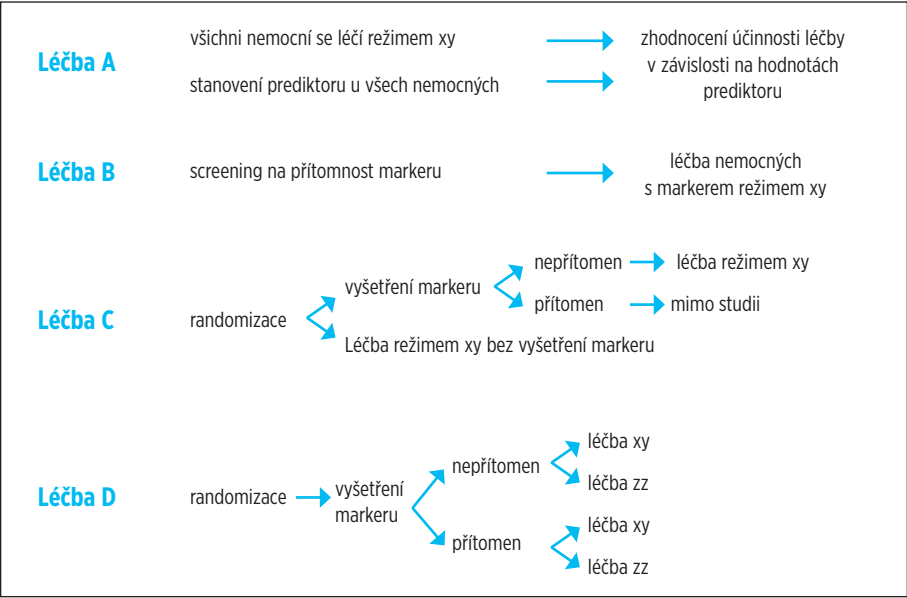
Současně lepší pochopení těchto procesů umožnilo identifikovat nové cíle protinádorové léčby a nové prognostické a prediktivní faktory. Dosud používané postupy klinických zkoušek se ve světle nových poznatků ukázaly jako nedostatečné a pro studium nových postupů nevhodné.

Znalost základních statistických pojmů je pro onkologa zcela nezbytná, neboť mu umožňuje kvalifikovaně posoudit dostupná data a provést ve prospěch svého pacienta ta nejlepší rozhodnutí o jeho léčbě. Pozor také na spoustu chybně provedené statistiky i v renomovaných časopisech s vysokým impakt faktorem. K lepší orientaci v této oblasti by měla napomoci i následující stať.

1.1.1 Klinické zkoušky

Hlavním cílem první fáze klinických zkoušek bylo a stále zůstává stanovení maximální tolerované dávky protinádorového postupu. V onkologii jsou studie fáze I prováděny zásadně na pacientech, z důvodu očekávaných nežádoucích účinků. Dalším cílem studií fáze I je farmakokinetika účinné látky v tělních tekutinách (séru/plazmě, moči), eventuálně ve vzorcích tkání.

Druhá fáze klinických zkoušek slouží ke zjištění, zda zkoumaný postup vůbec má nějakou měřitelnou protinádorovou aktivitu. Do těchto studií se obvykle zařazují desítky pacientů. Již v této fázi zkoušek se někdy provádějí randomizované studie. Týká se to zejména nádorů s nízkou incidencí, u kterých je rozsáhlejší testování obtížně proveditelné, nebo případů, kdy si chceme na pilotním souboru otestovat více postupů. Následně pak lépe tolerovaný a eventuálně účinnější postup použijeme jako experimentální rameno ve studii fáze III.



Obr. 1 Ukázky designu studií, které hodnotí klinickou využitelnost prediktivního markeru.

Schéma A dokumentuje léčbu všech pacientů jedním režimem se simultánním stanovením prediktoru a zhodnocením výsledků léčby v závislosti na hodnotách prediktoru. Pokud známe z historických souborů účinnost nepredikované léčby „xy“, pak při designu B můžeme nalézt vyšší účinnost léčby „xy“, jestliže ji podáváme pouze pacientům s potenciálně pozitivním prediktivním faktorem. Design C umožňuje v randomizovaném porovnání zjistit, zda prediktivní test ve srovnání s neselektovanou populací zlepšuje léčebné výsledky postupem „xy“. Ve studii s designem D hledáme účinnější režim pro nemocné se studovaným znakem, respektive bez něj.

Třetí fáze klinických zkoušek má poskytovat údaje, jež umožňují provádění správné lékařské praxe. K tomuto účelu nejlépe slouží randomizované studie¹⁾, ve kterých se jeden nebo více experimentálních postupů srovnává s ramenem standardním. V případě příznivého výsledku pak experimentální rameno nahrazuje stávající standard a stává se tak standardem novým. V randomizované studii můžeme testovat nejen nový léčebný postup, ale také například potenciální prognostický či prediktivní faktor²⁾. Jednotlivé typy randomizovaných studií ukazuje schematicky *obr. 1*.

Bohužel randomizované studie nejen přinášejí odpovědi na řadu otázek, ale mnoho problémů i vyvolávají. Prvním je výběr nemocných. Ze studií jsou často – a poměrně nepochopitelně – vyřazováni starší nemocní nebo nemocní s alterací jaterních či ledvinných funkcí. Přitom právě podíl těchto prognosticky méně příznivých pacientů v rutinní klinické praxi není zanedbatelný. U nich se pak drobné zlepšení léčebných výsledků dosažené experimentálním postupem „xy“ nemusí vůbec projevit. Na druhé straně v případě, že studie zohledňují rutinní klinickou praxi, např. studie IALT (adjuvantní terapie karcinomu plic) nebo ICON-3 (chemoterapie karcinomu vaječníků), dochází k okamžitému napadení jejich výsledků částí odborníků z důvodu příliš „měkkých kritérií“ použitých při volbě léčebného postupu (volba chemoterapeutického schématu ponechána na lékaři, individuální zařazování pooperační radioterapie apod.).

Najít východisko z těchto problémů je velmi složité. Také předčasné ukončování studií na základě předem plánovaných průběžných analýz je v poslední době relativně časté, avšak bohužel značně kontraproduktivní³⁾. Z takto ukončených studií zmiňme SWOG 9701 (udržovací léčba paklitaxelem 12 vs. 3 měsíce) nebo MA-17 (5leté užívání letrozolu vs. placebo po 5 letech užívání tamoxifenu).

Nad správným postupem klinické zkoušky bdí nezávislý orgán Data and Safety Monitoring Board (DSMB), který rozhoduje o tom, zda má být studie předčasně ukončena, nebo zda má být odslepena a pacientům s méně účinnou či rizikovější léčbou se nabídne alternativa. S tímto nelze než souhlasit, pokud je důvodem ukončení studie neočekávaná toxicita a významné zlepšení celkového přežívání či kvality života nemocných. Avšak důvodem k ukončení studie by rozhodně nemělo být zlepšení času do progresu do onemocnění, neboť v mnoha dříve provedených studiích bylo prokázáno prodloužení času do progresu nemoci (času bez známek onemocnění), aniž by bylo jakkoli ovlivněno celkové přežívání (např. ve studii GOG 132 a dalších). Tento rozpor je dán především existencí účinné léčby druhé a dalších

linií, která u relabujících pacientů umožňuje opět získat kontrolu nad nádorovou nemocí. V době, kdy se snažíme praktikovat medicínu založenou na důkazech, by tak neměla být standardem pouhá víra ve skutečnost, že prodloužení PFS bude jistě doprovázeno i prodloužením přežívání. Na druhé straně léčba vede v současnosti u mnoha nádorových diagnóz k výraznému prodloužení života, a proto se chápání PFS jako *surrogate* (náhradního/zástupného) parametru za celkové přežití do doby, kdy celkové přežití bude hodnotitelné (což může trvat třeba i deset a více let), ukazuje jako nutnost. Důsledkem ovšem je, že z takového stavu nemůže mít prospěch ani pacient s lékařem, kteří nevědí jak postupovat co nejefektivněji, ani výrobce léčiva, jenž s neúplnými daty obtížně přesvědčí váhající lékaře o správnosti nasazení svého produktu.

Aby problémů nebylo málo, hned narážíme na další. Je-li primárním cílem například čas bez známek recidivy, čas do lokálního selhání nebo čas bez známek progresu onemocnění, je třeba disponovat statistickým nástrojem, který eliminuje chybu vzniklou tím, že nemocný podlehně jiné souběžné nemoci nebo recidivuje ve vzdálených lokalizacích, zatímco my hodnotíme lokální kontrolu (např. u radioterapie). Toto je již naštěstí moderními statistickými metodami vyřešeno.

Jeden problém – např. chemoterapii kolorektálního karcinomu či radioterapii karcinomu prostaty – často řeší velké množství klinických studií. Proto vznikají systematická *review*, tzv. metaanalýzy, jež se snaží zmenšit heterogenitu mezi jednotlivými studiemi a učinit závěry lépe využitelné v klinické praxi. V zásadě se setkáváme se dvěma typy metaanalýz. Metaanalýza typu *literature search* využívá k získání závěru p-hodnot, 95% konfidenčních intervalů a dalších údajů, které jsou publikovány ve sbornících abstrakt, na přednáškách či v odborných časopisech. Ovšem jako hodnotnější a zcela nejvýše na pomyslném žebříčku kvality poskytovaných údajů stojí metaanalýza prováděná ze zdrojových dat. Při práci na této analýze statistický tým oslovuje autory jednotlivých studií, sjednocuje metodiku statistického zpracování a získává aktualizovaná data o přežívání, počtu léčebných odpovědí atd. Metaanalýza prováděná ze zdrojových dat ovšem v praxi bývá možná pouze ze studií prováděných jedním výrobcem. Jinak je téměř nemožné obdržet od jiného pracoviště (řešitelského týmu) zdrojová data.

Pokud se tedy rozhodujeme o volbě léčebného postupu na základě medicíny založené na důkazech, pak nejprve zohledníme výsledky metaanalýz, poté randomizovaných studií a až nakonec studií fáze II. Pokud neexistuje standardní postup, zvažujeme zařazení nemocných do klinických studií, jsou-li k dispozici.

1.1.2 Statistické pojmy

Pro bližší pochopení některých statistických pojmů, které často doprovázejí křivky přežití a nejen je, připomínáme některé statistické pojmy.

Oč se vlastně jedná při testování hypotéz? Testování hypotéz patří do oblasti, které se říká induktivní či inferenční statistika. Cílem induktivní statistiky je zobecnit výsledky nalezené v určité množině pacientů na další pacienty, kteří jsou těmto pacientům podobní. Mají stejnou diagnózu, je použit stejný terapeutický postup, zkrátka jedná se o populaci definovanou stejnými **inclusion/exclusion kritérii** jako ve studii. Proč nestudujeme celou populaci? Samozřejmě nelze studovat celou populaci osob s danou diagnózou (i s danými *inclusion/exclusion* kritérii) – tito pacienti žijí po celém světě, již zemřeli, dosud jsou ještě zdraví, případně se zatím nenarodili. Tj. při testování hypotéz chceme na základě vybrané skupiny pacientů ze zkoumané populace udělat úsudek o tom, zda naše myšlenka/hypotéza platí, či nikoli. Hypotéza se ale týká celá zkoumané populace, proto je i její platnost míněna pro celou populaci, ne pro vybranou skupinu pacientů. Celou populaci ovšem neznáme, úsudek o platnosti hypotézy tudíž může být jen a jen pravděpodobnostní! Vybrané skupině z populace se říká **výběr**.

Testování hypotézy se dá přirovnat k trestnímu řízení. V případě klinického výzkumu zahajujeme studii proto, že chceme ověřit platnost nějakého tvrzení, a máme nějakou míru očekávání, že naše hypotéza opravdu platí. Trestní řízení se zase zahajuje, pokud žalobce předpokládá, že obviněný pravděpodobně spáchal daný trestný čin. Ovšem dokud důkazní řízení vinu neprokáže, platí presumpce neviny. Přesně tak je tomu i při testování hypotéz. Presumpce neviny je tzv. **nulová hypotéza H_0** , formulovaná obvykle jako „žádná diference v populaci není“. Žádná diference je míněna ve smyslu rozdílu, který bychom rádi prokázali. Ať už rozdílu na počátku a na konci (změny parametrů v čase) či obvykleji rozdílu mezi rameny studie. Ale situace může být složitější dle naší otázky, například pokud se týká korelace mezi parametry – pak je nulová hypotéza formulována tak, že žádné parametry nekorelují. Celá studie, vytvoření jejího protokolu, získání výběru atd., to vše bývá prováděno, protože očekáváme existenci nějaké diference v populaci. Studií pak chceme tuto populační diferenci prokázat, byť jen pravděpodobnostně, tj. s nějakou spolehlivostí. Je to stejné, jako když žalobce předpokládá, že obviněný je vinen, byť vina dosud není prokázána a platí presumpce neviny.

