

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2017

Michala Kolečkářová

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví B 5345

Michala Kolečkářová

Studijní obor: Radiologický asistent 5345R010

**VYUŽITÍ PET/CT VYŠETŘENÍ S FLUOROTHYIMIDINEM
PŘI PLÁNOVÁNÍ RADIOTERAPIE
DLAŽDICOBUNĚČNÝCH NÁDORŮ HLAVY A KRKU**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Radovan Vojtíšek, Ph. D.

PLZEŇ 2017

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a všechny použité prameny jsem uvedla v seznamu použitých zdrojů.

V Plzni dne 30. 3. 2017.

.....

vlastnoruční podpis

Poděkování

Tímto bych ráda poděkovala vedoucímu bakalářské práce panu MUDr. Radovanu Vojtíškovi, Ph.D. za materiální podklady, odbornou korekci, podnětné rady, výběr vhodných pacientů pro praktickou část a metodickou pomoc při psaní této práce. Můj dík patří i Fakultní nemocnici Plzeň za umožnění sběru informací pro kvalitativní výzkum práce. V neposlední řadě děkuji celé mé rodině za podporu, kterou mi poskytovali nejen při psaní této práce, nýbrž po celou dobu mého studia.

Anotace

Příjmení a jméno: Michala Kolečkářová

Katedra: Záchranářství a technických oborů

Název práce: Využití PET/CT vyšetření při plánování radioterapie dlaždicobuněčných nádorů hlavy a krku

Vedoucí práce: MUDr. Radovan Vojtíšek, Ph. D.

Počet stran – číslované: 69

Počet stran – nečíslované (tabulky, grafy): 23

Počet příloh: 5

Počet titulů použité literatury: 40

Klíčová slova: PET/CT, fluorothymidin, plánování, radioterapie, nádory hlavy a krku

Souhrn:

Bakalářská práce se zabývá využitím PET/CT s ^{18}F - FLT při plánování radioterapie u dlaždicobuněčných nádorů hlavy a krku. Úvod teoretické části se zaměřuje na stručný anatomický popis dané oblasti a základní charakteristiku dlaždicobuněčných nádorů. Jádrem teoretické části je představení nejčastějších léčebných možností a vysvětlení procesu plánování radioterapie s využitím moderního přístroje PET/CT, který představuje spojení pozitronové emisní tomografie (PET) a výpočetní tomografie (CT). Ke zpracování praktické části byl použit kvalitativní výzkum, pro který je charakteristické podrobné zkoumání jednotlivých případů. Za použití vhodných radiofarmak přináší PET/CT častokrát nové informace, které jsou klíčové pro správné určení rozsahu onemocnění. Na základě komparace jednotlivých zobrazovacích vyšetření jsou v závěru zhodnoceny přínosy PET/CT vyšetření s fluorothymidinem, které zásadně ovlivňují plánování radioterapie.

Annotation

Surname and name: Kolečkářová Michala

Department: Department of Paramedical Rescue Work and Technical Studies

Title of thesis: The Impact of PET/CT Scanning with the Use of FLT in the Radiotherapy Planning of Head and Neck Cancers

Consultant: MUDr. Radovan Vojtíšek, Ph.D.

Number of pages – numbered: 69

Number of pages – unnumbered (tables, graphs): 23

Number of appendices: 5

Number of literature items used: 40

Keywords: radiotherapy - PET/CT – ^{18}F – FLT – planning radiotherapy - head and neck cancer

Summary:

This Bachelor's Thesis deals with the impact of ^{18}F – FLT- PET/CT in the radiotherapy planning of head and neck squamous cell carcinoma. The introduction of the Theoretical Part focuses on a brief description of anatomical areas and the basic characteristics of head and neck squamous cell carcinoma. The core of the Theoretical Part is to introduce the most frequent therapeutical alternatives and to understand the procedure of radiotherapy planning with the use of modern PET/CT scanner. This device combines both positron emission tomography (PET) and computed tomography (CT). A qualitative research with an in-depth case study was applied to reach an outcome of the Practical Part. The PET/CT device owing to the use of suitable radiopharmaceuticals often provides crucial information about the extent of the disease. The Conclusion summarizes the comparison of particular imaging examinations and evaluates the benefits of PET/CT scanning with fluorothymidine which fundamentally affects the radiotherapy planning.

OBSAH

ÚVOD.....	13
TEORETICKÁ ČÁST	15
1 ANATOMIE ORL OBLASTI	15
1.1 Dutina ústní.....	15
1.2 Slinné žlázy.....	15
1.3 Hltan.....	16
1.4 Dutina nosní.....	16
1.5 Hrtan	17
1.6 Vedlejší dutiny nosní	17
1.7 Lymfatické uzliny	17
2 NÁDORY HLAVY A KRKU	19
2.1 Epidemiologie	19
2.2 Histopatologické rozdělení a základy radiobiologie.....	22
2.3 Etiologické faktory	22
2.4 Klinické projevy	25
2.5 Diagnostika	26
2.6 Staging	27
3 LÉČEBNÉ MOŽNOSTI NÁDORŮ HLAVY A KRKU	28
3.1 Strategie léčby.....	28
3.2 Chirurgická léčba.....	28
3.3 Radioterapie	29
3.4 Chemoterapie	29
3.5 Biologická léčba	32
4 RADIOTERAPIE NÁDORŮ HLAVY A KRKU	33
4.1 Radiobiologické vlastnosti nádorů hlavy a krku.....	33
4.2 Rozdělení radioterapie	33
4.2.1 Kurativní radioterapie.....	33
4.2.2 Paliativní radioterapie.....	33
4.2.3 Adjuvantní radioterapie	34
4.3 Frakcionační režimy	34
4.3.1 Normofrakcionace	34
4.3.2 Alternativní frakcionační režimy.....	34
4.4 Techniky radioterapie	35
4.4.1 Konvenční radioterapie.....	35
4.4.2 3D konformní radioterapie	36

4.4.3	Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku	36
4.4.4	Brachyradioterapie.....	37
4.5	Kritické orgány	37
4.6	Toxicita radioterapie	38
5	PLÁNOVÁNÍ RADIOTERAPIE NÁDORŮ HLAVY A KRKU.....	39
5.1	Poloha a fixace pacienta	39
5.2	Plánovací vyšetření	39
5.3	Stanovení cílových objemů.....	40
5.4	Parametry ozařování	40
5.5	Simulace ozáření.....	41
5.6	Verifikační systémy	41
6	PET/CT	43
6.1	Fyzikální princip	43
6.2	Průběh PET/CT.....	43
6.3	Příprava pacienta před vyšetřením.....	44
6.4	Plánovací PET/CT	44
6.5	Používaná radiofarmaka	45
6.5.1	2-[¹⁸ F]fluoro-2-deoxy-D-glukóza.....	45
6.5.2	¹⁸ F-3'-fluoro-3'-deoxy-thymidin	46
6.5.3	[¹⁸ F]FMISO	46
	PRAKTICKÁ ČÁST	47
7	FORMULACE PROBLÉMU	47
8	CÍLE PRÁCE.....	47
9	METODIKA VÝZKUMU.....	47
10	VÝZKUMNÉ OTÁZKY	48
11	SBĚR DAT	48
12	VÝZKUMNÝ SOUBOR.....	48
13	VLASTNÍ VÝZKUM.....	49
13.1	Kazuistika 1	49
13.2	Kazuistika 2.....	54
13.3	Kazuistika 3.....	60
13.4	Kazuistika 4.....	66
13.5	Kazuistika 5.....	72
	DISKUZE	77
	ZÁVĚR.....	81
	LITERATURA A PRAMENY.....	83
	SEZNAM ZKRATEK	87

SEZNAM OBRÁZKŮ	89
PŘÍLOHY	91

ÚVOD

V roce 2013 bylo v České republice diagnostikováno 81 541 pacientů se zhoubným nádorem. Z toho 2 159, tj. 2, 65 % nádorů patřilo do skupiny zhoubných nádorů hlavy a krku, z nichž na následky s ním spojené zemřelo 1 060 pacientů. Epidemiologické ukazatele říkají, že incidence nádorů hlavy a krku, především nádorů orofaryngu, které jsou úzce spjaty s HPV viry, mají stoupající tendenci. Ačkoliv je většina nádorů v oblasti hlavy a krku dobře klinicky vyšetřitelná, velká část nemocných se k lékaři dostaví až v pokročilých stadiích onemocnění. Důvodem často bývá bezpříznakové stadium nebo stejné projevy jako u chronických zánětlivých onemocnění horních cest dýchacích, které bývají častokrát bagatelizovány. Nejdůležitějším bodem pro výběr správného postupu léčby je stanovení přesné diagnózy a rozsahu onemocnění, což bývá zajištěno jednotlivými diagnostickými modalitami, které se v současné medicíně využívají.

Jádrem teoretické části této práce je představení základních léčebných modalit, které se uplatňují při léčbě nádorových onemocnění v oblasti hlavy a krku. Význam radioterapie byl v posledních letech výrazně posílen jak technickým pokrokem, tak i zavedením nových alternativních schémat frakcionace, které vychází z radiobiologických a molekulárně biologických vlastností těchto nádorů. Velký pokrok při léčbě nádorů v oblasti hlavy a krku přinesla i radioterapie s modulovanou intenzitou, která umožňuje modulaci intenzity záření napříč svazkem, čímž dochází k většímu šetření zdravých tkání.

Aby mohla být radioterapie provedena nejbezpečněji a nejúčinněji zároveň, je nutné její precizní naplánování. Základní zobrazovací technikou pro plánování radioterapie zůstává výpočetní tomografie, která jako jediná dovoluje výpočet rozložení dávky ionizujícího záření v těle pacienta. Nové možnosti přináší hybridní přístroj PET/CT, který představuje spojení pozitronové emisní tomografie (PET) poskytující biologickou informaci o nádoru, jež je komplementární k anatomické informaci získané pomocí CT vyšetření. Za použití vhodných radiofarmak přináší PET/CT nové informace, které jsou klíčové pro přesnou definici cílových objemů a možnou změnu léčebného přístupu. Standardně používaným radiofarmakem je fluorodeoxyglukóza (FDG), jejíž limitací mohou být falešně pozitivní nálezy způsobené akumulací v zánětlivě změněných tkáních nebo reaktivně změněných lymfatických uzlinách. Naproti tomu fluorothymidin (FLT)

je radiofarmakum, které odráží syntézu DNA a není tak ovlivňováno peritumorózními zánětlivými změnami, čehož je možné využít v plánování radioterapie.

Hlavním cílem této práce je zjistit přínos PET/CT s ^{18}F - FLT při plánování radioterapie a jejího vlastního provedení a průběhu u dlaždicobuněčných nádorů hlavy a krku. Praktická část se formou kazuistik soustředí na proces plánování ozařování a popis průběhu radioterapie u pacientů, kteří byli léčeni na Onkologické a radioterapeutické klinice Fakultní nemocnice v Plzni. Každá kazuistika obsahuje komplexní přehled probíhající léčby, jehož součástí je diagnostika, plánovací vyšetření, průběh terapie a sledování nežádoucích účinků, které vyplývají z ozařování okolních struktur. Na základě komparace jednotlivých zobrazovacích vyšetření s PET/CT s ^{18}F – FLT došlo ke zjištění rozdílných výsledků, které jsou shrnuty v závěru.

TEORETICKÁ ČÁST

1 ANATOMIE ORL OBLASTI

1.1 Dutina ústní

Dutina ústní (*cavitas oris*) tvoří první článek trávicího systému. Zubní oblouk ji rozděluje na předsň dutiny ústní (*vestibulum oris*) a vlastní dutinu ústní (*cavitas oris propria*). Vpředu začíná jako ústní štěrbina umožňující komunikaci s vnějším světem a vzaduna ni navazuje hltan. Místo spojení se nazývá hltanová zúženina (*istmus faucium*). Vnější strany ohraničují tváře (*buccae*) a rty (*labia oris*). Obsah dutiny tvoří jazyk (*lingua*) a zuby (*dentes*). (1; 2)

Jazyk je velmi pohyblivý a citlivý orgán tvořený příčně pruhovanou svalovinou. Z hlediska anatomické stavby na jazyku rozeznáváme kořen (*radix linguae*), tělo (*corpus linguae*) a hrot (*apex linguae*). Část směřující do spodiny ústní nazýváme spodní plocha jazyka (*facies inferior linguae*) a část směřující kraniálně, nahoru k patru, hřbet jazyka (*dorsum linguae*). Jeho sliznice je kryta mnohvrstevným dlaždicovým epitelem, pro který je typickým znakem rohovatění. Na hrotu a hřbetu jazyka vybíhá sliznice v tzv. bradavky (*papillae linguales*), které mnohonásobně zvyšují povrch sliznice. Chutňové pohárky, z nichž vybíhající umožňují vnímání chutí. Za rýhou ve tvaru „V“ (*sulcus terminalis*) sliznice neobsahuje papily, ale je bohatě prostoupena lymfatickou tkání. Soubor lymfatických uzlíků v lamina propria linguae se nazývá jazyková mandle (*tonsilla lingualis*). Mezi nejdůležitější čtyři funkce jazyka patří: posun potravy, zahájení polykacího reflexu, vyvolání reflexního vyměšování slin pomocí chuťových pohárků a tvorba hlásek. (2)

1.2 Slinné žlázy

Slinné žlázy (*glandulae salivariae*) dělíme na dva typy. Drobné žlázy rozptýlené v podslizničním vazivu a velké slinné žlázy mezi které patří: příušní (*glandula parotis*), podčelistní (*glandula submandibularis*) a podjazyková žláza (*glandula sublingualis*).

Glandula parotis, největší slinná žláza klínovitého tvaru, je z hlediska karcinogeneze zatížena nejvíce. Histologicky řadíme tuto žlázu mezi serósní, tubuloalveolární slinné žlázy. Vývod žlázy ústí ve vestibulum oris na tvářové sliznici v úrovni druhé horní stoličky.

Žlázy produkují kapalné výměšky, jež nazýváme sliny. Hlavní složkou těchto exkretů je voda, organické látky (hlenovitá bílkovina mucin, trávicí enzym ptyalin) a soli (vápenaté, sodné, draselné). Tvorba slin probíhá na základě stimulujících nervových a humorálních (látkových) podnětů. Mezi základní funkce slin patří zvlhčování dutiny ústní, obalení a slepení rozmělněné potravy a v neposlední řadě štěpení polysacharidů na jednodušší cukry pomocí enzymu α amylázy (ptyalinu). (3; 4)

1.3 Hltan

Hltan (*pharynx*), orgán trubicovitého tvaru, je slepě zakončený klendbou (*fornix pharyngis*). Zpředu se do něj otvírají tři prostory: nejkraniálněji je to dutina nosní, ve střední části dutina ústní, která s ním komunikuje přes istmus faucium, a nejkaudálněji vchod do hrtanu (*aditus laryngitis*) ohraničený elastickou chrupavkou, příklopkou hrtanovou (*epiglottis*), jež se otvírá pouze při dýchání. Díky těmto komunikacím rozdělujeme hltan na 3 části: nosní oddíl (*nasopharynx*), ústní oddíl (*oropharynx*) a hrtanový oddíl hltanu (*laryngopharynx*).