To, co chceme dokázat, je tzv. **alternativní hypotéza H_1** a ta vyjadřuje naše očekávání toho, co si myslíme, že platí, a čeho chceme dokázat platnost v celé populaci (s nějakou zvolenou spolehlivostí). Zjednodušeně můžeme říci, že to, co si přejeme dokázat, formulujeme jako alternativní hypotézu a tu testujeme proti nulové hypotéze. Provedeme to tak, že výsledky dosažené na výběru z populace dosadíme do nějakého vzorečku a na základě toho řekneme, zda s předem zvolenou spolehlivostí můžeme zamítnout nulovou hypotézu a přiklonit se k alternativní hypotéze, či nikoli (pak nulovou hypotézu nezamítáme).

V analogii s trestním řízením by to znamenalo „vinen“ (a to s nějakou definovanou spolehlivostí) versus „vina nebyla prokázána“. Tak tomu ale často je. Prokázat vinu nesporně je často nemožné a stejně tak je těžké říci „100% nevinný“. Pamatujme také, že při testování hypotéz není možná varianta, že najdeme jiného pachatele.

Jaké jsou při testování hypotéz možnosti?

Začneme možnostmi, které platí v populaci, jež nás ve skutečnosti zajímá:

- a) Diference v populaci neexistuje – platí nulová hypotéza H_0 .
nebo
- b) Diference v populaci existuje (jakkoli malá), a platí tedy alternativní hypotéza H_1 .

Na základě matematického výpočtu, který se nazývá statický model (test), následně rozhodneme, zda na základě dat získaných z výběru: A) Nulovou hypotézu H_0 nemůžeme na základě získaných dat zamítnout.

nebo

- B) Nulovou hypotézu H_0 zamítáme a přikláníme se k alternativní hypotéze H_1 .

Pokud nulovou hypotézu H_0 zamítáme a přikláníme se k alternativní hypotéze H_1 (varianta B výše), říkáme, že test je statisticky významný.

Jsou tedy **4 možnosti kombinací**, jež platí ve skutečnosti (tu ovšem neznáme a znát ani nemůžeme, protože se týká celé populace), **versus závěr testování hypotézy** na základě výběru pacientů z populace:

- aA) Diference v populaci neexistuje – platí nulová hypotéza H_0 a zároveň se na základě výběru došlo k závěru „nulovou hypotézu H_0 nemůžeme na základě získaných dat zamítnout“. Tato varianta znamená souhlas reality a našeho výsledku, čili je pro nás příznivá.

- bB) Diference v populaci existuje (jakkoli malá), a platí tedy alternativní hypotéza H_1 , přičemž závěr na základě výběru byl „nulovou hypotézu H_0 zamítáme a přikláníme se k alternativní hypotéze H_1 “. Tato varianta opět znamená souhlas reality a našeho výsledku, čili je pro nás příznivá. Navíc zvolený design studie (včetně rozsahu výběru i testu) je schopen zachytit diferenci, pokud ve skutečnosti existuje v celé populaci. Tato pravděpodobnost zamítnutí H_0 a přijmutí H_1 za podmínky, že v populaci je H_0 nepravdivá, se nazývá **silou testu**.
- aB) Diference v populaci neexistuje – platí nulová hypotéza H_0 a zároveň závěr na základě výběru zněl „nulovou hypotézu H_0 zamítáme a přikláníme se k alternativní hypotéze H_1 “. Tato varianta značí, že přijímáme jiné rozhodnutí, než platí v populaci. Náš závěr je tedy chybný a tato varianta chybného záměru se nazývá **chyba I. druhu (či α chyba)**. Chyba I. druhu znamená pravděpodobnost zamítnutí H_0 hypotézy, pokud tato nulová hypotéza ve skutečnosti platí. Stručně řečeno je to pravděpodobnost prohlášení difference, která v populaci neexistuje, za statisticky významnou. Test se navrhuje tak, aby tato chyba bylo menší než předem zvolená α (hladina významnosti). Obvykle se volí **α rovnající se 5 %**. Doplněk zvolené α do 100 % znamená pravděpodobnost správného rozhodnutí, že nulovou hypotézu H_0 nezamítneme, když ve skutečnosti platí. Tato pravděpodobnost pak značí **spolehlivost testu** a pro $\alpha = 5 \%$ činí **95 %**.
- bA) Diference v populaci existuje (jakkoli malá), platí tedy alternativní hypotéza H_1 a zároveň závěr na základě výběru zněl „nulovou hypotézu H_0 nemůžeme na základě získaných dat zamítnout“. Tato varianta značí, že opět přijímáme jiné rozhodnutí, než platí v populaci. Náš závěr je tedy chybný a tato druhá varianta chybného záměru se nazývá **chyba II. druhu (či β chyba)**. Chyba II. druhu je pravděpodobnost, že nezamítneme H_0 hypotézu, i když ve skutečnosti platí alternativní hypotéza H_1 . Stručně řečeno je to pravděpodobnost, že existující diferenci v populaci **neprohlásíme** za statisticky významnou. Při power analýze (odhadu potřebného počtu pacientů) se velikost vzorku (= počet pacientů) navrhuje tak, aby tato chyba byla menší než předem zvolená β . Nejčastěji se volí **β rovnající se 20 %**. Doplněk do 100 % pak znamená **sílu testu** (viz výše bB). Ta pak pro $\beta = 20 \%$ činí **80 %**.

Jak souvisí předem zvolená (tj. před testováním hypotézy a vůbec před náběrem pacientů do studie) hladina významnosti (α level of significance) a **p-hodnota statického testu**?

Statistický závěr vlastně závisí jen a pouze na porovnání obdržené p-hodnoty s hladinou významnosti. Je-li p-hodnota menší či rovna zvolené hladině významnosti α (obvykle 5 %, jak bylo uvedeno výše), pak nulovou hypotézu zamítáme a přijímáme alternativní hypotézu. Jaký je mezi nimi rozdíl? Hladina významnosti (α -level of significance) je, jak už bylo uvedeno výše, pravděpodobnost zamítnutí nulové hypotézy za předpokladu, že byla správná (tj. pravděpodobnost chyby I. druhu), a určujeme ji vždy před výpočtem testového kritéria (tj. před vlastním testem). Týká se tedy dané populace a pravděpodobnosti této chyby I. druhu při opakovaném pořádání stejné studie (se stejným designem včetně stejného počtu pacientů).

Na druhé straně p-hodnota je při testování odvozena na základě dat (výsledků) z výběru a můžeme ji interpretovat jako pravděpodobnost náhodného obdržení dat (výsledků) z výběru za předpokladu, že nulová hypotéza platí. Obecně je nutné znovu připomenout, že statistický závěr (zamítáme H_0 , či nikoli) souvisí opravdu jen s porovnáním obdržené p-hodnoty s předem zvolenou hladinou významnosti.

Přehledně jsou všechny možnosti, které mohou nastat při testování hypotéz, zobrazeny v tab. 1.

Tab. 1 Možnosti, které mohou nastat při testování hypotéz. V horním řádku je realita v populaci, v levém sloupci závěr testování hypotézy na základě výběru.

	H_1 (diference existuje)	H_0 (není žádná diference)
Zamítáme H_0 (diference existuje)	OK síla testu/power ($1 - \beta$)	chyba I. druhu (α error)
Nezamítáme H_0 (nebyla prokázána diference)	chyba II. druhu (β error)	OK

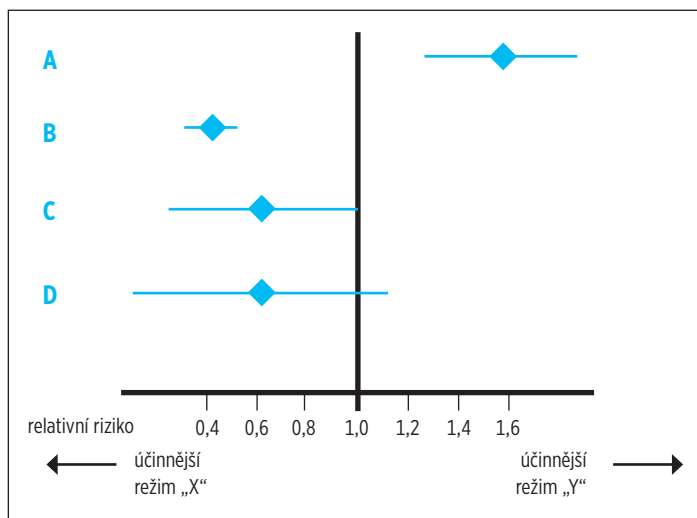
Udávaná statistická síla studie je tedy pravděpodobností, že rozdíl – v mediánu přežití, počtu léčebných odpovědí atd. – mezi rameny A a B bude nalezen, pokud v populaci doopravdy existuje. A naopak, hladina významnosti udává pravděpodobnost, že nějaký signifikantní efekt nalezneme, i když vlastně žádný rozdíl mezi rameny A a B v celé populaci neexistuje. S předem zvolenou hladinou významnosti porovnáváme p-hodnotu, která musí být vždy menší či rovna zvolené hladině významnosti (obvykle 5 %, tj. 0,05), abychom mohli průkaz studovaného jevu považovat za statisticky významný (signifikantní).

Při interpretaci p-hodnot je třeba velké pozornosti. V případě, že je studie postavená na základě průkazu noninferiority (např. kapecitabin vs. FUFA Mayo v adjuvantní léčbě karcinomu tračníku), ukazu-

jí nesignifikantní p-hodnoty na horší účinnost experimentálního postupu, zatímco signifikantní p-hodnoty pod 0,05 ukazují, že experimentální postup je ekvivalentní či lepší než standardní (zda ekvivalentní, nebo lepší však dle tohoto testování nemůžeme rozhodnout). Z takto postavené studie nejsme nikdy schopni prokázat přednost ramene experimentálního před standardním. Naproti tomu při designu studujícím superioritu režimu A před B je signifikantní p-hodnota průkazem vyšší účinnosti režimu A, zatímco nesignifikantní p-hodnota je průkazem, že tento rozdíl nebyl prokázán.

Poměrně často se také setkáváme s pojmem nesignifikantní trend. Za tímto pojmem se skrývá zcela nesignifikantní výsledek, který nemá žádný statistický význam, neboť uvedená hodnota je jen nepotvrzením vstupní hypotézy. Zvláště v prezentacích farmaceutických firem se však tento trend používá k přesvědčení lékařů o vhodnosti právě jejich produktu.

V případě použití konfidenčních intervalů (KI) je třeba upozornit na skutečnost, že pokud konfidenční interval pro *hazard ratio* (HR), resp. relativní riziko (RR) obsahuje hodnotu 1,00, je to vždy známkou nesignifikantního výsledku, byť by byl střed uvedeného konfidenčního intervalu sebevíce vychýlen na jednu či druhou stranu (viz obr. 2).



Obr. 2 Konfidenční intervaly

Pozn.: V případech A a B se konfidenční intervaly nedotýkají hodnoty 1,00, jsou tedy statisticky významné. Křivky C a D nedosahují hladin statistické významnosti.

1.1.3 Prognostické a prediktivní faktory

Prognostickým faktorem je takový znak nádoru či nemocného, který je spojen s klinickým výstupem⁴⁾. V klasickém pojetí identifikují pacienti se specifickým rizikem progresu nebo úmrtí. Tyto faktory působí nezávisle na podané léčbě (viz tab. 2). Jsou užitečné zejména pro rozdělení pacientů do skupin, u nichž je indikována různě intenzivní léčba, eventuálně je u prognosticky příznivých nemocných léčba zcela vynechána.

Tab. 2 Prognostické faktory

Stav markeru	Medián přežití (měsíce)		
	žádná léčba	léčba A	léčba B
vysoký	4	8	12
nízký	8	16	24

Pozn.: Vysoké hodnoty prognostického faktoru si zachovávají svůj prognostický význam i přes různé typy prováděné léčby (*hazard ratio* 0,5). Léčba B je účinnější než léčba A (*hazard ratio* 1,5).

Prediktivní faktor je takový znak⁴⁾, který předpovídá rozdílnou účinnost určité terapie (viz tab. 3). Může tedy sloužit k individualizaci protinádorové léčby. Při hledání takového znaku je třeba jej nejprve v pilotních studiích identifikovat a poté validovat v randomizované studii.

Tab. 3 Prediktivní faktory

Stav markeru	Medián přežití (měsíce)		
	Žádná léčba	Léčba A	Léčba B
vysoký	4	8	8
nízký	4	8	24

Pozn.: Vysoké ani nízké hodnoty markeru nemají prognostický význam, naproti tomu nízké hodnoty studovaného markeru predikují vyšší účinnost léčby B.

Rozvoj čipových technologií mohutně urychlil hledání nových prediktivních markerů⁵⁾. V první fázi testů se vytvoří čip, ve kterém je stanoveno několik tisíc genových sekvencí nebo proteinů, jež mohou mít potenciální prediktivní hodnotu. Následuje výběr několika desítek či stovek z nich, které nejlépe odrážejí rozdíly v léčebné účinnosti postupu A a B. V konečné fázi se tento set genových sekvencí (proteinů) studuje v randomizované studii (viz obr. 1).