Do stěny nosohlтанu ústí Eustachovy trubice, které tímto spojují středoušní dutiny s nosohlтанem a zajišťují vyrovnávání tlaku např. při změnách nadmořské výšky. Jelikož je hltan na začátku trávicí i dýchací trubice, tzn. na místě se zvýšenou možností nákazy z potravy nebo vdechovaného vzduchu, je podslizniční vazivo bohaté na mízní tkáň. Největší nakupení lymfatické tkáně v hltanu vytváří kulovité struktury, které se nazývají nosní (*tonsillae pharyngeae*) a patrové mandle (*tonsillae palatinae*). Četné zastoupení svalů, rozdělujících se obecně na svěrače a zdvihače, slouží především k vykonání polykacího procesu a posunu potravy do následující části trávicí trubice, kterou je jícen. (3)

1.4 Dutina nosní

Dutina nosní (*cavitas nasi*), první samostatný oddíl horních cest dýchacích, vpředu navazuje na vestibulum nasi a v zadní části přechází do nosohlтанu otvory zvanými choany. Nosní přepážka (*septum nasi*) tento prostor rozděljuje na dvě nestejně poloviny. V horizontální rovině je prostor členěný třemi nosními skořepami (*conchae nasales*), které zvětšují povrch dutiny nosní. Mezi skořepami se nachází kanály, tzv. nosní průchody, jimiž proudí vzduch. Silně prokrvená sliznice je rozdělena do dvou částí: pars respiratoria

s víceřadým cylindrickým epitelem a pars olfactoria, kterou tvoří víceřadý epitel s čichovými buňkami. Ačkoliv člověk vlastní relativně malou plochu čichového okrsku (cca 5cm²) může být na této ploše registrováno několik tisíc pachů v naprosto nepatrných koncentracích. (2)

1.5 Hrtan

Hrtan (*larynx*), důležitá součást dýchacího systému, sloužící především k respiraci a fonaci. Z topografického hlediska leží před jícnem, kdy jeho stálou polohu zajišťuje závěsný systém tvořený pomocí jazylky, svalů a vazů. (2)

Kostru hrtanu vytváří chrupavky různých velikostí. Největší je chrupavka štítná (*cartilago thyroidea*), kaudálně pod ní prstencová chrupavka (*cartilago cricoidea*), k níž jsou připojeny párové hlasivkové chrupavky (*cartilago arytaenoidea*). Jediná elastická chrupavka hrtanu se nazývá příklopka hrtanová (*epiglottis*), jejíž funkce spočívá v reflexním uzavření hrtanu při polykání, čímž brání proniknutí sousta do dýchacích cest.

Chrupavky hrtanu spojují drobné klouby. Pohyb chrupavek zajišťují hrtanové svaly, jejichž uspořádání umožňuje jemné provádění pohybů v kloubech hrtanu i sklápění a zvedání epiglottis. Mezi chrupavkami jsou napjaté dva hlasivkové vazy neboli hlasivky. Rozkmitáváním těchto vazů při průchodu vzduchu vzniká zvuk. (5)

1.6 Vedlejší dutiny nosní

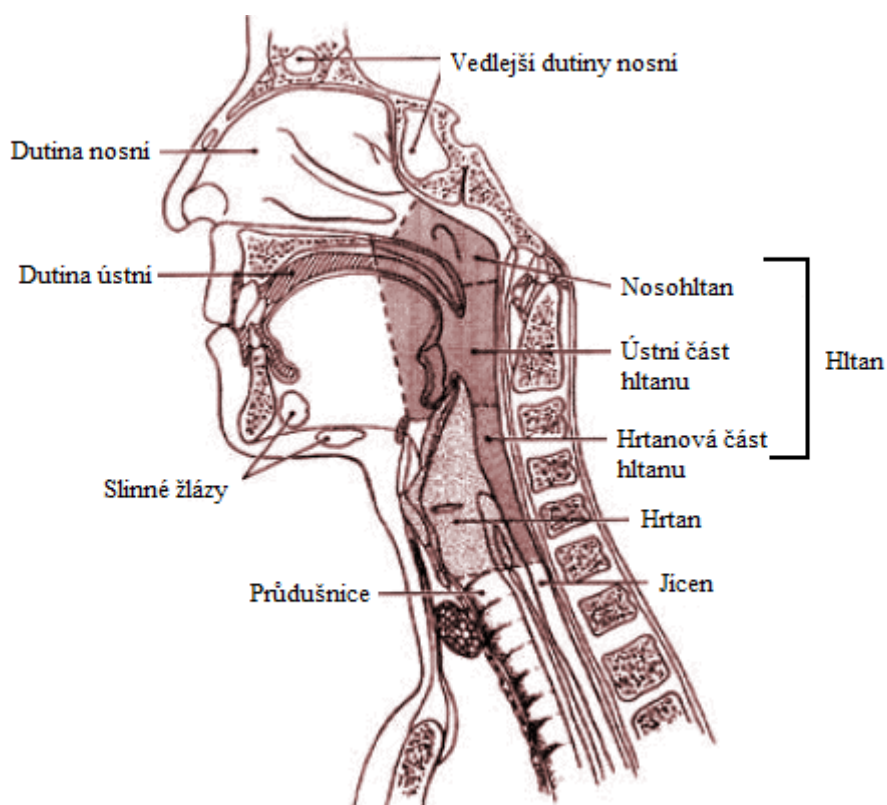
Vedlejší dutiny nosní (*sinus paranasales*) jsou dutiny s celkovým objemem kolem 50 cm³ v okolních kostech s kterými je pomocí úzkých otvorů spojena dutina nosní. Největší párová dutina se nachází v horní čelisti (*sinus maxillaris*), menší pak v čelní kosti (*sinus frontalis*) a nejmenší prostůrky jsou v čichové (*sinus ethmoidales anterior et posterior*) a klínové kosti (*sinus sphenoidalis*). Dutiny jsou vystlané cylindrickým řasinkovým epitelem, jehož řasinky se vyznačují kmitáním, které umožňuje posun hlenu z dutin k nosnímu vchodu nebo do nosohltanu. (4)

1.7 Lymfatické uzliny

Díky bohaté mízní tkáni v této oblasti dochází k velmi rychlému šíření zánětu/nádoru. Z funkčního hlediska mízní systém hlavy a krku rozdělujeme na bohatě členitý povrchový a hluboký systém. (4)

Lymfatická uzlina je orgán fazolovitého tvaru skládající se z kůry (*cortex*) a centrálně uložené dřeně (*medulla*). Nejpočetnější buněčný výskyt zastupují lymfocyty, makrofágy a granulocyty, což jsou účinné složky imunitního systému, které hrají podstatnou roli v obraně organismu proti mikrobům i nádorovým buňkám. (6)

Mandle jsou lymfatické orgány s vysoce koncentrovanou lymfatickou tkání. V oblasti dutiny ústní a krku existuje tzv. Waldeyerův lymfatický okruh, což je systém zahrnující patrové mandle (*tonsillae palatinae*), jazykové mandle (*tonsilla lingualis*), hltanové nebo-li nosní mandle (*tonsilla pharyngea*) a nakupení mízní tkáně při ústí Eustachovy trubice označované jako *tonsillae tubariae*, hrající významnou roli v imunitním systému novorozenců a dětí. (3)



Obrázek 1: Anatomie ORL oblasti

(Zdroj: <http://learnandreturn.com/human-anatomy-throat/best-human-anatomy-throat-15-on-human-anatomy-online-with-human-anatomy-throat/>)

2 NÁDORY HLAVY A KRKU

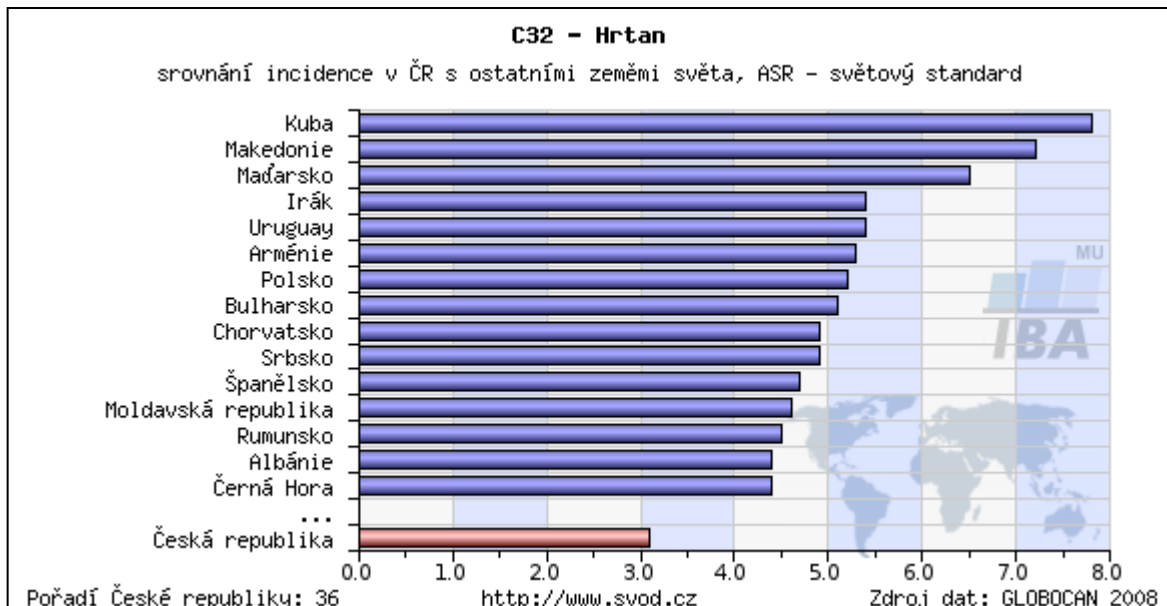
2.1 Epidemiologie

V roce 2013 bylo v České republice diagnostikováno 81 541 pacientů se zhoubným novotvarem. Z toho 2 159, tj. 2,65% nádorů patřilo do skupiny zhoubných nádorů hlavy a krku z nichž na následky s ním spojené zemřelo 1060 pacientů. Celková incidence nádorů hlavy a krku pro rok 2013 v České republice byla 20,5/100 000 obyvatel (u mužů 31,2/ 100 000 mužů, u žen 10,2/100 000 žen). Celková mortalita nádorů hlavy a krku pro rok 2013 v České republice byla 10,1/100 000 obyvatel (u mužů 16,9/ 100 000, u žen pak 3,5/100 000 obyvatel. (9)

Zhoubné nádory hlavy a krku se řadí mezi méně četnou skupinu, jelikož z celkového počtu onkologických záznamů představují 2-5 % zhoubných malignit. Na základě dostupných studií bylo zjištěno, že pět let od stanovení nádoru přežívá 50-60 % léčených pacientů, u kterých nejsou postižené uzliny. Pokud jsou metastaticky postiženy uzliny nebo dochází k extranodálnímu šíření, procenta se snižují téměř na polovinu. (8)

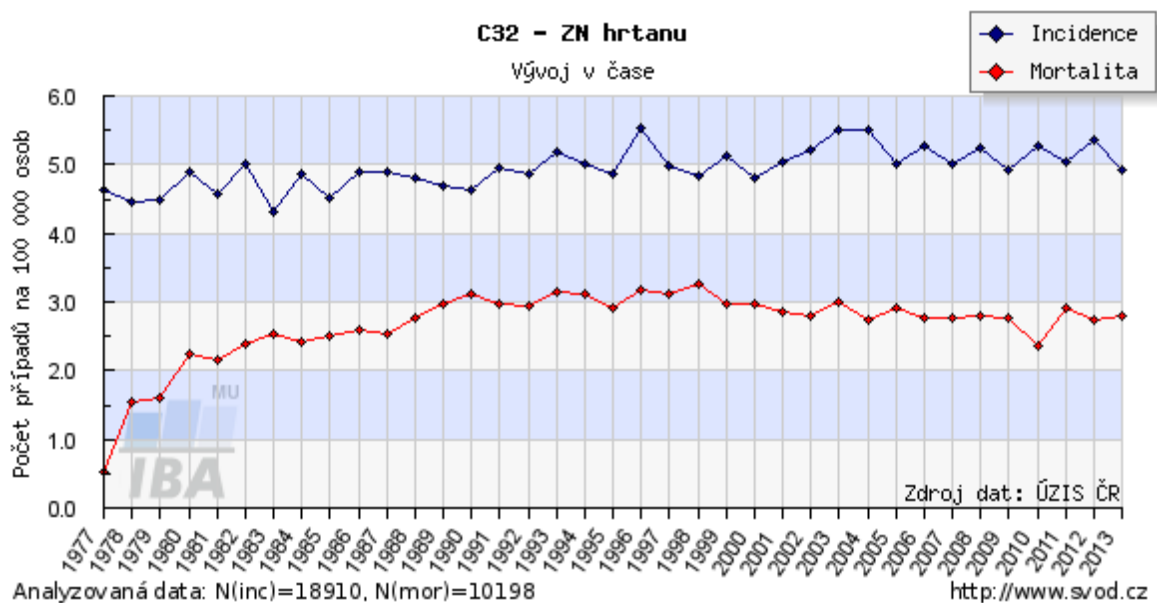
Incidence zhoubných nádorů je ve světě značně rozdílná díky odlišnému působení rizikových faktorů v různých lokalitách. Například první místo v incidenci karcinomu dutiny ústní zaujímá Indie, kde je tato malignita nejčastějším karcinomem u mužů a třetím nejčastějším karcinomem u žen. Za nejvýznamnější rizikový faktor je zde považováno žvýkání betelu a konzumace opia. (7)

Zhoubný nádor hrtanu patří mezi nejčastěji diagnostikované malignity ORL oblasti. Na grafu, který srovnává incidenci nádoru hrtanu celosvětově (*obrázek 2*), lze vidět, že k roku 2008 byla nejvyšší četnost tohoto nádoru zjištěna na největším ostrovním státu v Karibiku, kterým je Kuba. Druhé místo zaujímá Makedonie. Česká republika v mezinárodním srovnání incidence zhoubných nádorů hrtanu zaujímá 36. místo. (8; 9)

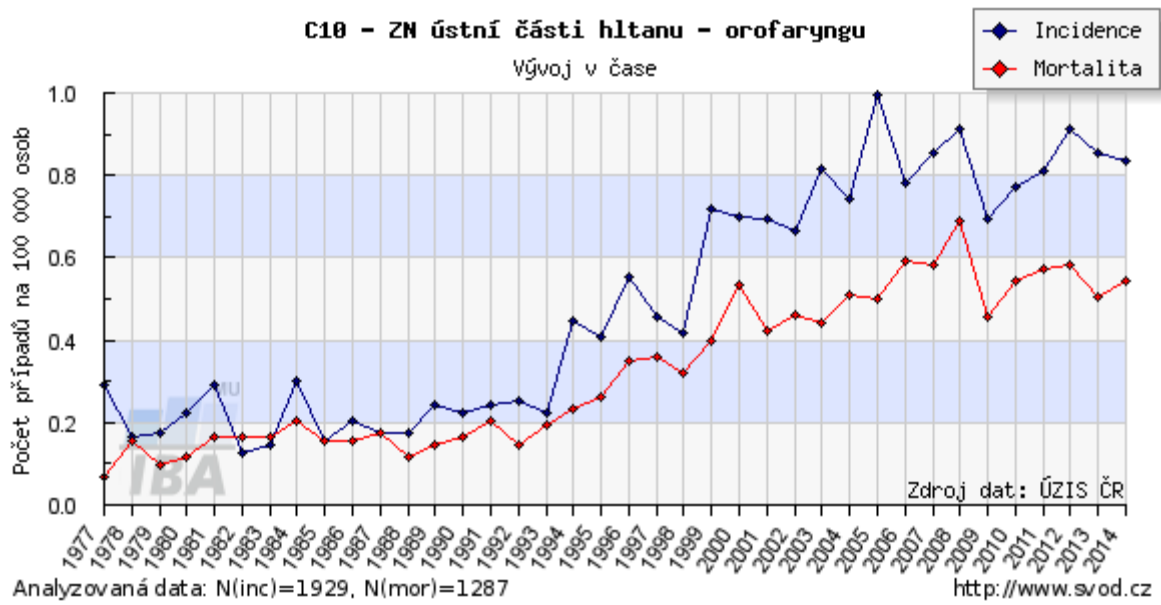


Obrázek 2: Srovnání incidence nádoru hrtanu (ČR s ostatními zeměmi světa)

Pozitivní informace přináší graf vývoje zhoubného nádoru hrtanu v České republice (obrázek 3), který ukazuje vývoj v čase, konkrétně od roku 1977 až 2013. Křivky základních epidemiologických ukazatelů ukazují, že dochází k relativní stabilizaci incidence i mortality této malignity. Oproti tomu například křivka incidence u nádorů orofaryngu v čase (obrázek 4) stoupá. (10)



Obrázek 3: Incidence a mortalita nádoru hrtanu v čase



Obrázek 4: Incidence a mortalita nádorů orofaryngu v čase

2.2 Histopatologické rozdělení a základy radiobiologie

Nejčastější benigní nádory hlavy a krku jsou mezenchymové (fibrom, lipom, hemangiom) a epitelové (papilomy, adenomy slinných žláz). U maligních nádorů hlavy a krku se z 90-95% jedná o epitelové (spinocelulární neboli dlaždicobuněčné) karcinomy s různým stupněm diferenciací, které vycházejí ze sliznic dýchacích a polykacích cest. Ojedinele se vyskytují další druhy zhoubných nádorů, jimiž jsou mezenchymové (maligní lymfom, sarkom), neurogení a neuroendokrinní (malobuněčné nádory laryngu).