Literatura:

1. BMC 2001; 1: 2 doi:10.1186/1471-2288-1-2.
2. Lancet Oncology 2004; 5: 759-763.
3. JCO 2004; 22: 1542-1545.
4. JCO 2005; 23: 2020-2027.
5. Ann Oncol 2004; 15: 1731-1737.

1.2 Úvod k radioterapii zhoubných onemocnění

Pavel Vítek

V jednotlivých kapitolách klinické části je stručně uvedena metodika radioterapie konkrétních diagnóz. Účelem je seznámit čtenáře, který sám radioterapii neprovádí, se zásadními okolnostmi této léčby – jaké tkáně budou ozářeny, jakými dávkami, jak dlouho bude ozařování aplikováno atd. Následující text je zaměřen na ujasnění pojmů a termínů, jež jsou v textu použity.

1.2.1 Účel a postavení radioterapie

Radioterapie je kromě naprostých výjimek metoda regionální léčby. Způsob jejího provedení se řídí podle účelu, respektive postavení v celém procesu protinádorové terapie.

Podobně jako u chemoterapie rozlišujeme podle účelu radioterapii kurativní a paliativní. Terapeutická šíře radioterapie je u většiny solidních nádorů malá (kromě výjimek – např. maligní lymfomy nebo germinální nádory). Obtížná opakovatelnost radioterapie s ohledem na chronické nežádoucí efekty vyžaduje při **kurativní** radioterapii aplikaci **maximálních dávek**, které budou s únosnými nežádoucími efekty tolerovány nenádorovými tkáněmi zasaženými v rámci použité techniky. Limitem je proto anatomická lokalizace léčeného postižení (nebo potenciálního postižení) a užitá technika. Při **paliativní** radioterapii se obvykle dosahuje žádaného efektu aplikací nižších dávek. Vedle paliativního efektu jsou cílem a zároveň limitem minimální nežádoucí účinky.

Podle postavení v kurativní protinádorové léčbě lze rozdělit radioterapii na **samostatnou**, **neoadjuvantní** (což znamená kromě výjimek předoperační) a **adjuvantní** (kromě výjimek pooperační). Toto rozdělení má zásadní význam pro určení dávek záření, respektive pro jejich limity. U samostatné kurativní radioterapie jsou limitem

maximální tolerované dávky, u neoadjuvantní radioterapie dávky, které ještě umožní bezpečnou aplikaci další metody (např. dávky, po nichž lze v ozářených tkáních ještě bezpečně operovat), u pooperační radioterapie dávky dostatečné ke snížení rizik relapsu (resp. k eradikaci potenciálních minimálních reziduí).

1.2.2 Ozařované objemy

Praktické provádění radioterapie vyžaduje určení tří typů objemů ozařované tkáně: GTV, CTV, PTV¹⁾:

- **GTV (*gross tumor volume*)** = objem nádoru, který je určen diagnostickými metodami a klinickým vyšetřením (tzn. objem, který můžeme vizuálně nebo jinak prokázat).
- **CTV (*clinical target volume*)** = objem tkáně nádorové a současně tkáně potenciálně postižené nebo v určeném riziku postižení. Například nádor a oblast potenciálního šíření *per continuitatem*, nejčastěji objem nádoru a lymfatické oblasti v riziku postižení (např. první spádová etáž). CTV je určen biologickými vlastnostmi nádorového onemocnění, stanovuje se podle klinických zkušeností a poznatých rizik. Obvykle je dán léčebným protokolem. Například u nádorů ORL oblasti uvádíme pravidla pro určování CTV, respektive uzlinové oblasti indikované k ozáření v tabelárním přehledu. Určení a znalost CTV je základní medicínská dovednost radioterapeuta.
- **PTV (*planning target volume*)** = objem tkáně, který je vhodné užítou technickou metodikou ozařovat, aby bylo dosaženo ozáření celého CTV předepsanou dávkou. PTV je určen technickými vlastnostmi a možnostmi aplikace záření v daných biologických podmínkách (možnost fixace pacienta, odhadování pohybu orgánů při aplikaci záření, sledování pohybu orgánů, změny konfigurace orgánů v průběhu léčby, možnost tvarování svazků záření, homogenita intenzity záření v rámci svazků apod.). Geometrické rozdíly mezi PTV a CTV jsou dány konvencí a technickými možnostmi pracoviště.

Pro orientaci při léčbě nemocného je z klinického náhledu evidentně nejdůležitější objem CTV. Proto je v textu vždy uváděn pouze CTV (resp. co má být ozářeno). U některých onemocnění se určuje několik různých CTV a ozařují se do rozdílných dávek (např. nádor s lemem a postižené uzliny do vyšší dávky, spádové nepostižené uzlinové oblasti do nižší dávky). Pak CTV indexujeme (CTV-1 až CTV-n) a popisujeme separátně.

1.2.3 Frakcionace dávek záření

Vzhledem k potřebě dosáhnout určité selektivity v odpovědi na ozařování mezi nádorovými a zasaženými nenádorovými tkáněmi je nutné aplikovat předepsanou dávku frakcionovaně. Tato radiobiologická problematika je složitá a výrazně nad rámec této publikace. Navíc biologické efekty záření závisí na více proměnných, které nejsou vzájemně nezávislé, přinejmenším na třech: celkové aplikované dávce, dávce v jedné frakci a celkové době, během níž je aplikována celková dávka.

Pro orientaci, jak probíhá terapie zářením, proto v textu vždy uvádíme standardní formát specifikace dávek záření: **celková dávka/počet frakcí/počet frakcí v jednom týdnu**. Týden je považován za 5denní, ozařování o víkendu (a o svátcích) se neuvažuje. Nejčastější užitá frakcionace činí 2 Gy/den.

1.2.4 Techniky aplikace záření

Teleradioterapie (ozařování ze zevního zdroje)

V současné době je v Česku standardně dostupná ozařovací technika poskytující **elektromagnetické záření** o energiích v rozsahu řádově jednotek a desítek MeV (záření gama). Jejím využitím lze dosahovat vhodné distribuce dávek záření a určité relevantní toxicity (přirozeně zdaleka ne ideální), jež u některých onemocnění připustí aplikaci kurativních dávek. Záření těchto energií se produkuje jako brzdné využitím svazku urychlených elektronů, jež vycházejí z lineárního urychlovače. V současné spíše hovorové nomenklatuře název „lineární urychlovač“ přísluší celému aplikačnímu přístroji, byť vlastní lineární urychlovač představuje pouze jeho část. Samotné elektronové záření (záření beta), generované v lineárním urychlovači, se využívá jen sporadicky, ve vybraných indikacích.

Izotopové zdroje záření (^{60}Co) jsou vyhrazeny pro paliativní indikace. Poskytují elektromagnetické záření o nízkých energiích (1,2 MeV), u něhož nelze dosáhnout vhodné distribuce dávek a zvyšují se rizika nežádoucích efektů.

Metodika určování geometrického rozmístění svazků záření a jejich konfigurace – plánovací systém – vychází z procesu určování ozařovaných objemů ve třírozměrném systému na podkladě rekonstruovaného zobrazení HR CT. Konfigurace svazků maximálně přesně pokrývá různě složitý geometrický tvar PTV, a proto se označuje **3D-CRT** (3D conformal radiotherapy = 3D konformní radioterapie). Tuto zkratku užíváme v dalším textu.

Přesnější pokrytí PTV, respektive nepokrytí přiléhajících nenádorových tkání umožňuje další třírozměrná technika – **IMRT** (*intensity modulated radiation therapy*) specifická proměnnou, nehomogenní intenzitou záření v průmětu jednotlivého svazku. Intenzita se mění podle potřeb geometrického tvaru PTV. Přirozeně IMRT vyžaduje plánovací systém s výkonnou výpočetní technikou a proměnnou kolimaci svazku v průběhu aplikace záření řízenou výpočetní technikou. Počet užitých svazků záření je obvykle vyšší než u 3D-CRT. Sekundárně lze při IMRT mírně zvyšovat celkové dávky do PTV a dosahovat větší terapeutické šíře. Techniky IMRT jsou v ČR dostupné na pracovištích typu KOC (komplexní onkologická centra) a jsou standardní přinejmenším v léčbě nádorů prostaty a ORL oblasti. Proto je uvádíme v popisu ozařovacích metod u příslušných diagnóz.

Brachyradioterapie (ozařování z vnitřně zavedeného zdroje)

Problematika brachyradioterapie je speciální oblastí, a proto u několika málo diagnóz, kde se jí využívá, uvádíme pouze dávkování a specifickou aplikační techniku.

1.2.5 Orgány v riziku

Ozáření některých nenádorových tkání mimo CTV je bohužel v intencích současných technik ozařování nevyhnutelné. Proto je při určování CTV i PTV a zejména při vyhodnocování připravených technik ozáření nutné predikovat, do jaké míry budou poškozeny nenádorové tkáně a jaké budou klinické důsledky tohoto poškození.

Navíc některé (spíše parenchymové) orgány mají funkční rezervu (např. játra) a částečné poškození nemá funkční důsledky a nezáleží na lokalizaci poškození – jedná se o tzv. **paralelní orgány**. Naproti tomu u některých orgánů (typicky míchy, dále spíše u dutých) má i poškození minimálního lokusu zásadní význam pro funkci celého orgánu – jde o tzv. **sériové orgány**. Pro predikci nežádoucích efektů záření má proto u paralelních orgánů význam integrální rozložení dávek, u sériových orgánů topografické rozložení dávek. Pro hodnocení obou rozložení má radioterapeut účinné nástroje (*dose volume histograms* /DVH/ a izodózní plány) a predikce toxicity patří mezi jeho zásadní medicínské dovednosti.

Pro orientaci uvádíme v popisu radioterapie u jednotlivých diagnóz pouze, které orgány jsou v riziku. Výše integrálních dávek a maximálních lokálních dávek, tzv. *dose constraints*, jsou dostupné v literatuře²⁾.

1.2.6 Nežádoucí efekty záření

Problematika nežádoucích efektů záření je složitá a mimo rozsah této publikace. Proto specifické nežádoucí účinky u jednotlivých diagnóz neuvádíme, byť jejich riziko často představuje limit. Pro základní orientaci na závěr tohoto úvodu přikládáme 10 zásad, jež poskytují minimální přehled v patofyziologii a klinice.

- Nežádoucí efekty záření jsou časné (akutní) a pozdní. Odlišení vychází z doby nástupu po ozařování a z patofyziologie.
- Riziko obojích nežádoucích efektů je závislé na celkové dávce, frakcionaci a době ozařování.
- Časné efekty vznikají na základě iniciální cytokinové odpovědi a buněčné deplece jako přímého efektu záření. Proto nastávají již během ozařování.
- Časné efekty se manifestují hlavně na rychle rostoucích tkáních jako *epidermis*, sliznice, exokrinní žlázy apod.
- Pozdní efekty vznikají na základě složité patofyziologie, v níž dominují pozdní manifestace přímého poškození pomalu rostoucích buněk zářením, cytokinová odpověď s finální stimulací fibrocytů a poškození endotelu s následnou hypoxií.
- Pozdní efekty se vyvíjejí v intervalu několika měsíců od skončeného ozařování.
- Pozdní efekty mohou vést ke ztrátě funkce parenchymových i dutých orgánů na základě hypoxie, fibrózy, ztráty elasticity a retrakce.
- Pozdní efekty jsou převážně ireverzibilní.
- Nežádoucím efektům záření lze předcházet, jen obtížně je však lze kompenzovat nebo léčit.
- Nežádoucím efektům záření lze předcházet aplikací technik, jež minimalizují ozáření nenádorové tkáně, dodržováním limitních dávek v různých nenádorových tkáních a využitím efektů frakcionace.

1.2.7 Kombinace s chemoterapií

Chemoradioterapie (radiochemoterapie, chemoradiace apod.), respektive potenciace efektu záření chemoterapií je v současné době zcela standardní metodou a pronikla do kurativního přístupu u většiny primárních solidních nádorů. Pod nomenklaturu chemoradioterapie spadá simultánní aplikace chemoterapie a ozařování. Uplatňuje se dokonce i potenciace biologickou léčbou, byť termín „*bio-radioterapie*“ se zatím používá jen sporadicky. **Přesné mechanismy efektu ani ideální timing vazby chemoterapie a ozařování nejsou**

stanoveny, i přes masivní standardní uplatnění. V tomto prostředí neplatí ani mýtus nahraditelnosti dávek záření chemoterapií, respektive že synchronní chemoterapie snižuje maximální účinnou dávku (již jen proto, že prostý aditivní efekt stále ještě nebyl vyloučen).

U jednotlivých přehledů ozařování uvádíme, zda je standardní chemoradioterapie vyvinuta a jakými preparáty. Ostatní detaily jsou obvykle uvedeny v předchozím textu rozebírajícím terapii.

Z obecného hlediska chemoradioterapie vždy přináší zvýšení rizik toxicity. Proto je vyhrazena pro kurativní indikace, paliativní chemoradioterapie smysl nemá. Vyšší rizika toxicity se musí zohledňovat již při hodnocení ozařovacího plánu a rozložení dávek. Dále je nutné uvážit synergii záření a chemoterapie a z toho vyplývající další dosud nepoznaná rizika toxicity obou modalit (typická imunosuprese při radioterapii potencovaná chemoterapií s následným atypickým průběhem infekce, radiační enteritida při ozařování pánve potencovaná enteritidou při aplikaci fluoropyrimidinů apod.). Zásadním aspektem je i vliv frakcionace a dalších významných proměnných ozařovacího režimu na biologický efekt záření, které je neopakovatelné. Efekt záření se vždy snižuje přerušením režimu. Proto je vhodné při projevu toxicity přednostně přerušovat chemoterapii a podle možností udržet režim ozařování.

V době masivního využití chemoradioterapie se proto vyžaduje znalost zákonitostí chemoterapie od radioterapeuta a znalost nežádoucích efektů záření od klinického onkologa.

Literatura:

1. Šlampa P a kol.: Radiační onkologie v praxi (3. vydání). Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ Brno, 2011.
2. Perez CA, Brady LW, Halperin EC (eds.): Perez and Brady's Principles of Radiation Oncology. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

AMEDIS

Bobkova 786, 787, 198 00 Praha 9

Tel.: 281 918 191

Fax: 281 917 500

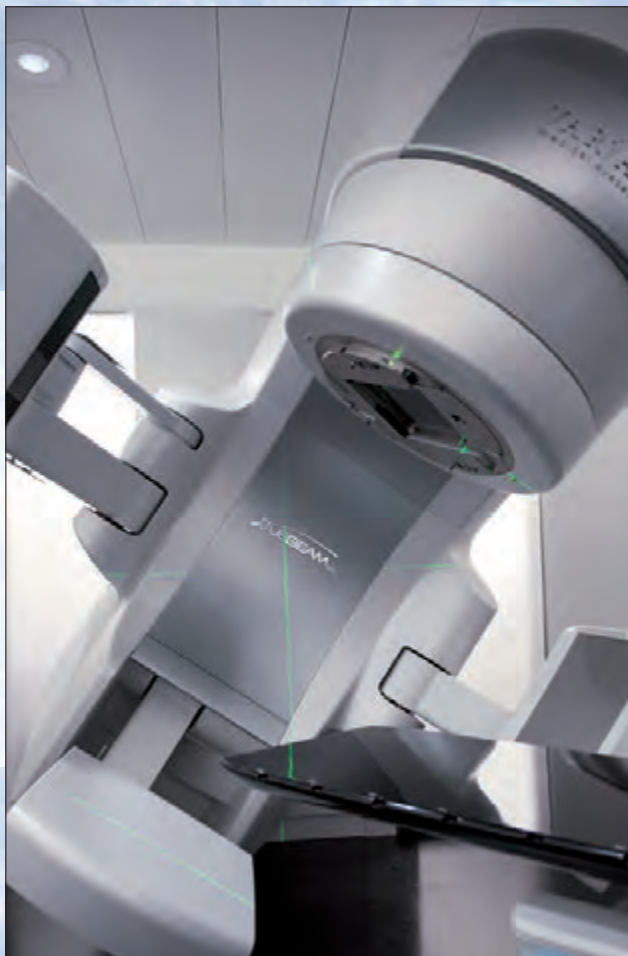
e-mail: sales@amedis.cz

www.amedis.cz

hlavní zástupce firmy Varian Medical Systems v České republice pro oblast optické techniky v oboru radioterapie a dalších světových výrobců zařízení podporu radioterapie.

TrueBeam

TrueBeam je nejnovějším výsledkem vývojové laboratoře firmy Varian Medical a nejvyšším stupněm v produktové řadě lineárních urychlovačů firmy Varian. Vývoj byl založen na zcela nové sofistikované architektuře a myšlence vytvořit systém s plnou integrací a automatizací procesů plánování a ozařování, který by současně poskytl dokonalé řízení pro moderní lineární urychlovače.



TrueBeam – řešení bez kompromisů pro



**AstraZeneca je mezinárodní inovativní
biofarmaceutická společnost s vlastním
výzkumným programem.**

ším cílem je zlepšovat kvalitu
zdravotní péče, a to prostřednictvím
nových léčiv, které nejenže
pomáhají pacientům, ale navíc
přivádějí hodnotu pro celou
zdravotní péči.

Zabýváme se výzkumem, vývojem,
výrobou a prodejem léků na předpis
pro šest významných oblastí
zdravotní péče, do nichž
spadají i některá z celosvětově
nejzávažnějších onemocnění:

www.astrazeneca.cz
www.astrazeneca.com

2

Léčebné postupy u vybraných diagnóz

2.1 Karcinomy hlavy a krku (C00–14) a karcinom hrtanu (C32)

Pavel Vítek, Jan Novotný

2.1.1 Základní charakteristika a výskyt onemocnění

Nádory oblasti hlavy a krku celkově tvoří přibližně 1,8 % všech maligních nádorů¹⁾. Muži onemocní 2–8× častěji než ženy²⁾. U karcinomu nazofaryngu jsou popisovány velké geografické rozdíly v incidenci – jako jedno z možných vysvětlení se uvádí rozdílná prevalence infekce EBV v různých regionech²⁾.

TNM Klasifikace

TNM systém představuje základní a jedinou možnost klinické klasifikace nádorů ORL oblasti pro potřeby terapeutické rozvahy. Je vyvinut separátně pro jednotlivé anatomické oblasti.

Tab. 1 TNM klasifikace – karcinom rtu a dutiny ústní

T – Primární nádor	
TX	Primární nádor nelze hodnotit.
T0	Bez známek primárního nádoru.
Tis	Karcinom <i>in situ</i> .
T1	Nádor do 2 cm v největším rozměru.
T2	Nádor větší než 2 cm, ne však více než 4 cm v největším rozměru.
T3	Nádor větší než 4 cm v největším rozměru.
T4a	<i>Ret</i> : Nádor invaduje skrz <i>kortikalis</i> kosti, do dolního alveolárního nervu, spodiny dutiny ústní nebo kůže (brady či nosu).
	<i>Dutina ústní</i> : Nádor invaduje skrz <i>kortikalis</i> kosti, do hlubokých/extraglosálních svalů jazyka (<i>m. genioglossus, hyoglossus, palatoglossus a styloglossus</i>), do čelistní dutiny nebo kůže tváře.
T4b	<i>Ret a dutina ústní</i> : Nádor přestupuje do <i>fossa infratemporalis</i> (prostoru žvýkacích svalů), pterygoidního výběžku kosti klínové či baze lebni nebo obrůstá <i>a. carotis interna</i> .
N – Regionální mizní uzliny	
NX	Regionální mizní uzliny nelze hodnotit.
N0	V regionálních mizních uzlinách nejsou metastázy.
N1	Metastáza v jediné stejnostranné mizní uzlině, do 3 cm v největším rozměru.
N2	Metastáza(y) podle následujícího popisu: – v jediné stejnostranné mizní uzlině větší než 3 cm, ne však více než 6 cm v největším rozměru, – ve více stejnostranných mizních uzlinách, žádná není větší než 6 cm v největším rozměru, – v oboustranných či druhostranných mizních uzlinách, žádná není větší než 6 cm v největším rozměru.
– N2a	
– N2b	
– N2c	
N3	Metastáza(y) v mizní uzlině větší než 6 cm v největším rozměru.
M – Vzdálené metastázy	
MX	Vzdálené metastázy nelze hodnotit.
M0	Nejsou vzdálené metastázy.
M1	Vzdálené metastázy.
Rozdělení do stadií	
0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0

III	T3 N0 M0 T1–3 N1 M0
IVA	T4a N0–1 M0 T1–4a N2 M0
IVB	jakékoli T N3 M0 T4b jakékoli N M0
IVC	jakékoli T jakékoli N M1

Pozn.: Samotná povrchová eroze kosti/lůžka zubního primárním nádorem dásně nestačí ke klasifikaci nádoru jako T4. Mízní uzliny ve střední čáře se považují za stejnostranné uzliny.

Tab. 2 TNM klasifikace – karcinom hltanu

T – Primární nádor	
Společné kategorie pro všechny lokalizace hltanu	
TX	Primární nádor nelze hodnotit.
T0	Bez známek primárního nádoru.
Tis	Karcinom <i>in situ</i> .
Orofarynx	
T1	Nádor do 2 cm v největším rozměru.
T2	Nádor větší než 2 cm, ne však více než 4 cm v největším rozměru.
T3	Nádor větší než 4 cm v největším rozměru nebo rozšíření na lingvální plochu <i>epiglottis</i> .
T4a	Nádor porušuje kteroukoli z následujících struktur: hrtan, hluboké svaly jazyka (<i>m. genioglossus, hyoglossus, palatoglossus a styloglossus</i>), <i>m. pterygoideus medialis</i> , tvrdé patro a dolní čelist*).
T4b	Nádor porušuje některou ze následujících struktur: <i>m. pterygoideus lateralis</i> , pterygoidní výběžek, laterální část nazofaryngu, bazi lební; nebo obrůstá <i>a. carotis</i> .
Nazofarynx	
T1	Nádor je omezen na nazofarynx, nebo se šíří do orofaryngu a/nebo dutiny nosní.
T2	Nádor s parafaryngeálním šířením**).
T3	Nádor porušuje kostní struktury baze lební a/nebo paranazálních dutin.
T4	Nádor s šířením intrakraniálně a/nebo s postižením hlavových nervů, hypofaryngu, očnénice či s rozšířením do <i>fossa infratemporalis</i> .
Hypofarynx	
T1	Nádor je omezen na jednu sublokalizaci hypofaryngu a/nebo měří do 2 cm v největším rozměru.
T2	Nádor postihuje více než jednu sublokalizaci hypofaryngu či sousední lokalizaci, nebo měří více než 2 cm, ne však více než 4 cm v největším rozměru, bez fixace hemilaryngu.

T3	Nádor více než 4 cm v největším rozměru, nebo s fixací hemilaryngu a s rozšířením do jícnu.
T4a	Nádor postihuje některou z následujících struktur: chrupavku štítnou/prstencovou, jazyku, štítnou žlázu, jícen, centrální kompartment měkkých tkání***).
T4b	Nádor postihuje prevertebrální fascii, obrůstá <i>a. carotis</i> nebo postihuje struktury mediastína.

Pozn.:

*) Šíření primárních nádorů kořene jazyka a valem sliznicí na lingvální povrch epiglottis nepředstavuje invazi do hrtanu.

**) Jako parafaryngeální šíření se označuje infiltrace nádoru posterolaterálně mimo faryngobazilární fascii.

***) Centrální část měkkých tkání zahrnuje prelaryngeální páskové svaly a podkožní tuk.

N – Regionální mizní uzliny

Orofarynx a hypofarynx

NX	Regionální mizní uzliny nelze hodnotit.
N0	V regionálních mizních uzlinách nejsou metastázy.
N1	Metastáza v jediné stejnostranné mizní uzlině, do 3 cm v největším rozměru.
N2 – N2a – N2b – N2c	Metastáza(y) podle následujícího popisu: – v jediné stejnostranné mizní uzlině větší než 3 cm, ne však více než 6 cm v největším rozměru, – ve více stejnostranných mizních uzlinách, žádná není větší než 6 cm v největším rozměru, – v oboustranných nebo druhostranných mizních uzlinách, žádná není větší než 6 cm v největším rozměru.
N3	Metastáza(y) v mizní uzlině větší než 6 cm v největším rozměru.

Nazofarynx

NX	Regionální mizní uzliny nelze hodnotit.
N0	V regionálních mizních uzlinách nejsou metastázy.
N1	Jednostranné metastázy v mizní uzlině (mizních uzlinách) krční(ch) a/nebo jednostranné či oboustranné metastázy v retrofaryngeálních mizních uzlinách, 6 cm nebo méně v největším rozměru, nad <i>fossa supraclavicularis</i> .
N2	Oboustranné metastázy v mizní uzlině (mizních uzlinách) krční(ch), 6 cm nebo méně v největším rozměru, nad <i>fossa supraclavicularis</i> .
N3 – N3a – N3b	Metastázy v mizní uzlině (mizních uzlinách) krční(ch) o rozměru větším než 6 cm, nebo ve <i>fossa supraclavicularis</i> : – o rozměru větším než 6 cm, – rozšíření do <i>fossa supraclavicularis</i> .

Pozn.: Mizní uzliny ve střední čáře se považují za uzliny stejnostranné.