Spinocelulární karcinom a jeho varianty se řadí do skupiny nádorů radiosenzitivních, specificky vysokou radiosenzitivitou se vyznačují především nádory, které souvisí s HPV infekcí. Dalším znakem těchto nádorů je tendence k lokoregionálnímu šíření způsobené bohatým lymfatickým zásobením v této oblasti, které usnadňuje časný vznik metastáz v regionálních uzlinách. Vzdálené metastázy jsou méně časté, dojde-li k tomuto procesu, pak nejčastěji metastazují do plic, v menším počtu případů do kostí, jater a dalších orgánů. (7; 8)

2.3 Etiologické faktory

Významnou roli při vzniku nádorů hlavy a krku zastává životní styl. Faktory, které přispívají ke vzniku nebo mohou přímo vyvolat počátek kancerogeneze nazýváme rizikové faktory. Tyto činitele rozdělujeme do dvou základních skupin, tj. faktory endogenní (např. věk, pohlaví, stav imunitního systému) a exogenní faktory (např. kouření, konzumace alkoholu, infekce viry, ionizující záření, průmyslové kancerogeny). Kromě ovlivnitelných faktorů souvisí výskyt nádorů s věkem a pohlavím, přičemž k nárůstu incidence dochází u osob starších 50 let, s převažující mužskou částí populace.

Kouření

Za nejsilnější etiologický faktor u nádorů hlavy a krku je bezvýhradně považováno kouření tabáku. Hlavní faktor vyvolávající karcinom je dehet, což představuje směs obsahující až pět tisíc chemických sloučenin, z nichž některé vytvářejí reaktivní radikály, jež jsou považovány za rizikové karcinogeny. Jedná se zejména o polycyklické uhlovodíky a nitrosaminy. Zatímco se kouření tabáku jeví jako jasný etiologický faktor, pohled na kouření marihuany se zdá velmi kontroverzní. Podle americké studie bylo dokázáno, že kouření marihuany je spojeno se sníženým rizikem vzniku nádoru hlavy a krku. V jiné

studii se uvádí, že kouř marihuany má ještě silnější rakovinotvorné účinky než kouř tabákový, neboť obsahuje o 50-70 % více karcinogenních látek. (7; 11)

Alkohol

Za druhý nejzávažnější rizikový faktor je považována konzumace alkoholu. Hned po požití se alkohol celkem rychle vstřebává do sliznic jazyka, jícnu a žaludku. Metabolizace alkoholu je zahájena oxidací alkoholu na acetaldehyd. Následným krokem je oxidace acetaldehydu na acetát (kyselinu octovou). (12)

Konkrétně první metabolit acetaldehyd spolu s reaktivními volnými radikály, vznikající působením alkoholdehydrogenázy, jsou považovány za látky s kancerogenním efektem. V nejnovějších studiích zabývající se touto problematikou bylo zjištěno, že silní kuřáci konzumující alkohol mají 300x vyšší pravděpodobnost vzniku nádoru než lidé, kteří nekouří a alkohol nekonzumují. (7)

Viry

V posledních letech se zvýšil výskyt nádorů vzniklých na podkladu virové infekce. Za narůstající incidenci především orofaryngeálních spinocelulárních karcinomů je zodpovědný virus HPV (human papilomavirus). HPV infekce dnes představuje nejčastěji sexuálně přenosné onemocnění, bylo již identifikováno více než sto druhů tohoto viru. Během života prodělá infekci HPV 80 % populace. U většiny lidí se správně fungujícím imunitním systémem však netrvá déle než několik měsíců. Pokud však imunitní systém není plně funkční, může být infekce HPV iniciačním krokem kancerogeneze. Obecně HPV viry rozdělujeme na HPV typy s vysokým rizikem, tj. high risk (HR, např. typ 16 a 18), a HPV typy s nízkým rizikem, tj. low risk (LR, např. 6 a 11). V etiopatogenezi orofaryngeálních nádorů se uplatňuje především HPV 16, patřící do skupiny HR HPV, který je prokázán u 90-95 % orofaryngeálních nádorů. Jako nejrizikovější chování pro získání této infekce se považuje promiskuita a začátek sexuálního života před osmnáctým rokem života. Za nejčastější cestu přenosu tohoto viru je považován orální sex, ale i špatná hygiena rukou. U HPV pozitivních karcinomů, jejichž počet postupně narůstá, zpravidla chybí souvislost s tabákem a alkoholem, ale jejich prognóza bývá příznivější z důvodu lepšího reagování na léčbu. (7; 8)

Virem spojovaným s nazofaryngeálním karcinomem je EBV (virus Epsteina a Barrové). S tímto patogenem, původcem infekční mononukleózy, se během života setká až 95 % populace. Lékařské studie, které se zabývaly souvislostí EBV se vznikem nádoru udávají, že je tento vir příčinou onkologického onemocnění jen velmi zřídka. Ke vzniku nádoru je potřeba dalších vzájemně působících faktorů (například genetická vnímavost a konzumace potravin, které obsahují karcinogenní těkavé nitrosaminy). Podle geografických údajů zvýšenou incidenci těchto nádorů pozorujeme v jihovýchodní Asii a v Africe. (7; 8)

Fyzikální faktory

Ionizující záření (IZ) tvoří dnes základní článek mnoha odvětví. Zdroje IZ se rozdělují do základních dvou skupin: přírodní (např. kosmické) a umělé (např. rentgenka, cyklotron). Rentgenové záření hned po svém objevu roku 1895 našlo uplatnění zejména v diagnostice. Vysoce energetické IZ (brzdné, gama záření) se dnes používá v léčbě nádorových onemocnění. Nežádoucí účinek léčebného ozáření je poškození DNA v okolí nádoru, které může být příčinou vzniku sekundární malignity.

Sluneční záření, které řadíme mezi přírodní zdroje, považujeme za významný rizikový faktor pro vznik jak maligních kožních nádorů, tak pro vznik karcinomů rtu. Zejména jeho složka UV má významné biologické účinky, jež může přivodit vznik thymidinových dimerů, které pak způsobují změny ve stavební struktuře DNA buňky. (7; 8)

Profesionální vlivy

Riziko působení toxických průmyslových kancerogenů (olovo, azbest, hliník, nitrosaminy, polycyklické uhlovodíky) bylo předmětem několika epidemiologických studií, u kterých však závěry nebyly jednoznačné. Souvislost těchto vdechovaných karcinogenů bývá často překryta hlavními rizikovými faktory, ke kterým patří kouření a alkoholismus. (7)

Dietní faktory

Globálním celosvětovým problémem jsou civilizační onemocnění a výskyt kancerogenních látek v potravě, které se mohou podílet, nikoliv přímo vytvářet, na vzniku maligních nádorů. Konzervanty, jež mohou zvyšovat účinek kancerogenů jsou: cyklamáty využívané jako umělá sladidla, brilliantní modř ve sladkostech a džusech a butylhydroxyanisol, který zpomaluje žluknutí tuků. Mnoho dalších kancerogenních látek vzniká při tepelných úpravách, jako je smažení a grilování. Podle Bosettiho studie mají lidé s typickou středomořskou stravou mnohem menší riziko vzniku rakoviny. Mezi důležité složky středomořské potravy řadí vitamin C, vitamin E, fytoosteroly, foláty, olivový a rybí olej. Naopak ke snížení vzniku rakoviny doporučuje omezit konzumaci rafinovaných cukrů, živočišných potravin a tuků na minimum. Více nutričních faktorů jako je nekvalitní strava, konzumace aditiv, špatná úprava potravin a zároveň nedostatek vitamínů může být příčinou vzniku maligního procesu. (7; 13)

2.4 Klinické projevy

Nádory hlavy a krku mohou být delší dobu tzv. klinicky němé, nebo se často podobají projevům běžného zánětlivého onemocnění. Díky nespecifickým projevům jsou téměř dvě třetiny těchto nádorů diagnostikovány až v pokročilém stadiu s přítomností uzlinových metastáz. Pro příklad typický pacient s významným abúzem alkoholu a tabákových výrobků bývá na typické příznaky nádorů hlavy a krku často adaptován a tudíž bývají obvykle bagatelizovány. Příznaky nádorů hlavy a krku závisí především na lokalizaci a pokročilosti onemocnění.

U nádorů dutiny nosní a vedlejších dutin nosní symptomy připomínají běžné zánětlivé sinonazální onemocnění, které se vyznačuje nosní obstrukcí či sekrecí. S rostoucím nádorem, často směrem do orbity, dochází k edému víček, exoftalmu či ptóze. Pokud nádor díky progresi proroste do baze lebni, jsou typickými příznaky bolest hlavy a neuropatie hlavových nervů I.-VI., kdy nejčastěji dochází k postižení n.abducens.

Nádory dutiny ústní a orofaryngu zase často imitují příznaky chronického zánětu projevující se jako škrábání nebo bolest v krku, pocit cizího tělesa, dysfagie, odynofagie či rinolálie. Mezi další příznaky se řadí nehojící se ulcerace, bělavé nebo zarudlé skvrny na sliznici. S progresí nádoru dochází ke zhoršování již zmíněných příznaků, které jsou provázeny nepříjemným zápachem z úst (foetor ex ore) a poruchami artikulace řeči.

Pro pacienty s nádorem v této oblasti je typický váhový úbytek způsobený ztrátou chuti k jídlu.

Specifické příznaky se vyskytují i u nádorů lokalizované v oblasti hrtanu. Jako první často dochází ke změně barvy hlasu typu dysfonie. Bohužel pacienti s významným abúzem alkoholu často trpící chronickou laryngitidou nevěnují tomuto příznaku náležitou pozornost. Přitom obecně platí, že každý chrapot trvající déle než tři týdny by měl být indikací k laryngoskopickému vyšetření. Jako další typické symptomy se často objevují polykací potíže, částečná obstrukce dýchacích cest, stridor a dušnost.

Nádory nosohltanu se nejčastěji vyznačují jednostrannou nosní obstrukcí či obstrukcí Eustachovy trubice, což je orgán spojující nosohltan a dutinu středního ucha. Mezi typické příznaky s nimiž pacienti přichází tudíž patří chronická středoušní sekrece, tinitus, zalehnutí ucha nebo ztráta sluchu. V pozdějších fázích se mohou vyskytovat typické syndromy, které souvisí s poruchami nervů. (14; 15; 16)

2.5 Diagnostika

Přesné posouzení rozsahu primárního nádoru, postižení lymfatických uzlin a nalezení vzdálených metastáz je klíčové pro správnou a efektivní léčbu. Prvním velmi důležitým bodem je sepsání podrobné lékařské anamnézy. Jelikož jsou nádory hlavy a krku často viditelné pouhým okem, využíváme fyzikální vyšetření (aspekce, palpáce) která nám poskytnou představu o lokalizaci nádoru. Po těchto základních vyšetřeních následují specializovaná endoskopická vyšetření a zobrazovací metody (USG, CT, MR, PET/CT). (7)

V oblasti krku se provádí endoskopické vyšetření zvané laryngoskopie. Nepřímou laryngoskopií lze pomocí zrcátka pozorovat nitro hrtanu. Přímá laryngoskopie se provádí pomocí flexibilního laryngoskopu v místní nebo celkové anestezii. Cílem vyšetření je diagnostika a detailní popis tumoru, který získáme odebráním malého vzorku tkáně a následným mikroskopickým vyšetřením.

V posledních letech dochází k rozvoji endoskopických metod. Novou využívanou technikou, která byla vyvinuta v Japonsku, je tzv. NBI (Narrow band imaging). Principem je použití úzké části světelného spektra definované vlnové délky, konkrétně 415 a 540 nm, který proniká do sliznice ve které je zvýšeně absorbováno červeným krevním barvivem. Jelikož mají nádorové i přednádorové stavy velmi charakteristickou kresbu cévního

zásobení, lze identifikovat léze milimetrových rozměrů, které při klasické endoskopii v bílém světle vidět nelze. (17)

Ultrasonografické vyšetření je jednoduchou metodou pro získání přehledu o měkkých tkáních a uzlinách v ORL oblasti. Mezi výhody ultrasonografie řadíme absenci ionizujícího záření, detekci zvětšených uzlin a možnost diferenciaci mezi solidními a cystickými lézemi díky rozdílnému obrazu daných struktur. (8)

Do primárních zobrazovacích metod, které umožňují posouzení velikosti, struktury a rozsahu nádoru řadíme nativní CT vyšetření. Aplikace kontrastní látky, tj. kontrastní CT vyšetření, přispívá k odlišení jednotlivých tkání s ohledem na intenzitu prokrvení. Postkontrastní syčení tumoru je výrazně vyšší než u okolní tkáně, což umožňuje lepší detekci nádorové tkáně. (7)

Nejnovější a nejcitlivější diagnostické vyšetření je v současnosti PET/CT, které dokáže lépe detekovat postižení uzlin a rozlišit primární tumor od měkkých tkání, které mají na CT podobnou denzitu. Vyšetření PET detekuje metabolické změny v buňkách tumoru, které jsou obecně zachyceny dříve než morfologické změny. Kombinací pozitronové emisní tomografie a výpočetní tomografie získáme přesnou informaci o anatomické lokalizaci a zvýšeném metabolismu glukózy. (8)

2.6 Staging

Staging nádorového onemocnění znamená určení rozsahu nádoru. Základ nejpoužívanějšího klasifikačního systému TNM položil v roce 1943 Pierre Denoix. Tento systém byl od svého vzniku několikrát aktualizován na základě nových poznatků. V současnosti tvoří základ tohoto systému anatomický rozsah onemocnění, který je charakterizovaný třemi parametry: T (rozsah primárního nádoru), N (přítomnost/rozsah metastáz v regionálních uzlinách) a M (přítomnost vzdálených metastáz). TNM klasifikace je založena výhradně na anatomických parametrech nádoru.

V dnešní moderní onkologické léčbě je kladen důraz na znalost tzv. biologického objemu tumoru (zahrnuje hypoxii, perfuzi, proliferaci tkáně), jenž je stanovitelný PET vyšetřením. Zmíněné fakultativní PET vyšetření se nejčastěji provádí před konkomitantní chemoradioterapií a slouží současně k vyloučení vzdálených metastáz. (7)

3 LÉČEBNÉ MOŽNOSTI NÁDORŮ HLAVY A KRKU

3.1 Strategie léčby

Základním obecným pravidlem úspěšné léčby v onkologii je multidisciplární přístup. Strategie léčby se stanovuje na tzv. konziliu, kterého se účastní tým odborníků. V případě rozhodování léčby u nádorů hlavy a krku bývá přítomný radiační onkolog, otorinolaryngolog, patolog, radiolog a stomatochirurg. Tato mezioborová spolupráce odborníků zajišťuje optimální indikaci a sekvenci jednotlivých léčebných modalit. Mezi faktory, jež ovlivňují výběr léčby řadíme lokalizaci nádoru, pokročilost onemocnění vyjádřenou TNM klasifikací, histologický typ nádoru a grading. Dalšími neméně rozhodujícími parametry bývají: biologický a nutriční stav pacienta, věk, přidružené onemocnění a v neposlední řadě pak pacientova preference léčebné alternativy. Po zhodnocení všech těchto parametrů se rozhodne o záměru léčby. Léčebná strategie klade důraz na základní lokální kontrolu onemocnění, kterou zajišťují základní léčebné modalit - radioterapie a chirurgie. V posledních desetiletích dochází k začlenění chemoterapie, či cílené léčby do radioterapeutických schémat, která slouží k zesílení účinku léčby. (7)

3.2 Chirurgická léčba

Chirurgie patří mezi základní metodu při léčbě nádorů hlavy a krku, která je považována za radikální a tím i vysoce účinnou modalitu. Chirurgické odstranění nádoru bývá základem léčby nejméně dvou třetin pacientů se solidním nádorem hlavy a krku. U časných stadií, kde lze odstranit primární nádor s dostatečně širokým bezpečnostním okrajem, bývá používána samostatně. Pokud je u pacienta prokázáno regionální metastatické postižení nebo pokud existuje předpoklad výskytu subklinických metastáz, odstraňuje se kromě primárního nádorového ložiska současně i spádová lymfatická oblast. S pokročilostí onemocnění však účinnost chirurgické léčby klesá, v důsledku toho bývá u lokálně pokročilých stadií většinou doplněna pooperační radioterapií.

Mezi přednosti chirurgické léčby řadíme odstranění nádorové masy i části spádového lymfatického systému jedním zákrokem a přesné stanovení rozsahu choroby v definitivním histologickém preparátu. V současnosti patří k nejvíce diskutovaným otázkám radikalita chirurgických postupů a kvalita života po operaci. Trendem dnešní

doby je spíše volba funkčně a kosmeticky příznivějšího řešení s použitím následné adjuvantní radioterapie. (15)

3.3 Radioterapie

Jedná se o značně komplexní léčbu, která vyžaduje jak moderní vybavení na pracovišti, tak i vysoce kvalifikovaný zodpovědný tým (lékař, fyzik, radiologický asistent). Dnešní standardní léčbou operovatelných nádorů hlavy a krku bývá chirurgická léčba s následným pooperačním ozářením. Nutno podotknout, že u některých malých nádorů (např. nádor hrtanu) je radioterapii dávaná přednost z důvodu možnosti zachování funkce orgánu. V některých situacích bývá preferován nechirurgický postup (konkomitantní radiochemoterapie, radioterapie s alterovaným frakcionačním režimem) s operačním výkonem ponechaným jako záchranná léčba. Výsledky nechirurgického přístupu mohou být srovnatelné ve smyslu celkového přežití při mnohem lepší kvalitě života. Pokud se jedná o lokálně a regionálně pokročilý inoperabilní nádor je nejvhodnější volbou konkomitantní radiochemoterapie nebo radioterapie s alterovaným frakcionačním režimem. (7)

3.4 Chemoterapie

Základním principem chemoterapie je nitrožilní podávání cytotoxických látek cytostatik, které jsou produkty chemických syntéz. Při léčbě nádorů hlavy a krku se nejčastěji používají platinové deriváty, 5-fluorouracil, mitomycin C, z novějších pak taxany. Protinádorová chemoterapie způsobuje zejména poruchy DNA (deoxyribonukleové kyseliny), která nese genetickou informaci nebo struktury nutné k dělení. Působení cytostatik dochází k zastavení růstu nebo smrti zasažených buněk. Bohužel cytostatika nerozlišují, zdali se jedná o nádorové buňky, pro které je typické rychlé dělení, nebo buňky zdravých tkání s fyziologicky rychlou proliferací (buňky v kostní dřeni, trávicím traktu, reprodukčních orgánech nebo vlasových váčcích). Proto podání těchto látek přináší i mnoho vedlejších účinků. (18)

Závažnost nežádoucích účinků závisí na druhu, dávce podané chemoterapie a celkovém stavu organismu, který může být limitujícím faktorem pro podání. Nejčastěji se mohou vyskytnout nežádoucí účinky terapie, např. nevolnost, únava, vypadávání vlasů, zvracení či nechutenství. Nežádoucí účinky lze potlačit včasným zahájením podpůrné

léčby, která zahrnuje ošetřování sliznic, podávání analgetik, hydratační a nutriční podporu pacienta. Přestože s sebou nese podání chemoterapie řadu vedlejších reakcí, které mohou způsobit přechodný diskomfort pro pacienta, výsledky působení na nádorové buňky ve skutečnosti silně převažují.

Terapie většinou probíhá v léčebných cyklech, kdy přestávky mezi cykly umožňují regeneraci buněk, kterou mají zdravé buňky lepší než nádorové. Délka aplikace chemoterapie záleží zejména na druhu nádoru, jeho rozšíření v organismu a v neposlední řadě na léčebném cíli. Celková léčba může být pro pacienta velmi náročná jak po fyzické, tak i po psychické stránce. Z tohoto důvodu se doporučuje pobyt v onkologických centrech, která jsou schopna poskytnout léčbu v celé její komplexnosti. (18)

Paliativní chemoterapie

Cílem paliativní léčby bývá zpomalit nádorovou progresi a zmenšit či odstranit příznaky způsobované nádorem. Paliativní chemoterapie je indikovaná zejména u pacientů s lokálně neřešitelnými a pokročilými či recidivujícími nádory nebo u pacientů s výskytem vzdálených diseminací. U těchto indikací se v posledních letech začíná užívat i cílená biologická léčba z důvodu zlepšení účinku léčby. Dříve bylo za standardní cytostatický režim považováno podání metotrexátu v týdenním intervalu, nicméně pozdější studie ukázaly na vyšší efektivitu léčby, která sestávala v kombinaci cisplatiny a 5-fluorouracilu (PF). I přes testování nových cytostatik (např. taxany, gemcitabin, vinorelbin) u kterých se předpokládala vyšší léčebná odpověď se tento předpoklad nedokázal. Proto režim PF zůstává základním pilířem u paliativní léčby metastazujících či recidivujících dlaždicobuněčných nádorů hlavy a krku. (18)

Neoadjuvantní chemoterapie

Základní princip neoadjuvantní chemoterapie tkví ve zmenšení rozsahu primárního nádoru a případné eradikace mikroskopických vzdálených metastáz. Význam podání před samotnou radioterapií je sporný, jelikož existuje málo důkazů o přesvědčivých účincích této modality. Nové režimy založené na kombinaci docetaxelu, cisplatiny a fluorouracilu vykazují sice lepší účinnost než samotná cisplatina s fluorouracilem, ale rozhodně by neměly být upřednostňovány před konkomitantní chemoradioterapií. (18; 19)

Konkomitantní chemoradioterapie

Předmětem intenzivního výzkumu se stala tzv. konkomitantní chemoradioterapie, která zahrnuje současné podání chemoterapie a radioterapie. Původní koncepce byla součástí pouze paliativní léčby, ale v posledních dvou desetiletích se stala i součástí léčby kurativní. Závěry klinických studií zabývajících se použitím konkomitantní chemoradioterapie při léčbě lokálně a lokoregionálně pokročilých nádorů hlavy a krku dokazují zlepšení léčebných výsledků se současným pozitivním dopadem na celkové přežití pacientů. Například v roce 2000 byla publikována metaanalýza randomizovaných klinických studií, které srovnávaly samotnou radioterapii a radioterapii v kombinaci s chemoterapií. Tato metaanalýza zaznamenávala více než 10 tisíc nemocných od roku 1965 do roku 1993. Závěrem bylo zjištěno, že ke zlepšení pětiletého přežití došlo u pacientů, kterým byla podávána konkomitantní chemoradioterapie. (18; 20)

Jiná metaanalýza 18 randomizovaných studií tentokrát z let 1970 - 2000 zkoumala použití cytostatik. Nejeftektivnější výsledky terapie byly při použití platinových derivátů, kdy se snížilo riziko úmrtí o 12%. Další nejnovější aktualizovaná verze metaanalýzy MACH-NC zahrnující 87 randomizovaných studií z let 1965 - 2000 přináší potvrzení výsledků z předchozích studií. Tím dokazuje přetrvávající benefit konkomitantní chemoradioterapie, který je v této studii vyjádřený snížením relativního rizika úmrtí o 19 %.

Velkou předností tohoto postupu je možnost zachovat orgán, na druhé straně tato terapie vede k vyšší toxicitě léčby oproti srovnání jen jedné terapeutické modality, tudíž je nutné zhodnotit celkový stav pacienta. Podání této terapie je dnes považováno za standardní postup při léčbě nádorů hlavy a krku přestože optimální režim není znám a je předmětem výzkumu. Současná léčba se zaměřuje na podání chemoterapie ve zkrácených cyklech, kdy lze předpokládat účinek na větší množství nádorových buněk v senzitivních fázích buněčného cyklu a snížení rizika vzniku radiorezistentních klonů. Nejčastěji se při léčbě nádorů v oblasti hlavy a krku podává cisplatina v třítýdenním či týdenním režimu nebo karboplatina, či taxany. (18)

Adjuvantní chemoradioterapie

Pooperační chemoradioterapie u lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku, zvláště u pacientů s vysokým rizikem, patří v současné době mezi standardní postupy léčby těchto nádorů. Adjuvantní chemoradioterapie zahrnuje postup, jenž může zvýšit místní kontrolu

současným podáním radiosenzibilizujícího cytostatika. V řadě studií byla zjištěna pro lokálně pokročilé nádory vyšší účinnost adjuvantního podání konkomitantní chemoradioterapie než samotné radioterapie. Indikace samotné adjuvantní chemoterapie se ukázala jako málo nadějná a z hlediska evidence based medicine se nedoporučuje. (18; 19; 21)

Indukční chemoterapie

Principem indukce v léčbě pokročilých nádorů hlavy a krku u doposud neléčených pacientů je podání několika cyklů samotné chemoterapie. Posléze se provede zhodnocení výsledků a pacientovi se naplánuje další postup léčby (chirurgický zákrok nebo radioterapie). Mezi hlavní výhody této terapie patří zmenšení rozsahu primárního nádoru a případná eradikace vzdálených metastáz. Podle nejnovějších studií v léčbě nádorů hlavy a krku není doposud jednoznačně a přesvědčivě dokázáno prodloužení celkového přežití pro kombinaci indukční chemoterapie následované konkomitantní chemoradioterapií, proto není tento sekvenční postup používán jako standardní. Závěrem je nutno podotknout, že hlavním pilířem v léčbě nádorů hlavy a krku zůstává konformní radioterapie popřípadě chirurgická léčba nikoliv chemoterapie, která slouží pouze jako doplňující léčba. (15; 18; 22)

3.5 Biologická léčba

Princip biologické léčby spočívá v podání cílených látek proti strukturám specifickým pro nádorovou tkáň. Antigen, nacházející se na povrchu nádorových buněk, se podařilo blokovat navázáním specifických protilátek. Nejpoužívanější monoklonální protilátkou je v současné době Cetuximab, který se váže na receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR) a tím brání nádorové proliferaci, vývoji a metastazování. Randomizovaná studie, která porovnávala radioterapii s Cetuximabem oproti samostatné radioterapii přinesla benefit u kombinované léčby, jenž činil 9% prodloužení pětiletého přežití. Léčba se tak může stát alternativní možností u pacientů pro které je nevhodná chemoradioterapie s cisplatinou. (18; 19; 22)

4 RADIOTERAPIE NÁDORŮ HLAVY A KRKU

4.1 Radiobiologické vlastnosti nádorů hlavy a krku

Pro určení správného režimu radioterapie je nezbytná znalost důležitých faktorů, které mají vliv na biologické chování daného nádoru. Mezi nejdůležitější řadíme vlastní senzitivitu buněk k ionizujícímu záření vyjádřenou LQ modelem, který pomocí poměru koeficientů alfa a beta ukazuje schopnost reparace. Dlaždicobuněčné nádory hlavy a krku se vyznačují vysokým poměrem alfa/beta okolo 10, což znamená relativně nízkou schopnost reparace ze subletálního poškození. Tato skutečnost však naplatí po dobu celé ozařovací série. V průběhu se totiž poměr zvyšuje na hodnotu kolem 40. Mezi další znaky patří skutečnost, že se růstová frakce během radioterapie zvyšuje se zmenšováním tumoru, s čímž souvisí i oxygenace nádoru, která se také během léčby zvyšuje. Jako další důležitý faktor, který se musí zohledňovat, je nástup tzv. akcelerované repopulace, kdy dochází k rychlému nárůstu klonogenních nádorových buněk (21. až 28. den standardní radioterapie). Tato radiobiologická vlastnost má velký význam pro účinnost terapie, jelikož v tomto období může klasická léčba selhávat. (18; 23)

4.2 Rozdělení radioterapie

4.2.1 Kurativní radioterapie

Základní princip spočívá v aplikaci maximální dávky záření (v případě zevní radioterapie 60-80 Gy) s přijatelnou mírou závažných komplikací (5%) vedoucí k eradikaci nádoru a vyléčení pacienta. U časných stadií dlaždicobuněčných nádorů hlavy a krku bývá obvykle tato terapie indikovaná samostatně. V případě pokročilejších nádorů může být upraven klasický frakcionační režim nebo doplněn systémovou léčbou.

4.2.2 Paliativní radioterapie

Cílem paliativní radioterapie je odstranění nebo alespoň zmírnění symptomů nádorového onemocnění (bolest, obstrukce, krvácení). Paliativní režim se indikuje v případech inoperabilních radiorezistentních nádorů, u akutních stavů (míšňí komprese) nebo pokud není reálný kurativní přístup (současný výskyt vzdálených metastáz) či celkový stav pacienta kurativní léčbu neumožňuje. Aplikace paliativní radioterapie

se provádí v několika málo frakcích s vyšší jednotlivou dávkou (např. 10 x 3 Gy) a jednoduchými ozařovacími technikami (1 - 2 ozařovací pole).

4.2.3 Adjuvantní radioterapie

Pooperační „zajišťovací“ radioterapie má za úkol eradikovat zbytkovou mikroskopickou chorobu. Tím, že je indikovaná po operačním výkonu, obvykle po 4 - 8 týdnech, dochází ke snížení rizika vzniku recidivy a tím i zlepšení celkové doby přežití. U lokálně a regionálně pokročilých nádorů hlavy a krku bývá tato terapie doplněna o konkomitantní chemoterapii. (18; 24)

4.3 Frakcionační režimy

Radioterapie využívá letálního účinku záření na nádorové buňky, jelikož tyto buňky nemají takovou schopnost regenerace enzymatickým systémem jako buňky zdravých tkání. Použitím tzv. frakcionace, což znamená rozdělení celkové dávky do dílčích dávek - frakcí, se docílí vyváženého účinku radioterapie ve smyslu maximálního biologického účinku na nádorovou tkáň a minimálního účinku na zdravé tkáně. (18)

4.3.1 Normofrakcionace

Normofrakcionace tvoří standardní režim v radioterapii, který využívá optimální dávku 1,8 - 2 Gy na frakci, 1krát denně (5 dní v týdnu) do celkové dávky 60 - 70 Gy. Vzhledem k biologickým vlastnostem dlaždicobuněčných nádorů hlavy a krku se na základě zkušeností a výzkumů od této frakcionace odvodily vhodnější režimy s lepším biologickým účinkem tzv. alterované frakcionační režimy. Jejich použitím se zvyšuje lokoregionální kontrola a tím i přežití pacientů.