M – Vzdálené metastázy

MX	Vzdálené metastázy nelze hodnotit.
M0	Nejsou vzdálené metastázy.
M1	Vzdálené metastázy.

Rozdělení do stadií	
Orofarynx a hypofarynx	
0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T1–3 N1 M0 T3 N0 M0
IVA	T1–3 N2 M0 T4a N0–2 M0
IVB	T4b jakékoli N M0 jakékoli T N3 M0
IVC	jakékoli T jakékoli N M1
Nazofarynx	
0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
II	T1 N1 M0 T2 N0–1 M0
III	T1–2 N2 M0 T3 N0–2 M0
IVA	T4 N0–2 M0
IVB	jakékoli T N3 M0
IVC	jakékoli T jakékoli N M1

Tab. 3 TNM klasifikace – karcinom hrtanu

T – Primární nádor	
Společné kategorie pro všechny lokalizace nádorů hrtanu	
TX	Primární nádor nelze hodnotit.
T0	Bez známek primárního nádoru.
Tis	Karcinom <i>in situ</i> .
Supraglottis	
T1	Nádor je omezen na jednu sublokalizaci <i>supraglottis</i> s normální pohyblivostí hlasivek.
T2	Nádor postihuje sliznici více než jedné přilehlé sublokalizace <i>supraglottis</i> nebo <i>glottis</i> či oblast mimo <i>supraglottis</i> (např. sliznici kořene jazyka, valemuly, mediální stěnu pyriformního sinu) bez fixace laryngu.
T3	Nádor je omezen na larynx, s fixací hlasivky, a/nebo postihuje kteroukoli z následujících struktur: postkrikoidní oblast, preepiglotickou tkáň, paraglottický prostor a/nebo vnitřní povrchovou vrstvu chrupavky štítné.

T4a	Nádor prorůstá chrupavkou štítnou a/nebo postihuje tkáň mimo larynx, např. tracheu, měkké tkáň krku včetně hlubokých/extraglosálních svalů jazyka (<i>m. genioglossus, hyoglossus, palatoglossus a styloglossus</i>), páskové svaly, štítnou žlázu, jícen.
T4b	Nádor postihuje prevertebrální prostor, struktury mediastina nebo obrůstá <i>a. carotis</i> .
Glottis	
T1 – T1a – T1b	Nádor je omezen na hlasivky (může postihovat přední nebo zadní komisuru) s jejich normální pohyblivostí: – omezen na jednu hlasivku, – postihuje obě hlasivky.
T2	Nádor se šíří na supraglottis a/nebo subglottis a/nebo je narušena pohyblivost hlasových vazů.
T3	Nádor je omezen na larynx, s fixací hlasivky, a/nebo postihuje paraglotický prostor a/nebo vnitřní povrchovou vrstvu štítné chrupavky.
T4a	Nádor prorůstá vnější povrchovou vrstvou štítné chrupavky a/nebo postihuje tkáň mimo larynx, např. tracheu, měkké tkáň krku včetně hlubokých/extraglosálních svalů jazyka (<i>m. genioglossus, hyoglossus, palatoglossus a styloglossus</i>), páskové svaly, štítnou žlázu, jícen.
T4b	Nádor postihuje prevertebrální prostor, struktury mediastina nebo obrůstá <i>a. carotis</i> .
Subglottis	
T1	Nádor je omezen na <i>subglottis</i> .
T2	Nádor se šíří na hlasivku(y) s normální nebo narušenou pohyblivostí.
T3	Nádor omezen na larynx s fixací hlasivek.
T4a	Nádor porušuje prstencovou nebo štítnou chrupavku a/nebo postihuje tkáň mimo larynx, např. tracheu, měkké tkáň krku včetně hlubokých/extraglosálních svalů jazyka (<i>m. genioglossus, hyoglossus, palatoglossus a styloglossus</i>), páskové svaly, štítnou žlázu, jícen.
T4b	Nádor postihuje prevertebrální prostor, struktury mediastina nebo obrůstá <i>a. carotis</i> .
N – Regionální mizní uzliny	
NX	Regionální mizní uzliny nelze hodnotit.
N0	V regionálních mizních uzlinách nejsou metastázy.
N1	Metastáza v jediné stejnostranné mizní uzlině, do 3 cm v největším rozměru.
N2 – N2a – N2b – N2c	Metastázy podle následujícího popisu: – v jediné stejnostranné mizní uzlině větší než 3 cm, ne však více než 6 cm v největším rozměru, – ve více stejnostranných mizních uzlinách, žádná není větší než 6 cm v největším rozměru, – v oboustranných či druhostranných mizních uzlinách, žádná není větší než 6 cm v největším rozměru.

N3	Metastáza (metastázy) v mízní uzlině či uzlinách větší než 6 cm v největším rozměru.
Pozn.: Mízní uzliny ve střední čáře se považují za uzliny stejnostranné.	
M – Vzdálené metastázy	
MX	Vzdálené metastázy nelze hodnotit.
M0	Nejsou vzdálené metastázy.
M1	Vzdálené metastázy.
Rozdělení do stadií	
0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T1–2 N1 M0 T3 N0–1 M0
IVA	T1–3 N2 M0 T4a N0–1 M0
IVB	T4b jakékoli N M0 jakékoli T N3 M0
IVC	jakékoli T jakékoli N M1

Tab. 4 TNM klasifikace – karcinom dutiny nosní a paranazálních dutin

T – Primární nádor	
<i>Společné kategorie pro všechny níže uvedené lokalizace nádorů ORL oblasti</i>	
TX	Primární nádor nelze hodnotit.
T0	Bez známek primárního nádoru.
Tis	Karcinom <i>in situ</i> .
<i>Dutina čelistní</i>	
T1	Nádor je omezen na sliznici bez eroze či destrukce kosti.
T2	Nádor způsobující erozi či destrukci kosti, včetně šíření do tvrdého patra a/nebo středního nosního průduchu, mimo šíření do zadní stěny čelistní dutiny a pterygoidních výběžků kosti klínové.
T3	Nádor porušuje kteroukoli z následujících struktur: kost zadní stěny dutiny čelistní, podkožní tkáň, spodina nebo mediální stěna orbity, <i>fossa pterygoidea</i> , <i>sinus ethmoidalis</i> .

T4a	Nádor porušuje kteroukoli z následujících struktur: přední obsah očnice, kůže tváře, pterygoidní výběžky, <i>fossa infratemporalis</i> , <i>lamina cribrosa</i> , <i>sinus sphenoidalis</i> nebo <i>sinus frontalis</i> .
T4b	Nádor porušuje kteroukoli z následujících struktur: hrot očnice, <i>dura mater</i> , mozek, střední jáma lební, hlavové nervy – jiné než druhá větev trigeminu (<i>n. maxillaris</i>), nazofarynx, <i>clivus</i> .
Dutina nosní a dutiny čichové	
T1	Nádor je omezen na jednu sublokalizaci dutiny nosní nebo dutin čichových, s nebo bez porušení kosti.
T2	Nádor postihuje v jedné lokalizaci dvě sublokalizace nebo se rozšiřuje do přiléhající lokalizace v rámci nazoetmoidální oblasti, s nebo bez porušení kosti.
T3	Nádor se šíří do mediální stěny nebo spodiny očnice, do dutiny čelistní, patra či <i>lamina cribrosa</i> .
T4a	Nádor porušuje kteroukoli z následujících struktur: přední obsah očnice, kůže nosu nebo tváře, šíří se minimálně do přední jámy lební, pterygoidních výběžků kosti klínové, <i>sinus sphenoidalis</i> nebo <i>sinus frontalis</i> .
T4b	Nádor porušuje kteroukoli z následujících struktur: vrchol očnice, <i>dura mater</i> , mozek, střední jáma lební, hlavové nervy – jiné než druhá větev <i>n. trigeminus</i> (<i>n. maxillaris</i>), nazofarynx, <i>clivus</i> .
N – Regionální mízní uzliny	
NX	Regionální mízní uzliny nelze hodnotit.
N0	V regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy.
N1	Metastáza v jediné stejnostranné mízní uzlině, do 3 cm v největším rozměru.
N2	Metastázy podle následujícího popisu:
– N2a	– metastáza v jediné stejnostranné mízní uzlině větší než 3 cm, ne však více než 6 cm v největším rozměru,
– N2b	– metastázy ve více stejnostranných mízních uzlinách, žádná není větší než 6 cm v největším rozměru,
– N2c	– metastázy v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách, žádná není větší než 6 cm v největším rozměru.
N3	Metastáza(y) v mízní uzlině větší než 6 cm v největším rozměru.
Pozn.: Mízní uzliny ve střední čáře se považují za uzliny stejnostranné.	
M – Vzdálené metastázy	
MX	Vzdálené metastázy nelze hodnotit.
M0	Nejsou vzdálené metastázy.
M1	Vzdálené metastázy.
Rozdělení do stadií	
0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0

II	T2 N0 M0
III	T3 N0 M0 T1–3 N1 M0
IVA	T1–3 N2 M0 T4a N0–2 M0
IVB	jakékoli T N3 M0 T4b jakékoli N M0
IVC	jakékoli T jakékoli N M1

2.1.2 Rizikové faktory

Jednoznačnými dosud identifikovanými rizikovými faktory pro nádorová onemocnění této oblasti jsou kouření a alkoholismus^{3, 4)}. Infekce HPV (*human papillomavirus*) je rizikovým faktorem pro vznik spinocelulárního karcinomu v oblasti orofaryngu, zejména tonzil a kořene jazyka. Riziko nejvíce souvisí s infekcí HPV typu 16⁵⁾. Zatím nelze odhadovat, jak bude incidence nádorů oblasti orofaryngu ovlivněna vakcinací proti HPV. U karcinomu nazofaryngu přistupuje k těmto faktorům ještě infekce EBV a vyšší riziko onemocnění u osob s HLA antigeny A2 a B-SIN2⁶⁾.

2.1.3 Prognostické faktory

Základními prognostickými faktory jsou: rozsah onemocnění, pohlaví (lepší přežívání je popisováno u žen), věk a výkonnostní stav nemocného⁷⁾. Lokalizace nádoru na rtu je prognosticky příznivější než lokalizace na patře a v hypofaryngu⁸⁾.

Z molekulárních prognostických faktorů byl zjištěn negativní vliv vysoké exprese EGFR na čas do vzniku relapsu a na celkové přežívání nemocných⁹⁾. Významným prognostickým faktorem je i samotná infekce HPV. Nemocní s nádory vznikajícími na základě HPV mají signifikantně lepší, respektive delší parametry přežívání. Jsou dokonce vedeny úvahy o alternativním léčebném přístupu u HPV-pozitivních nádorů, varianty ale zatím vyvinuté nejsou.

Další prognostické faktory vycházejí z mikroskopického obrazu onemocnění a způsobu invaze, uplatňují se ve volbě terapie. Patří k nim perineurální progrese, lymfangioinvaze, invaze do pouzdra uzliny, šíření do perineálních tkání ad. Jako prognostický faktor lze využít i způsob šíření nádorů v uzlinových oblastech. Negativní vliv

má postižení dalších etází, například uzlinových skupin 4 a 5 u nádorů dutiny ústní a orofaryngu.

2.1.4 Klinické příznaky

Nádory hlavy a krku obvykle počínají jako povrchové léze charakteru ulcerace nevyvolávající další příznaky, a proto v iniciálním stadiu často unikají diagnóze, zvláště v oblastech nedostupných běžné aspekci (nazofarynx, vedlejší dutiny, hypofarynx). V iniciálním stadiu jsou bezpříznakové i nádory vznikající z epitelu vývodů drobných slinných žlázek a rostou neviditelně pod úrovní sliznice. Lokální progresie nádoru se projeví běžným příznakem – rezistencí. Kost a chrupavka v iniciálním stadiu představují bariéru lokální progresie, ale nádory mají tendenci k perineurální progresi (centripetální i centrifugální). Pak se vyvíjejí rozmanité neurologické příznaky na podkladě invaze do nervu, méně často na podkladě útlaku. Patří k nim zejména výpadky (například paréza n. VII) a bolestivý syndrom. Specifický časný příznak souvisí s nádory glotické oblasti, kde se v iniciálním stadiu postižení rozvíjí chrapot.

Dominantní šíření nádorů hlavy a krku lymfatickou cestou je podkladem běžného nálezu tumorózní rezistence v uzlinové oblasti jako primárního příznaku. První zjištěná rezistence je obvykle ipsilaterální, kromě nazofaryngu a centrálních oblastí, blízko střední čáry (zejména orofaryngu, kořene jazyka), kde prvním příznakem může být i rezistence kontralaterální. Masa je nebolestivá, dokud nezpůsobí útlak jiných struktur nebo neinvaduje do nervových struktur.