4.3.2 Alternativní frakcionační režimy

Prvním využívaným alternativním frakcionačním režimem u nádorů hlavy a krku je hyperfrakcionace, která představuje aplikaci menší jednotlivé dávky ve více než pěti frakcích za týden, většinou 2x za den. Za hlavní výhodu se považuje možnost aplikovat vyšší celkovou dávku za ekvivalentního rizika indukce pozdních efektů radioterapie. Naopak za nevýhodu lze považovat výraznější vedlejší účinky u časně reagujících tkání, které se dají ovlivnit pečlivým ošetřováním zejména na sliznicích a kůži. Celkový čas se u hyperfrakcionace nějak výrazně nemění, čímž nelze ovlivnit či úplně zamezit

akcelerované repopulaci klonogenních nádorových buněk. Avšak dostupné randomizované studie, které se zabývaly hyperfrakcionací při léčbě nádorů hlavy a krku, dokazují signifikantně lepší lokoregionální kontrolu nádoru než při použití standardní frakcionace.

Další efektivní režim využívaný při léčbě spinocelulárních nádorů hlavy a krku je akcelerovaná frakcionace, která si zakládá svoji vysokou účinnost na dokončení léčby dříve než dojde k fenoménu akcelerované repopulace klonogenních nádorových buněk. Lze konstatovat, že snižuje šanci na regeneraci nádorových buněk a zároveň nezvyšuje pravděpodobnost poškození normálních tkání (pokud není zvýšena dávka na frakci a je zachován dostatečný interval mezi frakcemi). Tento režim se rozděluje na další dva subtypy, kterými jsou čistá akcelerace a hybridní akcelerace. Čistá akcelerace spočívá pouze ve zkrácení doby, což se jednoduše provede ozařováním standardními dávkami i během víkendu. Oproti tomu hybridní akcelerace je založena jak na změně celkové doby, tak i na změně velikosti frakce, celkové dávky a časové distribuci dávek. Indikující lékař si musí být vědom, že při těchto úpravách často dochází k výraznějším akutním reakcím zdravých tkání (sliznice, kůže), což může ve výsledku vést k přerušení léčby nebo redukcii celkové dávky.

Z hlediska radiobiologické podstaty nádorů hlavy a krku, je nejlepší volbou zkrácení celkové doby a současně i hyperfrakcionace. Na základě těchto úprav vznikly nové hybridní režimy, do kterých se řadí CHART (kontinuálně hyperfrakcionovaná akcelerovaná radioterapie), split-course hyperfrakcionovaná radioterapie a technika konkomitantního boostu. Za nejvíce perspektivní režim je v současnosti považován režim s konkomitantním boostem. Jedním z příkladů tohoto režimu je aplikace 54 Gy během šesti týdnů (po 1,8 Gy jedenkrát denně) a přibližně po polovině léčby přidání druhé denní frakce po 1,5 Gy, kterou se ozařuje menší cílový objem. (18; 25)

4.4 Techniky radioterapie

4.4.1 Konvenční radioterapie

Používané radioterapeutické techniky při léčbě nádorů v oblasti hlavy a krku bývají velmi složité. Kromě primárního nádoru a krčních uzlin se v ozařovaném objemu nachází mnoho kritických orgánů, na něž je nutné brát zřetel, neboť jejich poškození může vést k nevratným změnám. Nejčastěji používanou technikou konvenční radioterapie je technika postupného zmenšování polí tzv. shrinking field technika, kdy se v první fázi ozařuje celá oblast krku ze dvou protilehlých polí do dávky 40 - 44 Gy. Standardním zdrojem

je lineární urychlovač o energii brzděného záření 4 - 8 MV s možností ozařování urychlenými elektrony. Pro vykrývání se používají individuální bloky nikoliv kolimátory jako například u techniky IMRT. Posléze, tj. po dosažení požadované dávky, jsou boční pole stažena před míchu, což limituje navýšení dávky do zadních krčních uzlin, které bývá u nádorů hlavy a krku častokrát žádoucí. Tento vzniklý problém se řeší pomocí bočních elektronových polí, která umožňují dosycení dané oblasti. (7; 18)

4.4.2 3D konformní radioterapie

U trojrozměrné konformní radioterapie, jejíž provedení vychází z trojrozměrného CT vyšetření, se ozařovaná pole přizpůsobují nepravidelnému tvaru cílového objemu buď pomocí bloků nebo systému lamel v hlavici přístroje. Tato technika umožňuje ozářit cílový objem s menším zatížením okolních zdravých tkání. V rámci konformní radioterapie se využívají převážně techniky s využitím více polí. (7; 18)

4.4.3 Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku

Velký posun při léčbě nádorů hlavy a krku přinesla technika IMRT, tj. technika s modulovanou intenzitou svazku. Při léčbě nádorů v oblasti hlavy a krku tato technika umožňuje ozáření cílového objemu při současném šetření zdravých tkání, zvláště v oblasti konkavit cílového objemu (slinné žlázy, mícha). IMRT dokáže kombinovat prostorové tvarování svazku i modulaci napříč svazkem pomocí speciálního mnoholamelového kolimátoru MLC (Multi Leaf Collimator). Starší metodou byla technika step and shoot, kdy docházelo v průběhu přeskupování lamel k vypínání fotonového svazku. Nyní se více užívá technika sliding windows, kdy k přesunu lamel dochází během aplikace fotonového svazku bez přerušení. Za hlavní přednost proti konvenční radioterapii je považováno ozáření celého cílového objemu najednou, což tuto techniku staví do popředí. Při použití IMRT sice dochází k prudkému dávkovému spádu do okolí, čímž lze šetřit okolní tkáně, ale při nepřesném zakreslení cílových objemů zároveň stoupá riziko podzáření tumoru. Nejnovější technologii představuje modulace pohyblivého svazku (IMAT - intensity modulated arc therapy) při které se jedná se o kombinaci klasické IMRT a pohybové terapie. Díky této technice lze dosáhnout vysoce konformního prozáření cílového objemu a zároveň zajistit strmý spád dávky v okolí, čímž je zajištěno maximální šetření zdravých tkání. (7; 18; 26; 27)

Možnost vyhnout se komplikovaným postupům u mnoha technik konvenční a konformní radioterapie přináší technika simultánního integrovaného boostu. Základní princip této techniky spočívá v navýšení jednotlivé i celkové dávky v podobě, ve kterém je nejvyšší pravděpodobnost vzniku recidivy, tzn. makroskopický tumor nebo lůžko tumoru. Díky navýšení dávky na frakci dochází i ke zkrácení celkové doby ozařování, čímž by mělo být sníženo riziko akcelerované repopulace klonogenních nádorových buněk. Dostupné studie, které se zabývaly srovnáváním sekvenčního dvoufázového ozáření s využitím IMRT a IMRT s využitím SIB při léčbě nádorů v oblasti hlavy a krku přináší pozitivnější výsledky u použití IMRT SIB. Bylo zjištěno, že použitím simultánního integrovaného boostu došlo k většímu šetření okolních zdravých tkání a současně bylo dosaženo vyšší konformity. (18; 27; 28; 29)

4.4.4 Brachyradioterapie

Vhodnou technikou pro nádory rtu, jazyka, nazofaryngu nebo při léčbě recidiv a sekundárních tumorů po předchozím zevním ozáření je brachyradioterapie. Tato léčebná modalita představuje druh léčby, při níž je zdroj záření zavedený přímo do nádoru, či jeho bezprostřední blízkosti. Největší výhodou této techniky je prudký spád dávky se stoupající vzdáleností od zdroje, což umožňuje dosažení vysoké dávky v nádoru při šetření zdravých tkání. (18)

4.5 Kritické orgány

Lidské tělo se skládá z buněk a tkání, které dále vytvářejí funkční celky - orgány. Z hlediska radiobiologie existuje několik typů kritických orgánů, které se dělí podle radiosenzitivity a funkčního uspořádání. Míra poškození se odvíjí od velikosti dávky a velikosti ozářeného objemu. Orgány u kterých hraje větší roli velikost maximální dávky než velikost ozářeného objemu, se nazývají sériové orgány mezi které v ORL oblasti řadíme míchu, mozkový kmen a optické nervy. Opakem jsou paralelní orgány u kterých nezáleží na maximální dávce, ale na celkovém ozářeném objemu. Do paralelních orgánů se v ORL oblasti řadí například slinné žlázy. Nejdůležitějším požadavkem u kritických orgánů je dodržování limitních dávek, aby nedocházelo k jejich poškození. (7; 18; 30)

4.6 Toxicita radioterapie

Toxicita, která se vyskytuje během léčby nádorů v oblasti hlavy a krku, se odvíjí od zvolené dávky, velikosti ozařovaného objemu, frakcionačným schématu a použití systémové terapie. Nežádoucí účinky dělíme na akutní, které jsou typické pro rychleproliferující buňky (kůže, sliznice, hematopoetický systém), a chronické, které jsou naopak charakteristické pro tkáň s nízkým a pomalým obratem buněk (podkožní tkáň, svaly).

Během prvních frací se mohou vyskytnout reakce organismu jako jsou: nauzea, kožní změny (erytém a hyperpigmentace) a specifická slizniční toxicita pro ORL oblast (enantém, mukozitida, eroze, fibrinové nálety). Mezi další projevy patří únava, xerostomie, pokles hodnot krevního obrazu, otoky měkkých tkání a chrapot. Kolem čtvrtého týdne dochází k prudkému zhoršení tolerance terapie, což se často projevuje vlhkou deskvamací na kůži a dysfagií vedoucí častokrát k úplné zástavě polykání. Díky porušené slizniční bariéře se může objevit kandidóza v dutině ústní a elevace zánětlivých markerů. Během terapie musí být pacient sledován v pravidelných intervalech. Nežádoucím stavem během léčby bývá pokles váhy s čímž souvisí změna anatomických poměrů na krku. Jako preventivní řešení se u většiny pacientů před zahájením radioterapie zavádí perkutánní endoskopická gastrostomie, která současně pacienta osvobozuje od bolestivého polykání.

Chronické změny jsou proti akutním většinou ireparabilní, což může negativně ovlivňovat kvalitu pacientova života. Mezi pozdější reakce patří změny pigmentace pokožky, atrofie, fibróza podkoží, xerostomie, dysgeuzie. Při ozařování orgánů ve spodnější části dané oblasti se může po čase objevit porucha koordinace a funkce faryngálních konstriktorů, či stenóza jícnu. Velmi častou pozdější reakcí bývá dysfunkce štítné žlázy, většinou hypotyreóza, u které je nutná substituce hormonů. (7; 18)

5 PLÁNOVÁNÍ RADIOTERAPIE NÁDORŮ HLAVY A KRKU

5.1 Poloha a fixace pacienta

Plánování radioterapie zahrnuje činnosti, které na sebe vzájemně navazují. Jako první přichází pacient na RTG nebo CT simulátor, kde je vytvořena ozařovací poloha, která musí být dostatečně komfortní, přesná, stabilní a vždy dobře reprodukovatelná. Při ozařování v oblasti hlavy a krku pacient leží v supinační poloze (poloha na zádech) a rukama volně podél těla. Hlavu má uloženou ve fixační kolébce v pohodlném záklonu. Imobilizace pacienta se provádí pomocí fixačních a polohovacích pomůcek. Při ozařování nádorů ORL oblastí se využívají v průběhu plánování a samotného ozařování termoplastické masky, které mohou fixovat pouze hlavu nebo krk i ramena. Jedná se o snímatelný umělohmotný otisk tvarovaný přímo na pacientovi. Použitím termoplastických masek odpadá nepříjemné označování ozařovacích polí přímo na kůži pacienta. Pro větší komfort se používají soustavy klínů, bloků a podložek pod hlavu.

Dalším krokem je přibližná lokalizace cílového objemu a nastavení zaměřovacích rovin na pacientovi ke kterému slouží systém laserových zaměřovačů. Průmětem těchto rovin vznikne tzv. simulované izocentrum. Tímto jsou získány výchozí souřadnice pro další postup plánování. (7; 18; 31; 32)

5.2 Plánovací vyšetření

Po určení ozařovací polohy a stanovení zaměřovacích rovin následuje plánovací vyšetření, které se nejčastěji provádí buď na CT nebo PET/CT, kde jsou vytvořeny transversální řezy oblasti zájmu. Čím dál častěji se pro plánování využívá PET/CT, které kombinuje pozitronovou emisní tomografii s výpočetní tomografií, čímž umožňuje získat informace jak o morfologii, tak současně o metabolismu tkáně dané oblasti. Při plánovacím vyšetření je pacient nastaven do již stanovené ozařovací polohy. Pro zaznamenání této polohy jsou v místech průsečíků zakreslených rovin na kůži pacienta umístěny kovové kontrastní markery. Získaná data se přenesou do plánovacího systému, kde slouží jako podklad pro plánování. (18; 31; 32)

5.3 Stanovení cílových objemů

Jako další přichází na řadu stanovení cílových objemů. Lékař na jednotlivých řezech zakreslí nejprve obrys těla, kostěných struktur, kontury cílových objemů a kritických struktur. Podle doporučení ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) rozlišujeme tři základní objemy:

1. GTV (Gross Tumor Volume), což je objem nádoru určený diagnostickými zobrazovacími metodami nebo klinickým vyšetřením, dále se rozděluje na GTV – T (primární tumor) a GTV – N (infiltrované lymfatické uzliny)
2. CTV (Clinical Target Volume) do kterého je započítán GTV a lem zahrnující potenciální mikroskopické šíření, popř. i svodný lymfatický systém
3. PTV (Planning Target Volume) do kterého je započítán CTV a lem zahrnující fyziologické pohyby orgánů v organismu (IM, internal margin) a chyby při nastavení pacienta (SM, set-up margin), obvykle 0, 5 cm.

Mezi kritické orgány (OAR, organs at risk) řadíme zdravé tkáně, které musí být při plánování a volbě dávky brány v úvahu vzhledem k nežádoucím účinkům léčby. Jak již bylo uvedeno výše, mezi kritické struktury v ORL oblasti patří mícha, mozkový kmen, štítná žláza, slinné žlázy a optické nervy. Pro kritické orgány jsou stanovené toleranční dávky, které by měly být dodržovány. (18; 29; 31; 32)

5.4 Parametry ozařování

Po zanesení všech potřebných struktur do tomografických řezů je nutné zadat do plánovacího systému všechny parametry samotného ozařování. Mezi ně patří například druh a energie záření, údaje o celkové dávce a frakcionaci nebo velikost a množství ozařovacích polí. Jednotlivá pole se tvarují pomocí přenosu kontur pole ze simulačního snímku nebo přímo v plánovacím systému v módu z pohledu svazku záření BEV (Beam's Eye View). K vykrytí části pole se používají konvenční lité bloky, nebo více lamelové kolimátory (MLC, Multi Leaf Collimator). Bloky jsou univerzální s vysokou přesností vykrytí, ale je s nimi obtížná manipulace z důvodu velké hmotnosti. MLC šetří čas a práci asistentů, nelze jej však použít u všech technik a velikostí polí. (18; 31; 32)

Dávka záření je normalizována na 100% s doporučeným kolísáním v plánovacím cílovém objemu 95 - 107%. Specifikuje se podle ICRU do izocentra, které by mělo být lokalizované doprostřed cílového objemu. Plánovací systém následně podle parametrů vygeneruje ozařovací plán, který lze dále optimalizovat prostřednictvím dávkově

objemových histogramů DVH (Dose-Volume Histogram), které přehledně znázorňují hodnoty dávky v jednotlivých zakreslených strukturách (kritických orgánech). Systém umožňuje porovnání DVH pro různé ozařovací plány a výběr nejvhodnějšího. Ideálního plánu je dosaženo tehdy, když dávka v cílovém objemu dosáhne požadované hodnoty, přičemž kritické struktury jsou vystaveny minimálnímu množství záření.