Další příznaky jsou pozdní a souvisejí s pokročilým onemocněním. Patří k nim odynofagie, dysfagie, kašel, obstrukce nosní dutiny a epifaryngu, trismus, hypersekrece hlenů a řada variant bolestivého syndromu podle primární lokalizace postižení. Příznakem lokálně velmi pokročilého postižení jsou různé varianty krvácení a *foetor ex ore*. K pozdní primodiagnóze nádorů oblasti hlavy a krku, jež není vzácná, přispívá i opožděné vyhledání lékaře.

2.1.5 Diagnostický postup

Diagnostický postup u nádorů ORL oblasti směřuje k přesnému stanovení TNM stagingu a zajištění podkladů pro multidisciplinární rozvahu terapie. Základem jsou endoskopická vyšetření vedená laryngologem, tzn. endoskopie celé oblasti faryngu, laryngu a dutiny nosní (panendoskopie) včetně biopsie. Biopsie je obligatorní. Provádí se

v celkové anestezii. U nádorů v přehledných oblastech (orofarynx) lze vést endoskopii s biopsií v lokální anestezii. Základním minimem je CT vyšetření krční oblasti, bez něž nelze určit strategii léčby. Magnetická rezonance je doplňkové vyšetření při nejasném obrazu na CT, zvláště při hodnocení operability.

Nemocní s postižením uzlin ve stadiu N3 nebo s nádorovou adenopatií pod horním okrajem štítné chrupavky mají 20–30% riziko vzdálených metastáz, a proto je indikováno nejméně CT vyšetření hrudníku, případně celotělová PET¹⁰⁾.

Kontroverzní je indikace „trojité endoskopie“, tzn. laryngofaryngoskopie, ezofagoskopie a bronchoskopie, která vychází z rizika duplicitních synchronních nádorů v oblasti bronchů a ezofagu. Při známé lokalizaci primárního nádoru se neprokázal její přínos. Je indikována při zachytu lymfadenopatie bez lokalizace origa.

2.1.6 Léčebné postupy

Nádory hlavy a krku tvoří nehomogenní skupinu, proto se zde v různé míře uplatňují jednotlivé léčebné modalitty. Rozhodování o léčebném postupu bude vždy multidisciplinární. 30–40 % nemocných v iniciačních stádiích onemocnění bude léčeno jednou modalitou – chirurgicky, nebo radioterapií. Obě modalitty jsou stejně účinné. Ostatních cca 60 % nemocných bude léčeno různými kombinacemi modalit – chirurgického výkonu, radioterapie a chemoterapie. Samostatná chemoterapie je prostředkem paliativní terapie pokročilých onemocnění.

Nádory oblasti rtu

Nádory oblasti rtu mají v časných stádiích (T1–2) malé riziko uzlinových metastáz (do 10 %), menší je u nádorů dolního rtu. Riziko vzdálených metastáz je také nízké, v časných stádiích minimální, u pokročilých stádií pak 10–15%.

Terapie první volby je chirurgická, limit je dán možnostmi dosažení dostatečného kosmetického efektu. Pokud jsou jakkoli zpochybněné, což je možné u stádií T3–4 nebo při rozsáhlém postižení uzlin (N3), je indikace k samostatné radioterapii, s potenciací chemoterapií¹¹⁾.

Nízké riziko uzlinových metastáz nevyžaduje u časných stádií uzlinovou disekci. U stádií T3–4 je indikace k ipsilaterální uzlinové disekci. Při mediální lokalizaci je nezbytná disekce oboustranná.

Pooperační radioterapie je indikována u stádií pT3–4, při postižení uzlin pN2–3, extrakapsulární progresi v uzlinách, perivaskulární nebo perineurální progresi.

Nádory dutiny ústní

Oblast dutiny ústní má oboustranné bohaté lymfatické zásobení, a proto je zde vysoké riziko primárního postižení uzlin. Riziko je závislé na lokalizaci v rámci dutiny, nejvyšší u nádorů přední části jazyka (50–60%). V terapii se uplatňuje chirurgická resekce a ozařování. Prostor pro resekci je u iniciálních stadií, tzn. T1–2 N0–1. Limity resekce jsou dány zachováním funkčnosti – polykání, žvýkání a artikulace. Radikální resekce je vždy doplněna ipsilaterální nebo bilaterální selektivní disekcí uzlin podle lokalizace nádorové léze. Pooperační ozařování přináší benefit vždy, pokud je v resekatu patrné extranodální šíření.

U pokročilých stadií T3–4 N2–3 je léčbou první volby samostatná radioterapie s potenciací chemoterapií.

Nádory orofaryngu

Oblast orofaryngu patří k nejvíce lymfaticky zásobeným. Proto má v době diagnózy až 75 % nemocných založené uzlinové metastázy. Riziko postižení vykazuje určité variace podle postižené oblasti orofaryngu. V terapii se uplatňuje primární resekce nebo samostatná radioterapie s potenciací chemoterapií. Variantou je i neoadjuvantní (indukční) chemoterapie, která je ale provázena řadou kontroverzí a jako standardní terapii ji zatím nelze uplatnit.

Primární resekce je indikována pouze u iniciálních stadií T1–2 N0–1. Resekce je vždy doplněna disekcí krčních uzlin, u nádorů uložených v blízkosti střední čáry a u nádorů kořene jazyka, měkkého patra a zadní stěny faryngu vždy oboustrannou. Kromě stadia T2 N1 je v iniciálních stadiích resekce léčbou první volby a samostatná chemoradioterapie není ekvivalentní. Pooperační, adjuvantní chemoradioterapie je indikována při nález extranodálního šíření.

U pokročilých stadií je indikace k primární samostatné radioterapii s potenciací chemoterapií.

Léčba nádorů orofaryngu je provázena dvěma kontroverzemi, a to otázkou úlohy testování na HPV při indikaci terapie a otázkou úlohy neoadjuvantní chemoterapie. HPV-pozitivita byla prokázána u cca 60 % nádorů oblasti orofaryngu. Pozitivita HPV typu 16 souvisí s lepší prognózou a zlepšenou odpovědí na standardní terapii. Rutinní testování na HPV se zatím neprovádí, byť imunohistochemická metodika určení markeru p16 v preparátu je vyvinuta, je reprezentativní, dostupná a finančně nenáročná. Naproti tomu ovšem nejsou vyvinuté terapeutické postupy závislé na (ne)přítomnosti infekce HPV a kromě protokolů klinických studií nemůže určení HPV ovlivnit standardní indikace léčby.

Úloha neoadjuvantní chemoterapie byla ověřována v řadě klinických studií a ještě v 90. letech byla neoadjuvantní chemoterapie standardním postupem, typicky u lokálně pokročilých stadií (T3-4 N0-1). Nicméně dokud byl užíván standardní režim CDDP + 5-FU, nikdy se nezdařilo prokázat benefit ve srovnání s chemoradioterapií v první době. Až zařazení taxanů přináší určitý přínos ve formě snižování rizika relapsu¹²⁾, ale nálezy ze studií zatím nejsou natolik jednoznačné, aby se staly podkladem pro zařazení neoadjuvantní chemoterapie formou trojkombinace (taxan, platinový derivát, 5-FU) do standardní terapie nádorů orofaryngu. Navíc v obecné rovině má neoadjuvantní chemoterapie přínos u nádorů, kde je cílem dosáhnout orgán zachovného postupu anebo zredukovat objem resekčního výkonu, případně redukovat ozařovaný objem. Ani jedno není otázkou nádorů orofaryngu.

Nádory hypofaryngu

Hypofarynx představuje z hlediska rizik a směrů šíření nádorového postižení nesourodou oblast, která se pro účely stagingu dělí na 3 dílčí oblasti: pyriformní recesy, laterální a dorzální stěny hypofaryngu a postkrikoidní area. Riziko uzlinových metastáz je vysoké, v době diagnózy jsou přítomné až u 60 % nemocných. Navíc u cca 60 % se v průběhu onemocnění vyvinou vzdálené metastázy.

Resekabilní nádory se z hlediska výkonu dělí do 2 skupin podle rozsahu radikálního výkonu, přesněji podle nutnosti doplnění výkonu laryngektomií. U iniciálních stadií T1-2 N0 lze resekovat příslušnou část faryngu bez laryngektomie. U stadií pokročilejších, s postiženými uzlinami (N+) nebo T2-3, je resekční výkon na laryngu doplněn laryngektomií. Zákonitě nastává otázka orgán zachovného, respektive larynx zachovného postupu. Vzniká tak prostor pro neoadjuvantní, respektive indukční chemoterapii následovanou radikálním ozářením. Randomizovaná studie EORTC¹³⁾ hodnotila přínos indukční chemoterapie CDDP + 5-FU následované radikálním ozářením vs. laryngofaryngektomie s pooperační radioterapií. V parametru přežívání nemocných nebyl patrný žádný rozdíl. S funkčním laryngem dlouhodobě přežívá 42 % neoperovaných nemocných. Riziko lokoregionální recidivy je stejné, riziko vzdálených metastáz se po indukční chemoterapii snižuje. Účinnost indukční chemoterapie se zvýšila po přidání taxanů, proto některé standardy zahrnují indukční chemoterapii TPF do standardní terapie. Reprodukovatelnost nálezů studie EORTC je omezena tím, že samostatná chemoradiace (respektive vynechání resekce) byla indikována pouze při dosažení kompletní regrese po indukční chemoterapii. Proto je poněkud

kontroverzní shoda ve standardní indikaci samostatné chemoradiace, a to pouze u nemocných, u nichž indukční chemoterapie dosáhne alespoň parciální regrese. V opačném případě se stále doporučuje resekční výkon, který je doplněn oboustrannou krční disekcí. Po resekci je indikována pooperační radioterapie při nedostatečné lokální radikalitě výkonu nebo u extrakapsulárního nodálního šíření.

Lokálně pokročilé inoperabilní nádory jsou bez ohledu na uzlinové postižení indikovány k samostatné chemoradioterapii s radikálním nebo paliativním záměrem.

Nádory nazofaryngu

Nádorové postižení nazofaryngu má několik specifík, která zásadně ovlivňují terapeutický přístup. Patří k nim: vysoká prognostická signifikance TNM stagingu, vysoké riziko vzdálených metastáz, vysoké riziko lokálního relapsu po ukončené terapii 1. linie, malé riziko recidiv ve spádových lymfatických oblastech po ukončené terapii 1. linie (10–19 %), minimální možnosti chirurgické léčby a prokázaný efekt adjuvantní chemoterapie navazující na iniciální chemoradioterapii.

Standardní terapií všech stadií onemocnění je radioterapie s potenciací chemoterapií – platinovými deriváty. Efekt potenciace ozáření chemoterapií je významný a zvýšil pravděpodobnost dosažení kompletní regrese z 54 na 78 %¹⁴⁾. Ve studii Intergroup Trial 0099 dokonce evidentní benefit přidané chemoterapie vedl k předčasnému ukončení studie. Další benefit byl prokázán po přidání adjuvantní chemoterapie režimem CDDP + FU¹⁵⁾.

Uzlinová disekce je indikována výjimečně, a to v málo pravděpodobných případech rezidua v regionálních uzlinách po dosažení kompletní regrese v primární lokalizaci.

Nádory laryngu

Z hlediska onkologických rizik představuje larynx nehomogenní oblast 3 lokalit – supraglotické, glotické a subglotické. Incidence nádorového postižení se dělí následovně: 30–35 % v supraglotické, 60–65 % v glotické a 5 % v subglotické oblasti. Supraglotická oblast má bohaté lymfatické zásobení relevantní orofaryngu, a proto riziko nodálních metastáz dosahuje 50 % a tyto metastázy jsou často bilaterální. Naproti tomu v glotické oblasti je lymfatické zásobení chudé a nodální metastázy jsou vzácné. Navíc většina nádorů glotické oblasti vzhledem k časně diagnóze nedosahuje pokročilých stadií. Lymfatická drenáž subglotické oblasti směřuje do mediastina a riziko nodálních metastáz nelze vzhledem k raritnímu výskytu dobře určit.

Specifikem terapie nádorů laryngu je zásadní funkční omezení po radikální chirurgické terapii, respektive totální, případně i parciální laryngektomii. Orgán zachovný postup představuje zásadní volbu v terapii.

V iniciálních stadiích nádorů glotické i supraglotické lokalizace byla prokázána identická účinnost samostatné radioterapie a resekčních výkonů (*stripping*, laserová disekce u *ca in situ*, parciální laryngektomie u stadií T1-2).

U lokálně pokročilých stadií nádorů *supraglottis* a *glottis* lze dosáhnout stejných výsledků totální laryngektomií nebo chemoradioterapií (s kombinací CDDP + 5-FU). Účinnost chemoradioterapie je podložena nálezy studie RTOG 91-11¹⁶⁾ a je základem pro orgán zachovný postup. Výsledky tříramenné studie (indukční chemoterapie následovaná radioterapií vs. chemoradioterapie vs. radioterapie) prokazují signifikantně lepší výsledky u chemoradioterapie – ve 2 letech 88 % zachování laryngu bez známek recidivy. Studie neproказuje žádné rozdíly v přežívání.