Systém dále vytvoří digitálně rekonstruovaný rentgenogram (DRR, digitally reconstructed radiograph), který bývá standardně vyhotoven v předozadní a boční projekci. Jedná se o formu klasického rentgenového snímku, numericky vypočítaného a zrekonstruovaného na základě dat z CT vyšetření. Tento snímek slouží jako vzor pro následné simulování ozařování na rentgenovém simulátoru a jako referenční snímek při verifikaci polohy na lineárním urychlovači. (18; 31; 32)

5.5 Simulace ozáření

Poslední fází plánování je přenos dat z plánovacího systému na pacienta a simulace ozáření. Pacient opět navštíví simulátor, kde je nastaven do výchozí ozařovací polohy - stejně jako při provedení plánovacího vyšetření. Na rentgenovém simulátoru jsou zhotoveny snímky ve stejné orientaci jako DRR, se kterými jsou porovnávány. Při CT simulaci jsou zhotoveny řezy, které se srovnávají s řezy z plánovacího systému. Proběhne-li simulace v pořádku, kdy se snímky shodují nebo se od sebe liší jen v zadané toleranci, lze říci, že je pacient připraven k ozařování. V závěru simulace se na kůži pacienta zakreslí roviny "ozařovaného" izocentra. Podle něj bude pacient nastavován v průběhu celé radioterapie. (18; 31; 32)

5.6 Verifikační systémy

Verifikační systémy slouží k precizní kontrole polohy pacienta, velikosti a tvaru cílového objemu před léčbou a během ní. Jde o softwarovou síť, která spojuje simulátor, plánovací systém a lineární urychlovač (případě další jednotky). Ze simulátoru jsou zadávány hodnoty jednotlivých polí a následně jsou transportovány do ozařovače. Ozařovač je schopen automaticky nastavit ozařovací parametry na základě údajů z verifikačního systému. Za velký přínos dnešní verifikace lze považovat to, že systém spustí ozáření pouze pokud se všechny nastavené ukazatele shodují nebo se pohybují v tolerančním rozmezí. (18; 31; 32)

Samotná verifikace nastavení při léčbě nádorů hlavy a krku má v dnešní době dvě podoby. Lze ji provádět buď pomocí elektronového zobrazovacího systému (EPID) nebo systémem CB-CT (Cone-Beam-CT). Elektronový portálový zobrazovací systém, který umožňuje vznik dvojrozměrného obrazu, je plošný detektor megavoltových (MV) fotonů, který se nachází pod pacientem, naproti zdroji terapeutických MV fotonů. Po nastavení pacienta se pořídí MV rentgenová předozadní projekce ozařované oblasti. Tento získaný MV snímek se následně porovnává s DRR, což je snímek získaný ze série CT snímků.

V souvislosti s technikou IMRT, která bývá při léčbě nádorů v oblasti hlavy a krku často použita, se verifikace provádí pomocí systému CB-CT obrazem řízené radioterapie (IGRT, Image Guided Radiotherapy). Tato metoda umožňuje vznik trojrozměrného obrazu, což zaručuje větší přesnost nastavení, kterou si technika IMRT žádá. Systém cone-beam CT, narozdíl od EPID, sestává z kilovoltážní rentgenky a dvou detektorů. Získaný snímek z tohoto systému se porovnává s referenčním snímkem z CT simulátoru. Díky této komparaci se vyhodnotí velikost a směr odchylek. Mezi hlavní výhodu CB-CT patří rychlost získání dat. (18; 31; 32)

6 PET/CT

Hybridní zobrazení PET/CT patří mezi nejmodernější zobrazovací metody současné doby. PET/CT představuje diagnostickou zobrazovací metodu, která spojuje pozitronovou emisní tomografii (PET) a výpočetní tomografii (CT). Získané obrazy obsahují podrobnou informaci jak o anatomické stavbě těla, tak o metabolické aktivitě tkáně. Vyšetření na hybridním skeneru PET/CT lze v onkologii využívat pro zjištění nádorového ložiska, posouzení jeho biologické povahy, rozsahu nádorového onemocnění nebo pro hodnocení účinnosti léčby a zjištění případné recidivy nádoru.

6.1 Fyzikální princip

Zobrazování pomocí PET je založeno na koincidenční detekci dvou fotonů záření gama. Tyto fotony jsou emitovány při přeměně pozitronových zářičů, které se před vyšetřením aplikují pacientovi. V nestabilním jádře pozitronového zářiče dochází k přeměně protonu na neutron, což je provázeno vyzářením kladného náboje ve formě pozitronu a neutrina. Jelikož pozitron nemůže v hmotném prostředí existovat trvale, setkává se na konci své dráhy s elektrony okolní hmoty a dochází k zániku, tzv. anihilaci, za vzniku dvou fotonů záření gama. Vzniklé fotony odlétají v právě opačném směru se stejnou energií 511 keV. Toho, že fotony odlétají téměř po přímce, se využívá při detekci. Detekovaný je pouze takový foton, ke kterému byl zachycen i jeho protějšek. Spojením dvou bodů, kam fotony na detektorech dopadly, dostaneme přímku. Získání velkého množství těchto přímek v mnoha směrech umožňuje rekonstruovat tomografické řezy. (8)

6.2 Průběh PET/CT

V úvodu vyšetření probíhá akvizice topogramu, kdy rentgenka stojí v předem zvolené poloze a lůžko s pacientem plynule projíždí skrz CT gantry skeneru. Takto vzniklý obraz představuje předozadní rentgenovou projekci a slouží pro vymezení oblasti zájmu, která je následně podrobně vyšetřena pomocí CT a PET.

Při CT se používají rentgenové paprsky, které procházejí tělem a detailně zakreslují strukturu vyšetřovaných orgánů. V této části vyšetření se pro lepší odlišení orgánů a cévních struktur používá kontrastní látka. CT akvizice probíhá pouze ve zvolené oblasti

zájmu, která byla vymezena pomocí topogramu. Poté se lůžko s pacientem zasouvá hlouběji do gantry PET skeneru, kde jsou ze stejné oblasti zájmu nasnímána emisní PET data.

Při PET se nitrožilně podává radioaktivní látka, která se vychytává v těle pacienta a umožňuje posoudit metabolismus v tkáních. Akvizice PET neprobíhá kontinuálně - jako u běžných spirálních CT - ale v určitých pozicích označovaných jako "postele" (beds, tj. pásech o délce axiálního zorného pole, 15 - 20 cm) po dobu přibližně 3 minut. Jednotlivé postele se musí zčásti překrývat kvůli poklesu citlivosti PET skeneru na okrajích axiálního pole.

Výhodou PET/CT je snadná fúze CT a PET obrazů, kdy stačí pouhé zvětšení PET obrazů a jejich překrytí přes CT snímky metodou alpha-blending, jež přiřazuje jednotlivým modalitám různou míru průhlednosti. (8; 33)

6.3 Příprava pacienta před vyšetřením

Pro správné provedení a hodnocení PET/CT je nutná příprava pacienta, která zahrnuje následující aspekty. Základním předpokladem správného provedení a hodnocení PET/CT vyšetření je lačnění. Uvádí se, že dostačuje doba šesti hodin od posledního jídla. Pacient po dobu lačnění konzumuje neslazené nápoje až do samostatného vyšetření, díky čemuž se metabolismus glukózy dostane na bazální úroveň a vyvaruje se zvýšené akumulaci ^{18}F - FDG ve fyziologických strukturách (svalech, střední stěně) a falešně nízké akumulaci ^{18}F - FDG v nádorových buňkách. Dostatečná hydratace pacienta je taktéž důležitá pro snížení radiační zátěže z radiofarmaka a pro řádnou distribuci radiofarmaka v těle vyšetřovaného. Dalším důležitým faktorem ovlivňující kvalitu metabolické části vyšetření je hladina glukózy v krvi - glykémie. Hyperglykémie, nežádoucí stav, zhoršuje výsledný obraz zmenšením kontrastu mezi nádorem a pozadím. (8)

6.4 Plánovací PET/CT

Při použití PET vyšetření v diagnostice se udává velmi vysoká specifita i senzitivita vyšetření, konkrétně u karcinomů hlavy a krku senzitivita 90% a specifita 94%, což je ve srovnání s možnostmi CT podstatně více. Plánovací PET/CT se dnes nejvíce využívá pro plánování radioterapie prováděnou technikou IMRT. Stanovení přesného rozsahu

nádorového onemocnění, které technika IMRT vyžaduje, bývá velice obtížně z důvodu komplikované anatomie v dané oblasti. Použitím PET/CT, jakožto plánovacího vyšetření, dochází ke zlepšení diagnostiky a získání dokonalejších podkladů pro plánování. (27)

Vzhledem k tomu, že plánovací PET/CT vyšetření slouží přímo pro plánování radioterapie, je nutné zajistit stejné podmínky jako při ozařování. Prvním požadavkem je technická úprava stolu pomocí vyrovnávací desky kvůli odlišnému tvaru stolu diagnostického a ozařovacího přístroje. Dále musí být použity všechny fixační pomůcky, které má pacient určené pro samostatné ozařování. U nádorů hlavy a krku to nejčastěji bývá termoplastická fixační maska a klín pod dolními končetinami. Dalším požadavkem na plánovací PET/CT přístroj je laserový poziční systém, který slouží k nastavení pacienta do simulovaného izocentra. (31)

6.5 Používaná radiofarmaka

Radiofarmaka jsou léčiva, které se využívají pro diagnostiku nádorových onemocnění. Jedná se o látky složené ze dvou částí radionuklidu a nosiče (farmakum). Navázáním radionuklidu na nosič, což jsou látky pro tělo vlastní (voda nebo glukóza) vznikají radiofarmaka. Nejčastěji se v klinické praxi využívá biogenní radionuklid ^{18}F a s ním značená fluorodeoxyglukóza (FDG), která přináší informace o metabolismu tkáně. Jiným novějším přístupem v diagnostice nádorů hlavy a krku je zobrazení jejich mitotické aktivity, které poskytuje fluorothymidin (FLT). (8; 34)

6.5.1 2- ^{18}F fluoro-2-deoxy-D-glukóza

Fluorodeoxyglukóza patří v nukleární medicíně mezi nejčastěji využívaná radiofarmaka. V odborné literatuře je tato molekula glukózy u které je kyslík na pozici 2' nahrazen radioizotopem ^{18}F , často označována jako molekula století. Při klinické potřebě zobrazit většinu tumorů představuje PET/CT s ^{18}F - FDG metodu první volby. Ačkoliv se jedná o nejčastěji používané radiofarmakum, je nutné brát na vědomí i negativní vlastnosti tohoto radiofarmaka zejména při hodnocení odezvy maligních nádorů na léčbu. Mnohdy dochází ke zvýšení lokální akumulace ^{18}F - FDG v nádoru i okolní tkáni, protože v nich často s použitím chemoterapie vzniká zánětlivý proces. Touto zvýšenou akumulací může docházet k falešné pozitivitě v zánětlivých tkáních, což znesnadňuje vyhodnocení progresu nebo naopak regrese tumoru. (8; 35; 36)

6.5.2 ^{18}F -3'-fluoro-3'-deoxy-thymidin

Fluorothymidin lze označit jako analog tymidinu, který v pozici 3 obsahuje radionuklid 18-fluoru. Tento radioizotop fluoru s poločasem rozpadu 109, 7 minut představuje významný zdroj pozitronů, který se velmi často používá pro diagnostické PET zobrazování. Na základě laboratorních studií bylo dokázáno, že míra akumulace ^{18}F - FLT souvisí s mírou mitotické aktivity tkání. (8; 37)

„ ^{18}F FLT se akumuluje v proliferujících buňkách jako marker tyrosinkinázové aktivity, která během buněčného dělení vzrůstá až 10x.“ (37)

Nutno podotknout, že několikanásobné zvýšení rychlosti mitózy a proliferace buněk je typickým znakem nádorových buněk. Na základě těchto poznatků lze FLT využívat jak pro stanovení proliferace nádorových, tak zejména pro vyhodnocení nádorové odpovědi na probíhající léčbu. Ačkoliv příjem ^{18}F - FLT primárními nádory hlavy a krku je nižší než příjem FDG, byla dokázána srovnatelná spolehlivost detekce s FDG. Jak několik randomizovaných klinických studií ukázalo, hlavním přínos PET/CT s ^{18}F - FLT spočívá v odhalení nových metastáz, či potvrzení suspektních procesů v krčních uzlinách. (8; 27)

6.5.3 ^{18}F FMISO

Dalším využívaným radiofarkamem je fluorem značený misonidazol, známý pod zkratkou FMISO. V současnosti představuje nejrozšířenější radioaktivní tracer využívaný pro studium nádorové hypoxie, která je taktéž velmi důležitým ukazatelem prognózy a odpovědi organismu na léčbu u nádorů hlavy a krku. (38)

PRAKTICKÁ ČÁST

7 FORMULACE PROBLÉMU

Pozitronová emisní tomografie (PET) poskytuje biologickou informaci o nádoru, která je komplementární k anatomické informaci získané pomocí CT vyšetření. Kombinace PET a CT vyšetření může tedy výrazně usnadnit konturaci primárního nádoru a definici metastaticky postižených lymfatických uzlin při plánování radioterapie nádorů hlavy a krku. Hlavní limitací konvenčně používaného PET/CT s fluorodeoxyglukózou jsou falešně pozitivní nálezy způsobené akumulací tohoto radiofarmaka v zánětlivě změněných tkáních nebo v reaktivně změněných lymfatických uzlinách. Naproti tomu fluorothymidin (FLT) je radiofarmakum, které odráží syntézu DNA a není tak ovlivňováno peritumorózními zánětlivými změnami, čehož je možné využít v plánování radioterapie.

8 CÍLE PRÁCE

Mezi základní cíle patří prostudovat odbornou literaturu na dané téma a ověřit přínos vyšetření PET/CT s ^{18}F - FLT při plánování radioterapie u dlaždicobuněčných nádorů hlavy a krku. Dále porovnání výhod a nevýhod CT nebo MR vyšetření s PET/CT vyšetřením, zejména pak s použitím PET/CT s ^{18}F - FLT. V neposlední řadě jsem se pokusila zjistit vliv PET/CT vyšetření s ^{18}F - FLT na možnou změnu stadiu onemocnění a na definici cílových objemů.

9 METODIKA VÝZKUMU

Ke zpracování dané problematiky byl použit kvalitativní výzkum, pro který je charakteristické podrobné zkoumání jednotlivých případů. Formou kazuistik popisují jednotlivé pacienty s nádorem v oblasti hlavy a krku. Součástí každé kazuistiky jsou nálezy ze zobrazovacích vyšetření, které jsem mezi sebou porovnávala. Dále je uveden stručný vývoj onemocnění, popis léčby včetně její toxicity a nakonec zhodnocení léčebného efektu.

10 VÝZKUMNÉ OTÁZKY

Mezi výzkumné otázky, jež jsem si stanovila na začátku práce, patří zjistit výhody PET/CT vyšetření, zejména s použitím ^{18}F - FLT u pacientů s nádory v oblasti hlavy a krku ve srovnání s CT vyšetřením. Dále také prozkoumat, zdali má PET/CT vyšetření s ^{18}F - FLT vliv na možnou změnu stagingu onemocnění a na definici cílových objemů.

11 SBĚR DAT

Sběr dat proběhl v zimním semestru souvislé praxe od 31. 10. 2016 do 16. 12. 2016 na Onkologické a radioterapeutické klinice Fakultní nemocnice Plzeň.

12 VÝZKUMNÝ SOUBOR

Výzkumný soubor sestává z pěti jedinců, kterým byl diagnostikován dlaždicobuněčný nádor v oblasti hlavy a krku. Každý z nich podstoupil radioterapeutickou léčbu na Onkologické a radioterapeutické klinice Fakultní nemocnice Plzeň.