Účinnost chemoradioterapie je problematická u lokálně pokročilých nádorů supraglotické i glotické oblasti stadia T4a. Za standard lze považovat laryngektomii s ipsilaterální tyreoidektomií a bilaterální nodální disekcí. Nicméně u těchto stadií „pouze“ není dostatek dat prokazujících ekvivalenci primární chemoradioterapie, což nevylučuje její volbu. Lokálně pokročilý nález a cíl dosáhnout zachování orgánu podporují také indukční chemoterapii následovanou chemoradiací. Postup však nelze podložit dostatkem dat.

Nádory paranazálních sinů

Primární lokalizace nádoru v paranazálních sinech je poměrně vzácná. Primární nádory se vyskytují ponejvíce v sinech maxilárních, v sinech etmoidálních, frontálních a v dutině nosní velmi zřídka. V paranazálních sinech se vyskytuje i největší podíl nádorů s histologickým obrazem jiným než spinocelulární karcinom – adenoidně cystický karcinom, adenokarcinom, estezoneuroblastom, sinonazální nediferencovaný karcinom, malobuněčný neuroendokrinní karcinom, melanom mukózy. Nádory paranazálních sinů jsou v iniciálním stadiu asymptomatické, diagnóza je náhodná. V oblasti dutiny nosní může být náhodně zjištěn nádor při běžné polypektomii. Ve stadiích T1-3 a T4a lze nádory léčit radikální resekci v rozsahu podle stadia, včetně přední kraniofaciální resekce a odstranění *lamina cribriformis*. Problematická je diagnostická excize, která předcházela stanovení diagnózy nádoru (např. polypektomie), jež není dostatečně radikál-

ním výkonem a následuje po ní další resekce. Výjimku tvoří stadium T1 bez známek reziduálního poškození na zobrazovacích vyšetřeních, kdy může následovat lokoregionální radioterapie se stejným přínosem, jako má radikální resekce.

U nádorů etmoidálního sinu má radikální resekce ekvivalentní variantu v samostatné chemoradioterapii. U nádorů maxilárního sinu je radikální resekce přínosnější. Po radikální resekcí přináší benefit adjuvantní pooperační chemoradioterapie, kromě iniciálních stadií T1-2 N0 M0 bez rizikových faktorů (pozitivní okraje, lymfangoinvaze). Problematická je radioterapie nádorů prorůstajících do baze lebky v blízkosti optiku a chiasmatu. Při aplikaci technik IMRT se rizika poškození snižují. Pokročilá stadia onemocnění T4b se léčí samostatným ozařováním s potenciací chemoterapií, primárně jsou inoperabilní.

Nádory slinných žláz

Slinné žlázy představují v rámci ORL lokalizace atypickou oblast. Ve velkých žlázách (*gl. parotis, gl. submandibulares, gl. sublinguales*) i v malých žlázách (zejména na tvrdém patře) se objevuje širší spektrum nádorových typů (karcinom mucoepidermoidní, adenoidně cystický, spinocelulární, binární, adenokarcinom). Spinocelulární karcinom je - na rozdíl od všech ostatních ORL oblastí - minoritní. Navíc nádory parotidy (až 80 %) a nádory submandibulárních a sublingválních žláz (cca 50 %) mohou být benigní.

Primární terapeutický postup spočívá v radikální resekcí. Její možnosti jsou ale limitované, zejména v oblasti *gl. parotis* při šetření faciálního nervu. Po neradikální resekcí je indikace k pooperačnímu ozařování, podobně jako při dalších rizikových faktorech, jimiž jsou lymfangoinvaze nebo vysoký *grading*. Přínos chemoradioterapie v pooperační léčbě není jednoznačně prokázán. Chemoradioterapie je indikována v léčbě primárně inoperabilních nádorů.

Nádory neznámého primárního origa (uzlinové metastázy)

Zhruba 5 % nemocných s nádory ORL oblasti má v době diagnózy patrné metastatické poškození uzlin různých oblastí, ale není zjištěna primární lokalizace nádoru. U části z nich je následně diagnostikován malý nádor v tonzile nebo kořeni jazyka, u ostatních je diagnóza uzavřena jako „karcinom neznámého primárního origa“. Na rozdíl od ostatních lokalizací v ORL oblasti mají tato onemocnění lepší prognózu a lze zde aplikovat kurativní přístup. V diagnostickém postupu je vždy nutné provést kompletní endoskopické vyšetření (panendosko-

pie) s multifokálním odběrem jehlových aspiračních biopsií (FNA). Pokud bioptická vyšetření nelocalizují primární lézi, následuje indikace k vyšetření PET-CT a určení HPV, jehož pozitivita s vyšší pravděpodobností souvisí s primární lokalizací v tonzilách a kořeni jazyka. Diagnostická tonsilektomie nemá evidentní přínos. Pokud se viditelný nádor nevyvinul dříve než viditelné metastatické postižení uzlin, zřejmě se nevyvine ani později v průběhu léčby.

Léčba se zahajuje krční lymfadenektomií (oblasti I–V). Po disekci následuje pooperační radioterapie zaměřená na cílový objem lymfatických oblastí (I–V). Není shoda v otázce, zda přináší výhodu, pokud ozařovaný objem zahrnuje i potenciální zdrojové oblasti podle lokalizace postižených uzlin. Chemoradioterapie je indikována u stadií TX N2–3 M0 a u všech případů, kdy je v postižené uzlině patrná extrakapsulární progresse. S ohledem na téměř jistou primární lokalizaci nezjištěného primárního nádoru v ORL oblasti a tendenci k důkladnému ozáření všech tributárních oblastí mají nádory neznámého origa (nedetekovatelných rozměrů) dobrou prognózu. Naproti tomu není jasné, zda ozáření všech tributárních slizničních oblastí, respektive oblastí pravděpodobné primární lokalizace přináší benefit oproti ozáření lymfatických oblastí samotných.

Obecné poznámky k léčebnému postupu

Disekce lymfatických uzlin

Původní klasifikace disekce krčních uzlin zahrnuje radikální – blokovou – krční disekci (zahrnující resekci *m. sternocleidomastoideus*, *v. jugularis* a *n. accessorius*) a modifikovanou krční disekci, jež šetří kteroukoli z uvedených struktur. Zdokonalení chirurgických technik umožnilo klasifikovat krční disekce spíše podle rozsahu disekovaných uzlinových skupin než podle rozsahu disekce přilehlých (nosných) struktur. Kompletní (*comprehensive*) disekce zahrnuje všechny uzlinové skupiny, které spadají do rozsahu disekce blokové.

Selektivní disekce zahrnují jen vybrané skupiny uzlin (viz obr. 5.) v závislosti na lokalizaci nádorového postižení. Selektivní disekce se proto indikují jako výkon elektivní, zahrnující oblasti v riziku u onemocnění stadia N0 (příklad: u nádorů dutiny ústní disekce uzlinových skupin I–III a horní části skupiny V). Účel selektivní disekce je diagnostický (*staging*, indikace pooperační terapie, respektive radioterapie) i terapeutický (snížení rizika relapsu). Ve vybraných případech je selektivní disekce indikována i u stadia N1–2, pokud by kompletní disekce obnášela vysoké riziko morbidit.

Kompletní disekce je indikována u klinicky patrného postižení uzlin, tzn. u stadií N+. Účel je převážně terapeutický, do určité míry i diagnostický ve smyslu určení rozsahu postižení (nicméně je-li již jednou patrné uzlinové postižení, indikaci pooperační terapie takto získaná informace ovlivní jen málo). Lateralita uzlinových disekcí se řídí podle lokalizace primárního nádoru, respektive jeho vzdálenosti od střední čáry a průběhu petálních lymfatických, tzn. podle pravděpodobnosti kontralaterálního šíření.

Pooperační (adjuvantní) terapie

V lokalizacích, kde byla indikace k resekci primární léze včetně kompletní nebo selektivní disekce uzlin, přetrvává riziko lokální či uzlinové recidivy. V obecné rovině je proto – vyjma stadií T1–2 N0–1 M0 bez rizikových faktorů – indikace k pooperačnímu ozáření primární lokalizace a spádových uzlin. Za rizikové faktory se považují pozitivní okraje resekátu (tzn. výkon radikální nebyl – R1 či R2 resekce), perineurální propagace, nádorová vaskulární embolie, případně uzlinová léze s kapsulární invazí.

V posledních 10 letech byl navíc prokázán benefit chemoradioterapie, která se stala standardem. Podklady vycházejí ze dvou randomizovaných multicentrických studií vedených u pooperační radioterapie nádorů orofaryngu, hypofaryngu, laryngu a dutiny ústní stadií T3–4 N+ nebo T1–2 N0–1 s rizikovými faktory.

Studie RTOG 95-01 porovnávala samostatnou radioterapii s radioterapií potencovanou standardním režimem cisplatiny 100 mg/m² ve 3týdenních intervalech, 3 aplikace¹⁷⁾. Studie prokazuje signifikantní prodloužení doby do relapsu a zvýšení podílu nemocných bez relapsu, ale není patrný vliv na parametr přežívání.

Studie EORTC měla podobný design, odlišný pouze v hodnocení rizikových faktorů jako kritéria zařazení u nádorů nízkého stadia (též perineurální šíření a postižení uzlin oblasti IV a V u nádorů orofaryngu a dutiny ústní). Tato studie prokazuje signifikantní prodloužení doby do relapsu, zvýšení podílu nemocných bez lokálního relapsu, navíc také prodloužení parametru přežívání. Podobný benefit prokázaly i studie využívající alternativní režim aplikace cisplatiny v týdenních intervalech¹⁸⁾. Oba režimy se nyní považují za standardní.

Resekce následující po chemoradioterapii

Pokud při léčbě onemocnění v pokročilém stadiu samostatnou chemoradioterapií není dosaženo kompletní regrese, vzniká otázka, jaký benefit má následný pokus o resekci. Ten zatím nikdy nebyl proká-

zán. V první řadě není jasné, v jakém časovém intervalu lze hodnotit perzistenci, případně rekurenci. V terénu poradiačních změn, odeznívající akutní toxicity a později postupně se rozvíjejících pozdních nežádoucích efektů je obtížné perzistenci či rekurenci detekovat a sledovat. Samotný resekční výkon v ozářeném terénu obnáší vysoká rizika obtížného hojení operační rány, případně kožní nekrózy. V případě následné laryngektomie je vysoké riziko defektů na uzavřené přední straně laryngu včetně faryngokutánní píštěle. Záchranná (*salvage*) resekce po chemoradioterapii nyní nepatří ke spektru standardních výkonů.

Podklady pro samostatnou radikální chemoradioterapii

Konkomitantní chemoradioterapie lokoregionálně pokročilých nádorů ORL oblasti je v současnosti standardem. Metaanalýza 63 randomizovaných studií ($n = 10\,741$) prokázala u pacientů s karcinomem dutiny ústní, orofaryngu, hypofaryngu a laryngu léčených konkomitantní chemoradioterapií signifikantní zlepšení pětiletého přežívání o 8 % ($p < 0,0001$)¹⁹. Konkomitantní chemoradioterapie je metodou volby u všech neresekabilních nádorů, případně u nádorů, jejichž resekce by byla spojena s neúnosnou mutilací a výrazným snížením kvality života.

Za významný pokrok v této oblasti, je třeba považovat publikaci randomizované studie Bonnera a jeho spolupracovníků, ve které byla konvenční samostatná radioterapie lokálně pokročilého onemocnění srovnávána se stejnou radioterapií potencovanou týdenními aplikacemi cetuximabu, monoklonální protilátky cílené proti EGFR. Medián přežití i celkové dvou- a tříleté přežívání prokázaly jednoznačnou přednost kombinace s biologickou léčbou (medián přežívání 28 vs. 54 měsíců, dvouleté přežívání 55 vs. 62 %, tříleté OS 44 vs. 57 %) ²⁰. Tato často citovaná a do určité míry kontroverzní studie zdánlivě prokazuje přínos potence cetuximabem byla předmětem více úvah o tom, zda z ní lze derivovat jakýkoli standard terapie.

V první řadě potence cetuximabem nebyla srovnána se standardem adekvátním datu publikace, tzn. s radioterapií potencovanou cisplatinou. Bonnerova studie je také považována za kontroverzní v otázce, jak významného zvýšení účinnosti bylo cetuximabem při radioterapii dosaženo. Oponující komentář²¹ upozorňuje na omezení příznivého efektu cetuximabu pouze na podskupinu nádorů orofaryngu a absenci efektu na incidenci vzdálených metastáz (17 vs. 16 % po 2 letech). Rozdíl ve 3letém přežívání činí 10 %, zatímco při srovnání radioterapie samostatné a chemoradioterapie s cisplatinou se

dosahuje rozdílu 20 %. Zdánlivě pak přidání cetuximabu k ozařování může přinášet menší efekt než přidání chemoterapie.