13 VLASTNÍ VÝZKUM

13.1 Kazuistika 1

Šedesátiletý hypertonik, diabetik II. typu s ICHS navštívil v únoru 2012 ambulanci ORL kvůli obtížím při polykání a rezistenci na krku trvající déle než 14 dní. Na základě nejasného nálezu bylo rozhodnuto o následujících vyšetřeních, která měla blíže specifikovat nejasný nález. Sonografické vyšetření krku ozřejmilo v místě rezistence ostře ohraničený laločnatý tumorózní útvar o velikosti 45 x 25 x 46 mm a sekundárně infiltrované uzliny. Jako další bylo provedeno vyšetření krku na magnetické rezonanci, které prokázalo šíření karcinomu hypofaryngu per continuitatem do levé poloviny krku. A dále na levé polovině krku ukázalo několik zvětšených lymfatických uzlin (kolem 10 mm), kdy se dle popisu méně pravděpodobně jednalo o objemnou metastatickou uzlinu. Pomocí laryngoskopie došlo k potvrzení objemného rostoucího tumoru, který infiltroval pyriformní recessus a přerůstal retrokrikoidně střední čáru doprava. Při laryngoskopickém vyšetření zároveň došlo k odebrání objemné excize na histologické vyšetření, které popsalo dysplazii epitelu vzhledu karcinomu. Další MR krku ukázala expanzi na levé polovině krku mezi submandibulární žlázou, kývačem a karotickým cévním svazkem.

Na základě všech provedených vyšetření bylo onemocnění klasifikováno jako spinocelulární karcinom pyriformního recessu hypofaryngu (prorůstající retrokrikoidně doprava) s postižením levostranných krčních uzlin, klasifikovaný T3N2aM0,G1. Vzhledem k rozsahu tumoru se jednalo o operačně neřešitelné onemocnění. Pacient byl v březnu 2012 doporučen k léčbě na Onkologické a radioterapeutické klinice FN Plzeň, kde byl indikován ke konkomitantní chemoradioterapii s radikálním záměrem léčby.

Dne 11. 5. 2012 se pacient dostavil na pracoviště simulátoru, kde absolvoval standardní přípravu před plánovacím vyšetřením. Jako výchozí byla stanovena supinační poloha s horními končetinami podél těla. Dále byla vytvořena fixační termoplastická maska a provedena lokalizace referenční roviny se zakreslením simulovaného izocentra. Ve stejný den byl pacient objednan na zavedení PEG, které proběhlo 29.5. 2012, což bylo druhý den po zahájení radioterapie.

Jako optimální plánovací vyšetření bylo zvoleno PET/CT vyšetření s ^{18}F - FLT, které proběhlo v květnu 2012 na Klinice zobrazovacích metod FN Plzeň. Vzhledem k tomu, že PET/CT vyšetření slouží přímo pro plánování radioterapie, byla nutná technická

úprava pomocí vyrovnávací desky kvůli odlišnému tvaru stolu diagnostického přístroje. Dále byl pacient uložen do stanovené ozařovací polohy a fixován již vytvořenou termoplastickou maskou určenou pro ozařování v oblasti hlavy a krku. Za pomoci laserového pozičního systému došlo k nastavení pacienta do simulovaného izocentra, kde byly průměty rovin označeny třemi rentgenkontrastními značkami.

Jako první, po podání 80 ml neionické jódové kontrastní látky, byla získána CT data. Posléze byl proveden PET záznam, kterému předcházela aplikace ^{18}F - FLT o aktivitě 94,1 MBq, jenž trval 140 minut. Vyšetření bylo provedeno se zaměřením na hlavu, krk a plíce za použití PET/CT přístroje Biograph HiRez/16 slice. Provedené PET/CT potvrdilo karcinom hypofaryngu, který se infiltrativně šířil na levou polovinu krku, bez jednoznačného metastatického postižení uzlin na krku. Po vyšetření byly CT a PET snímky odeslány do plánovacího systému Onkologického a radioterapeutického oddělení FN Plzeň a na základě těchto snímků došlo k vytvoření ozařovacího plánu.

V období od 28.5. 2012 do 11.7. 2012 pacient podstoupil zevní radioterapii, která byla provedena technikou simultánního integrovaného boostu svazkem s modulovanou intenzitou (SIB-IMRT). Cílový objem byl rozdělený na tři podobjemy s různými dávkovými hladinami:

- PTV1 (hypofarynx, uzliny Ib-V bilat., RP) s jednotlivou dávkou 1,64 Gy do celkové referenční dávky 54 Gy,
- PTV2 (hypofarynx, uzliny Ib-III sin., RP) s jednotlivou dávkou 1,8 Gy do celkové referenční dávky 59,4 Gy,
- PTV3 (tumor pyriformního recesu, adenopatie vlevo) s jednotlivou dávkou 2,12 Gy do celkové referenční dávky 70 Gy.

Ozařování probíhalo ve 33 frakcích ze 7 polí brzdným svazkem záření o energii 6 MV. Verifikace nastavení v průběhu radioterapie probíhala pomocí systému cone-beam CT. Po celou dobu léčby byla konkomitantně podávána chemoterapie – cisplatina v dávce 40 mg/m² i.v. 1krát týdně, celkem 4 cykly. Kvůli elevaci renálních testů byla jednou podána karboplatina v dávce 210 mg i.v.

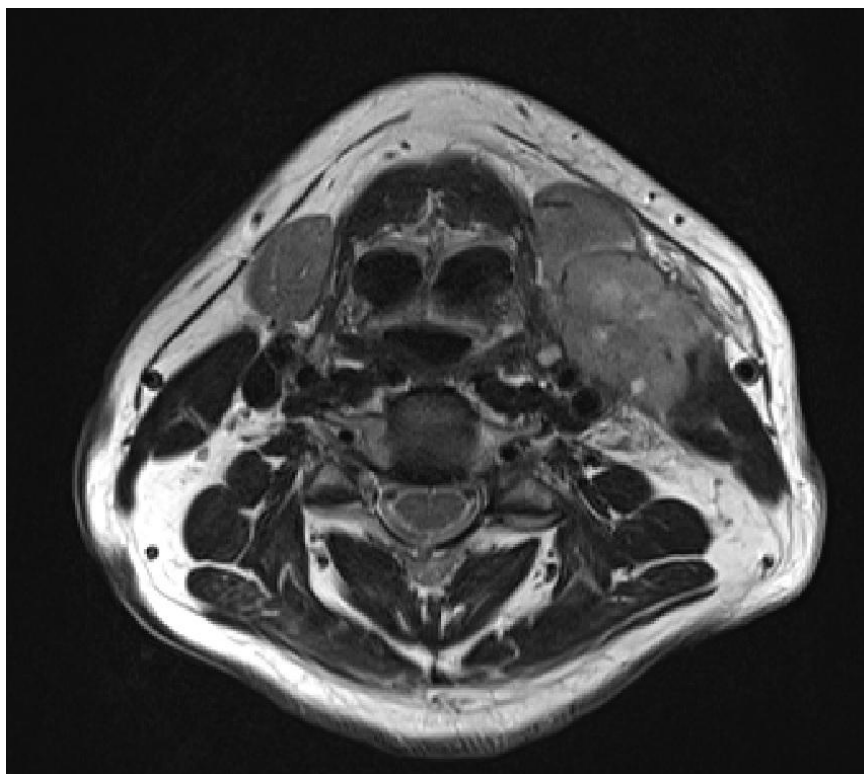
Během léčby u pacienta došlo k akutním projevům postradiační toxicity, která se projevovala xerostomií, ztrátou chuti k jídlu a mírnou mukosítidou. Při průběžných kontrolách během ozařování docházelo k pomalé regresi primárního tumoru. Po ukončení léčby projevy akutní toxicity vymizely. V rámci dlouhodobého sledování a vyhledávání projevů chronické toxicity byla pacientovi diagnostikována postradiační thyroditida

s hypotyreózou a zahájena substituční léčba. Jinak se doposud u pacienta nevyskytly žádné jiné projevy pozdní toxicity.

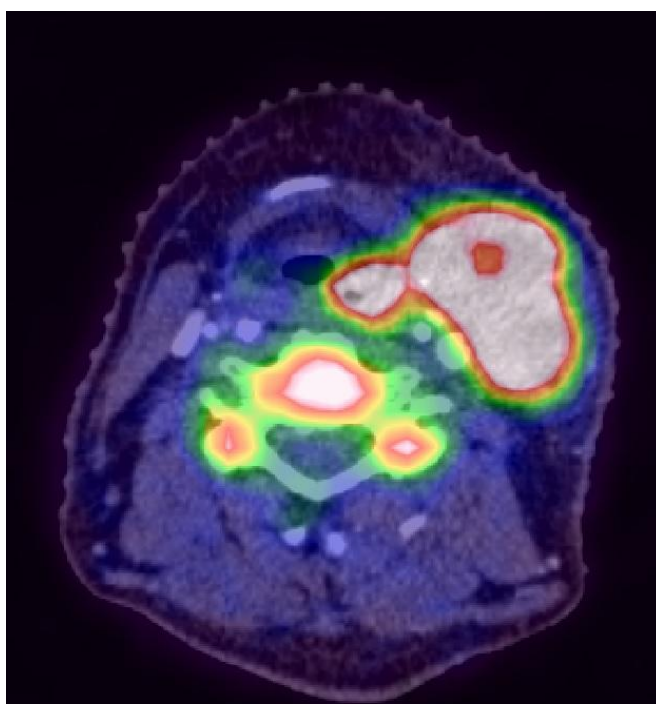
Měsíc od zahájení léčby bylo provedeno kontrolní PET/CT s ^{18}F - FLT vyšetření pro zhodnocení odpovědi nádoru na léčbu. PET/CT s ^{18}F - FLT ukázalo zmenšení nádoru hypofaryngu, kdy jeho proliferační aktivita parciálně poklesla. Dále PET/CT přineslo podstatné informace tím, že ozřejmilo jednotlivé uzliny na levé polovině krku, které splývaly do objemného paketu. Centrum jednotlivých uzlin bylo nekrotické a po obvodu těchto uzlin byl popsán patrný vaskularizovaný lem se zvýšenou proliferační aktivitou.

Závěr:

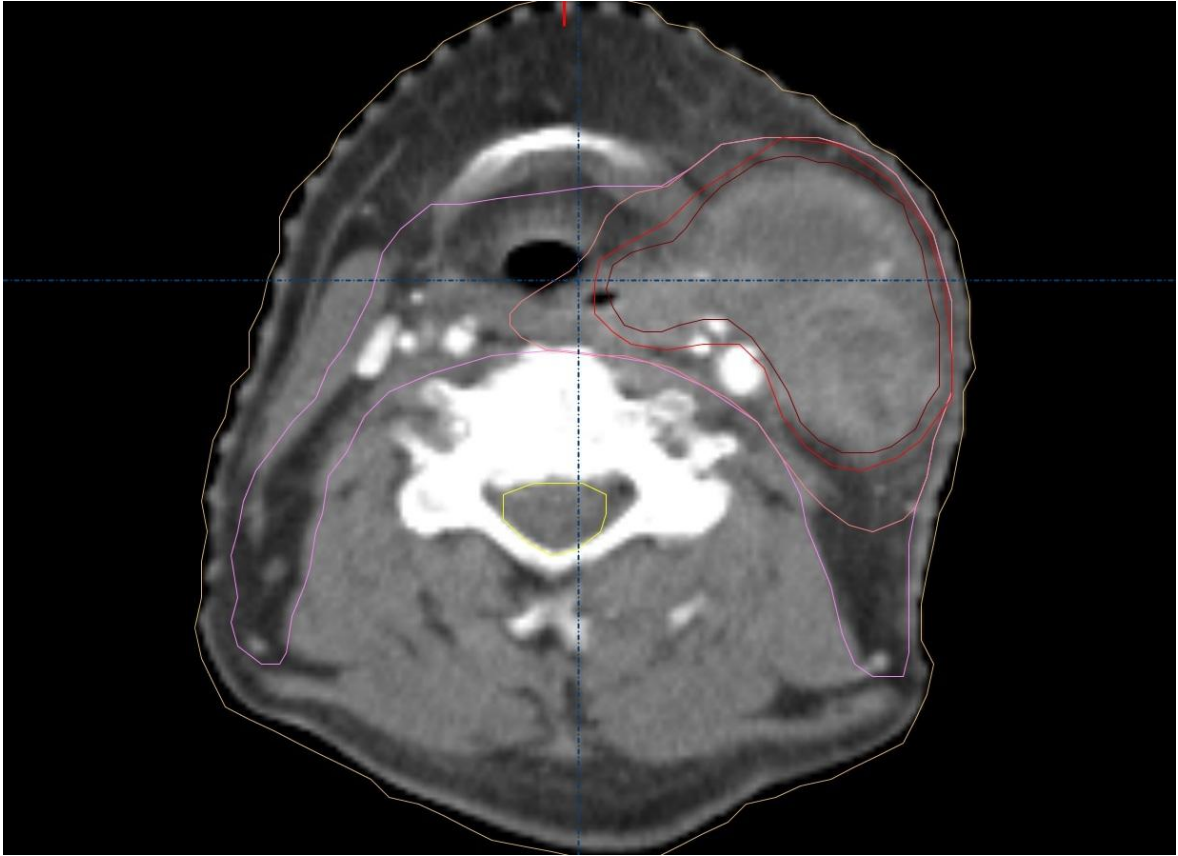
Všechna provedená diagnostická vyšetření před plánovacím PET/CT přinesla jednotné informace o primárním ložisku, kdy se jednalo o karcinom hypofaryngu, šířící se na levou stranu krku. Oproti tomu se závěry rozcházely u popisů krčních uzlin. Zatímco sonografické vyšetření popisovalo infiltrované uzliny, na základě MR byly ty samé uzliny popsány sice jako zvětšené, ale nepravděpodobně z důvodu metastatického postižení. Plánovací PET/CT s ^{18}F - FLT potvrdilo karcinom hypofaryngu, který se infiltrativně šířil na levou polovinu krku, ale taktéž jednoznačně nepotvrdilo metastatické postižení krčních uzlin. Otázka ohledně krčních uzlin zůstala tudíž otevřená i po plánovacím vyšetření. Důležité informace ohledně suspektních uzlin přineslo až kontrolní PET/CT s ^{18}F - FLT, které bylo provedeno měsíc od zahájení léčby. Přínos tohoto vyšetření spočíval v ozřejmění původně nejasných uzlin, které byly na základě získaných dat potvrzeny z metastatického postižení, a v možnosti zhodnocení efektu léčby, které kontrolní PET/CT přineslo. Po ukončení radioterapie - s odstupem 4 měsíců - bylo provedeno další PET/CT s ^{18}F - FLT na základě kterého lze říci, že bylo dosaženo kompletní remise onemocnění. V květnu 2014 pacient podstoupil exstirpaci uzlin z důvodu suspektní recidivy, ta se však nepotvrdila. Nyní je pacient dispenzarizován jak na onkologické, tak i ORL ambulanci. Poslední kontrola proběhla v březnu 2016 (4 roky po léčbě), kdy byl pacient bez známek nádorového onemocnění.



Obrázek 5: MR krku - axiální řez (karcinom hypopharyngu šířící se do levé poloviny krku).
Zdroj: FN Plzeň.



Obrázek 6: Infiltrovaná oblast - PET/CT s ^{18}F - FLT, axiální řez
(karcinom hypofaryngu šířící se do levé poloviny krku, včetně
invaze do karotického prostoru). Zdroj: FN Plzeň



Obrázek 7: Karcinom hypofaryngu.

Zakresleny cílové objemy pro aplikaci radioterapie. Zdroj: FN Plzeň.