Až o 5 let později studie fáze II TREMPLIN srovnává efekty chemoradioterapie s cisplatinou a cetuximabem potencionované radioterapie u nádorů laryngu a nádorů hypofaryngu potenciálně vyžadujících laryngektomii v rámci orgán zachovného programu samostatné chemo(bio)radioterapie²²⁾. V žádném ze sledovaných parametrů efektu nebylo dosaženo významného rozdílu. Naproti tomu v parametru *compliance* a tolerance terapie je patrný významný rozdíl ve prospěch cetuximabu. Ve standardní terapii zůstává potenciací první volby cisplatina. Cetuximab je prostředek vhodný pro situaci, kdy cisplatinou z jakéhokoli důvodu potencionovat nelze.

2.1.7 Léčebná schémata

Radioterapie nádorů ORL oblasti

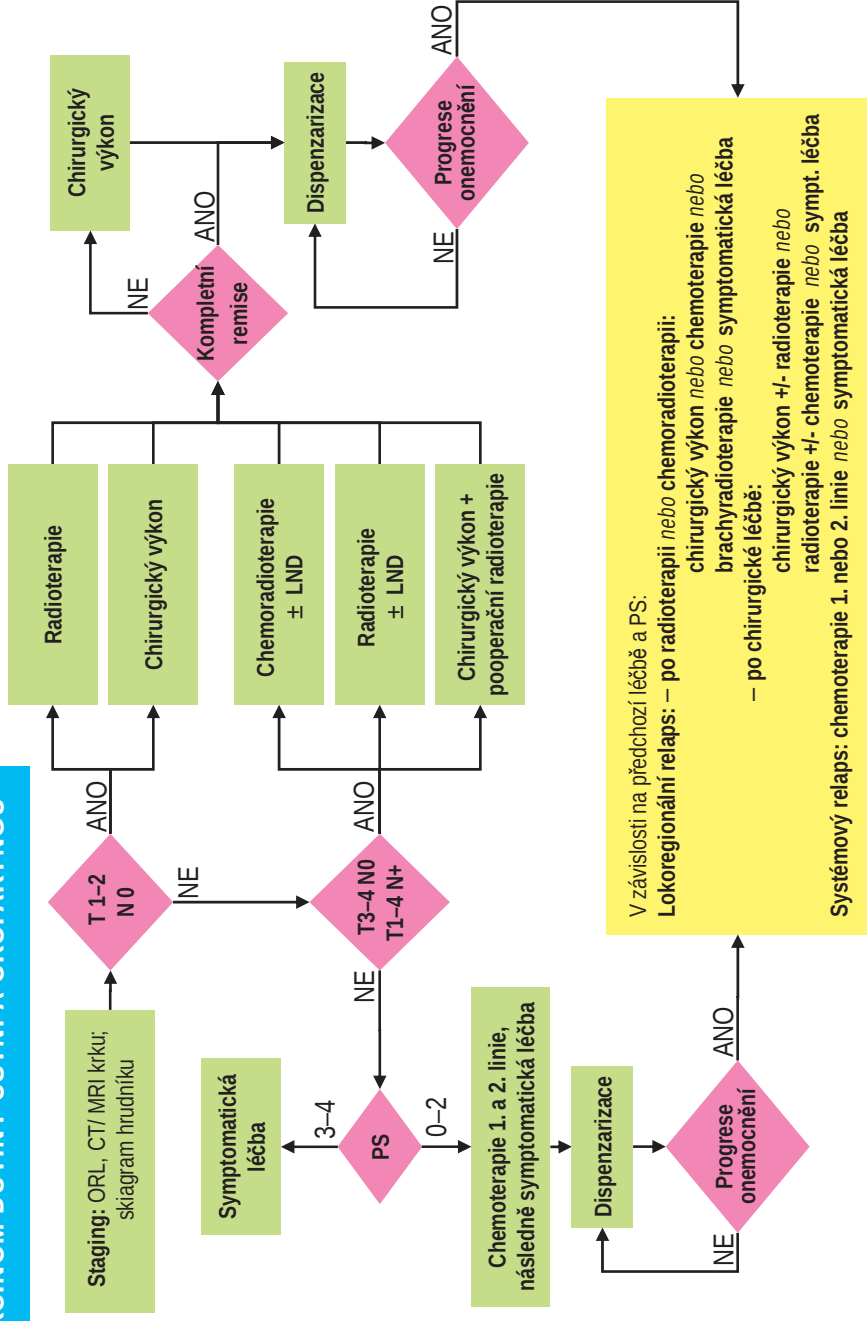
Radioterapie je nosnou modalitou léčby nádorů ORL. Je součástí kurativního i paliativního léčebného postupu. Indikace jsou uvedené v předchozím textu. Z metodického a technického hlediska je vhodné oddělovat radioterapii pooperační, samostatnou kurativní a paliativní při rozsáhlém nález. Ozařovaný objem se derivuje ze zobrazení CT, případně z fúze CT a NMR. Ozařování lymfatických uzlin u pooperační a samostatné kurativní radioterapie je z velké části elektivní, dané zásadami pro terapii v jednotlivých lokalizacích. U paliativních indikací není ozařování lymfatických uzlin obligátní a určuje se individuálně. Ozařování ORL oblasti je provázeno výraznou akutní toxicitou, zejména slizniční. U části nemocných je limitující a vyžaduje rozsáhlou podpůrnou péči včetně enterální, zřídka i parenterální výživy. Limitující jsou rovněž rizika pozdní toxicity.

Při ozařování nádorů ORL oblasti se vzhledem ke složitým geometrickým tvarům ozařovaného objemu a rizikům toxicity standardně uplatňují techniky IMRT (*intensity modulated radiation therapy*). Brachyradioterapie má u nádorů ORL oblasti význam historický. Po zavedení vysokovoltážních technik indikace brachyradioterapie zanikají a nespádají do standardní terapie.

1. Pooperační radioterapie (adjuvantní)

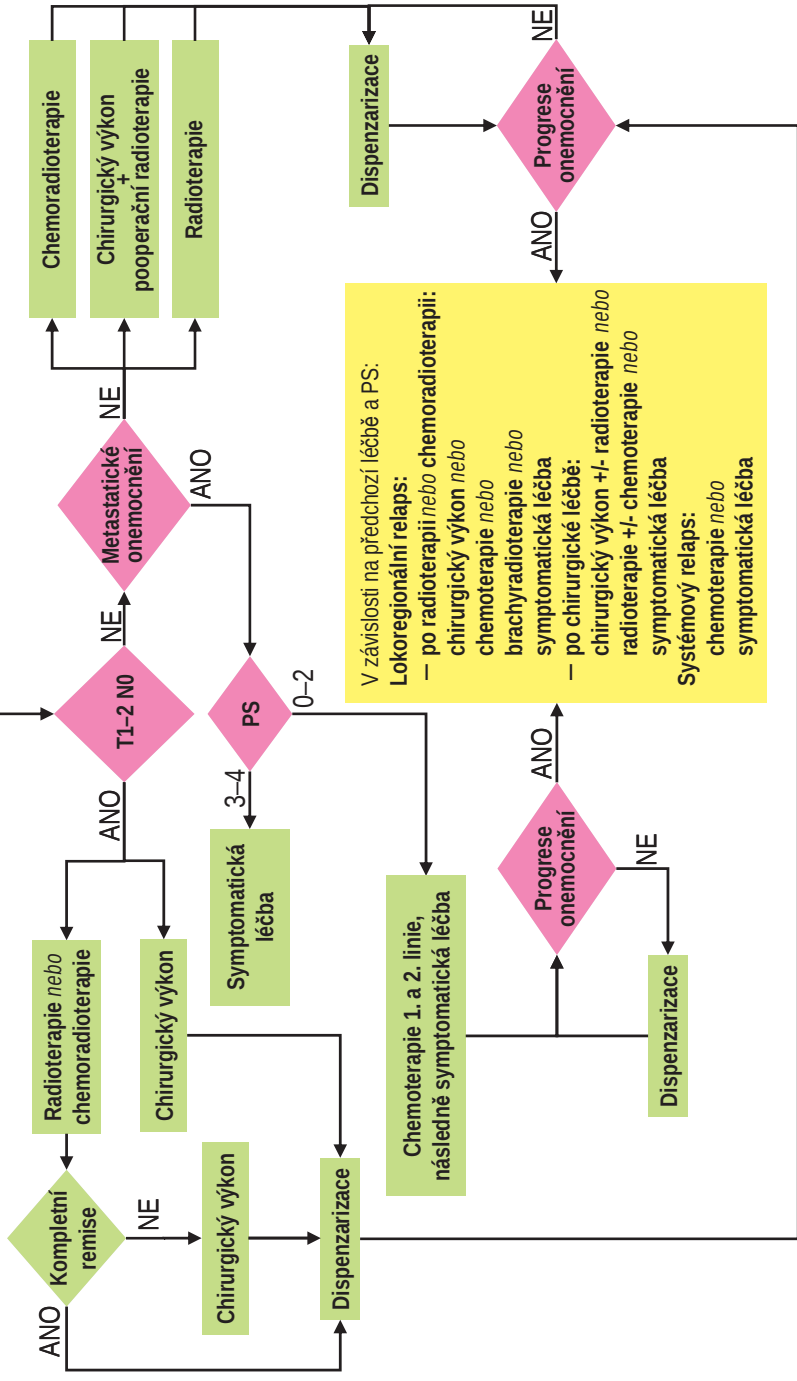
Indikace jsou uvedené v předchozím textu. V obecné rovině je pooperační radioterapie, respektive chemoradioterapie indikována při vyšším pT stagingu (pT3-4), po resekci s pozitivním okrajem, resp. po resekci R1, u nádorů stadia pN1 s extranodálním šířením a u nádorů

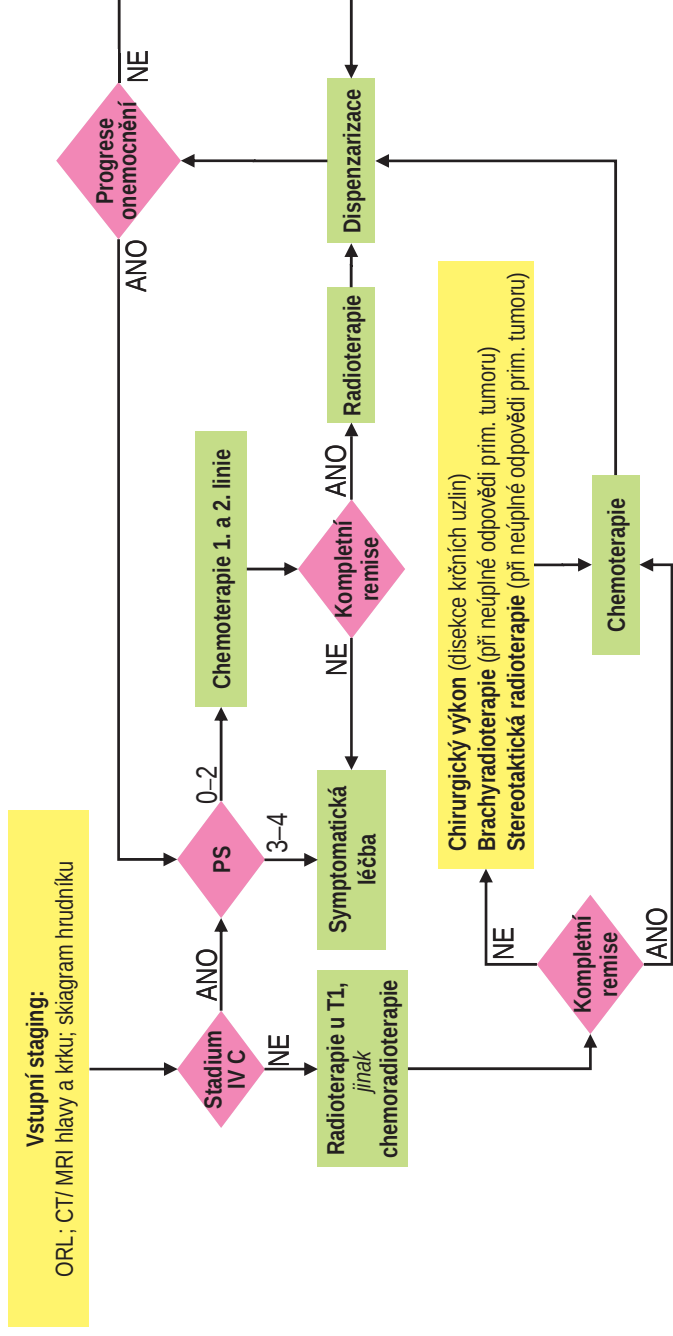
KARCINOM DUTINY ÚSTNÍ A OROFARYNGU



KARCINOM HYPOFARYNGU

Staging: ORL; CT/ MRI krku;
skiagram hrudníku; ezofagoskopie





Obr. 3 Léčebný algoritmus – karcinom nazofaryngu