13.2 Kazuistika 2

Čtyřiašedesátiletý pacient, bývalý kuřák, navštívil kvůli pocitu cizího tělesa v krku v březnu 2011 ORL FN v Plzni. Na základě vyšetření mu byl zjištěný rozsáhlý tumor postihující pravou polovinu jazyka, který prorůstal na přední patrový oblouk. Z tumoru bylo ihned odebráno několik částek k histologickému vyšetření. U prvního vzorku, který pocházel z předního patrového oblouku, byly nalezené fragmenty, které odpovídaly dobře až středně diferencovatelnému nerohovějícímu dlaždicobuněčnému karcinomu. U druhého vzorku odebraného z kořene jazyka byly nalezené stejné fragmenty buněk a v jednom úseku navíc zastižen dlaždicobuněčný epitel s dysplastickými změnami odpovídající karcinomu in situ. Pacient podstoupil další diagnostická vyšetření, která přinesla více informací o rozsahu onemocnění. Jako první bylo provedeno sonografické vyšetření, které popsalo mezi příušní a podčelistní žlázou jednu zvětšenou uzlinu (velikosti 20 mm) s nepravidelnou kůrou. Tato suspektní uzlina byla doporučena k dalšímu diagnostickému vyšetření. Jako další následovalo CT vyšetření krku, které potvrdilo tumor kořene jazyka vpravo (velikosti 47x34 mm axiálně), který prorůstal do orofaryngu, a oboustranně zmnožené lymfatické uzliny podél kývačů. Vytvořený RTG snímek plic byl bez známek generalizace onemocnění. Na základě všech provedených vyšetření bylo onemocnění klasifikováno jako středně diferencovaný dlaždicobuněčný karcinom kořene jazyka s prorůstáním do orofaryngu s podezřením na metastatické postižení krčních uzlin, dle TNM klasifikace T3N1M0, G2 (FN Plzeň). Jelikož byl nádor za hranicí operability, byl pacient objednan na onkologické vyšetření. Na konsiliu, které proběhlo v dubnu 2011, byl pacient doporučen k ozáření orofaryngu a svodné lymfaticky konkomitantně s chemoterapií.

V dubnu 2011 se pacient dostavil na pracoviště simulátoru, kde absolvoval standardní přípravu před plánovacím vyšetřením. Jako výchozí byla stanovena supinační poloha s horními končetinami podél těla. Dále byla vytvořena fixační termoplastická maska a provedena lokalizace referenční roviny se zakreslením simulovaného izocentra. Tentýž měsíc mu byla dále provedena esofagogastroduodenoskopie se zavedením preventivní perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG).

Jako optimální plánovací vyšetření bylo zvoleno PET/CT vyšetření s ^{18}F - FLT, které proběhlo v dubnu 2012 na Klinice zobrazovacích metod FN Plzeň. Jako první byla po podání 80 ml neionické jódové kontrastní látky získána CT data, posléze byl proveden

PET záznam. Provedené vyšetření prokázalo tumor orofaryngu s vysokou proliferační aktivitou, který infiltroval kořen jazyka a patrovou mandli. Kaudálně se tumor šířil až do oblasti pyriformního recessu a kraniálně téměř k ústí Eustachovy trubice. Vpravo v úrovni C1 byla metastaticky infiltrovaná uzlina (velikosti 15 mm), dále za úhlem mandibuly vpravo byly nalezeny dvě vysoce akumulující mízní uzliny (velikosti 14 a 15 mm). Dále byla popsána mnohočetná lymfadenopatie na obou polovinách krku (více vpravo). Na základě získaných dat z PET/CT došlo ke změně stagingu z původní TNM klasifikace T3N1M0 na T3N2cM0.

V časovém období od 16. 5. – 1. 7. 2011 pacient absolvoval radikální radioterapii bilaterálních krčních uzlinových oblastí s následnou dávkovou eskalací na oblast orofaryngu a rizikových skupin a s další eskalací na oblast tumoru a adenopatii.

- Od 16. 5. do 17. 6. 2011 byla ozařovaná oblast orofaryngu a bilaterálních uzlinových oblastí (I-V), včetně uzlin retrofaryngeálních, 25 frakcemi á 2 Gy/fr. do totální referenční dávky 50 Gy z 11 polí.
- Od 20. 6. do 24. 6. 2011 došlo k redukcí cílového objemu na oblast orofaryngu a rizikových uzlinových oblastí (Ib dx., II-IV), kdy bylo ozáření provedeno 5 frakcemi á 2 Gy/fr. do totální referenční dávky 10 Gy (celková dávka 60Gy) ze 7 polí.
- V poslední části ozařování 27. 6. do 1. 7. 2011 došlo k redukcí cílového objemu na tumor orofaryngu a adenopatii, které bylo provedeno v 5 frakcích á 2 Gy/fr. do totální referenční dávky 10 Gy ze 4 polí.

Ozařování probíhalo „shrinking field“ technikou ve 35 frakcích z 22 polí, na lineárním urychlovači brzdným svazkem záření o energii 6, 10 a 18 MV. Verifikace nastavení probíhala v průběhu radioterapie pomocí systému cone - beam CT. Od původně plánované potenciace chemoterapií bylo ustoupeno vzhledem k výrazné elevaci jaterních testů těsně před zahájením léčby.

Pacient toleroval radioterapeutickou léčbu špatně, poměrně záhy došlo k očekávaným obtížím, jež vyplývaly z akutní postradiační mukositivity, která se manifestovala bolestivým polykáním, poruchou vnímání chuti jídla a pocitem suchosti v ústech. Postupně došlo k nemožnosti přijímat potravu per os, proto pacient využíval zavedenou perkutánní gastrostomii. V dutině ústní se objevil soor, který vymizel po přeléčení antimykotikem. Později se na ozářené kůži objevila suchá deskvamace.

V červnu, měsíc od zahájení radioterapie, pacient podstoupil kontrolní PET/CT vyšetření s ^{18}F - FLT, které prokázalo dobrou odpověď na léčbu a parciální remisi lokoregionálního nálezu. Mimo pozitivní odpovědi na léčbu PET/CT přineslo i podezření na krvácení z radiačního vředu v tumorózní tkáni, jenž bylo nutně doporučeno ke klinickému vyšetření. Ještě tentýž den byl vyšetřen na ambulanci Onkologické a radioterapeutické kliniky FN Plzeň, kdy byl již vzniklý vřed bez známek krvácení a bylo doporučeno pokračování v léčbě.

V rámci sledování bylo, rok po ukončení terapie, provedeno CT vyšetření, při kterém byl oropharynx a hypofarynx popsán bez známek recidivy postižení primárního tumoru.

Dále pacient v září 2012 podstoupil kontrolní PET/CT s ^{18}F - FLT, které ukázalo zvýšenou proliferační aktivitu na úrovni epiglottis a pravé valemuly. Na obou polovinách krku byly patrné uzliny (velikosti do 8 mm) vykazující hraničně zvýšenou aktivitu. V mediastinu a v pravém plicním hilu byly patrné zvětšené uzliny s vysokou proliferační aktivitou.

Na základě nálezu na PET/CT, který potvrdil lokální recidivu základního onemocnění s mnohačetnými uzlinovými metastázami s vysokou proliferační aktivitou uzlin v mediastinu a v pravém plicním hilu, byla pacientovi v říjnu 2012 indikována paliativní chemoterapie (kombinace 5 – fluorouracilu a karboplatiny).

V únoru 2013, po ukončení 4. série paliativní chemoterapie, bylo pacientovi provedeno kontrolní PET/CT vyšetření s ^{18}F - FLT, které ukázalo opětovné zvýšení proliferační aktivity jak v oblasti pravé valemuly a epiglottis, tak i u mnohočetných uzlinových metastáz v mediastinu a v obou plicních hilech. Na základě provedeného PET/CT byla indikovaná změna chemoterapie na docetaxel v monoterapii, celkem absolvoval 7 sérií. V tomto období se pacient cítil bez potíží a byl v celkově v dobrém stavu bez hmatné periferní lymfadenopatie.

Po podání chemoterapie došlo k mírnému zhoršení stavu, které se projevovalo obtížným polykáním, pálením v dutině ústní a střídáním teplot (kolem 38°C). Při kontrolním vyšetření byl v dutině ústní nalezen masivní soor a v laboratorním vyšetření leukopenie, která poukazovala na známky infekce. V září 2013 navštívil ambulanci kvůli přetrvávající závratí, bolesti kloubů a neustupující parestézii prstů.

V květnu 2013 bylo provedeno kontrolní PET/CT trupu s ^{18}F - FDG, které ukázalo parciální zmenšení uzlinových metastáz v pravém plicním hilu. Dále byla díky PET/CT v plicích nalezena nová kavitovaná, FDG neakumulující, ložiska u kterých se mohlo jednat

o aviabilní metastázy. V červnu 2013 byla pacientovi diagnostikována flebotromboza distální části stehna a bérce levé dolní končetiny.

V září 2013 bylo provedeno další kontrolní PET/CT trupu s ^{18}F - FDG, které určilo zvýšenou akumulaci v musculus mylohyoideus a v uzlinových metastázách v pravém plicním hilu a mediastinu. Na doporučení radiodiagnostika z důvodu vyloučení ložiskových změn byla dále provedena MR mozku, která byla bez známek metastáz. Na základě těchto vyšetření se jednalo o stabilizaci onemocnění. Bylo rozhodnuto o návratu k léčbě při progresi onemocnění. Pacient dále docházel na pravidelné kontroly, kdy udával subjektivně dobrý stav.

V květnu 2014 se jeho zdravotní stav zkomplikoval. Nebyl schopný přijímat potravu, zvracel a trpěl třesem celého těla. Z důvodu posouzení zdravotního stavu byla provedena MR krku a mozku, na které byly nalezeny tři metastázy v zadní jámě lební a jedna v levém plicním apexu. Největší metastáza v zadní jámě tlačila na mozkový kmen, čímž způsobila obstrukční triventrikulární hydrocefalus. Na základě tohoto nálezu byl pacient doporučen k ozáření mozku v rámci paliativní radioterapie.

Nemocný byl 13. 5. 2014 přijat na Onkologickou a radioterapeutickou kliniku FN Plzeň k symptomatické terapii ve velmi vážném stavu - zvracel po každém jídle, trpěl závratěmi, nemohl chodit ani mluvit. Po kortikoidech a infuzích se jeho stav mírně zlepšil a bylo zahájeno ozařování krania. Dne 25. 5. 2014 byl po domluvě s rodinou propuštěn na dovolenku, kde po více než třech letech boje s nemocí ve spánku zemřel.

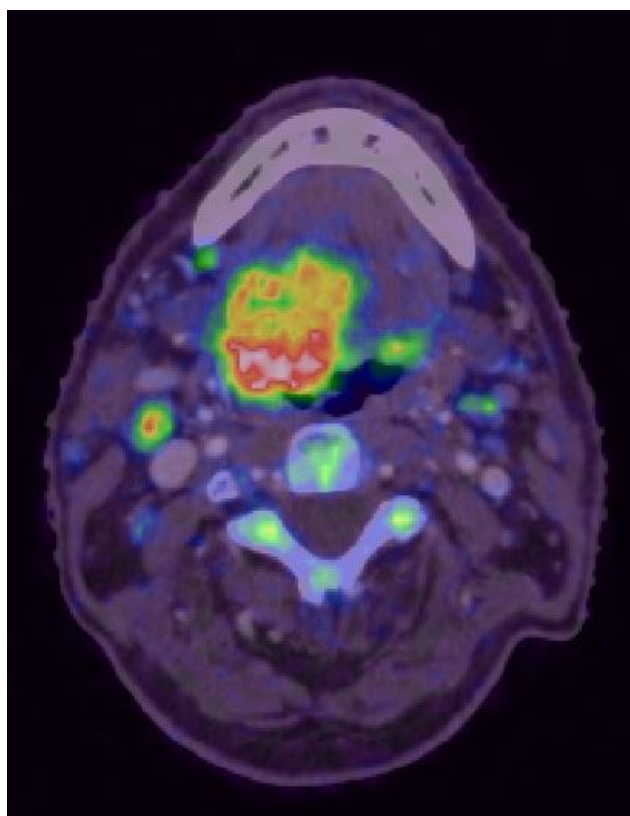
Závěr:

Na základě histologického, sonografického a CT vyšetření bylo onemocnění klasifikováno jako dlaždicobuněčný karcinom kořene jazyka s prorůstáním do orofaryngu s podezřením na metastatické postižení krčních uzlin, dle TNM klasifikace T3N1M0. Na základě získaných dat z PET/CT došlo ke změně stagingu z původní TNM klasifikace T3N1M0 na T3N2cM0. Tímto PET/CT zpřesnilo rozsah onemocnění, které přispělo k přesnějšímu plánování radioterapie a pozdějšímu zacílení dávek.

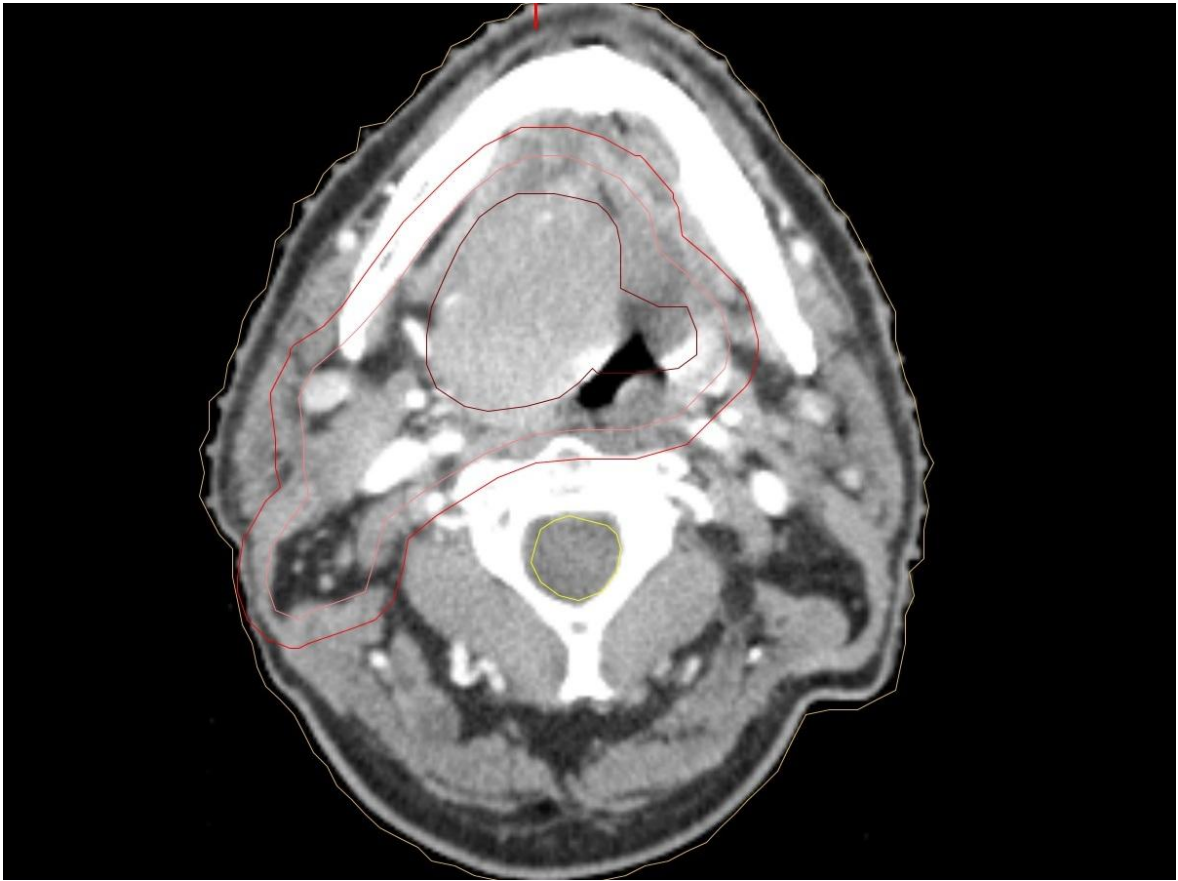
Hlavním přínosem provedeného kontrolního PET/CT vyšetření s ^{18}F - FLT, které se uskutečnilo měsíc od zahájení terapie, bylo zhodnocení účinků radioterapie, kdy došlo k parciální remisi lokoregionálního nálezu. Nejen, že na základě PET/CT došlo k zpřesnění rozsahu onemocnění a ozřejmění uzlin, ale taktéž k přesnější objektivizaci progresu, což vedlo k další změně léčebného postupu.



Obrázek 8: CT vyšetření krku, axiální řez (karcinom kořene jazyka vpravo, oboustranně zmnožené lymfatické uzliny podél kývačů). Zdroj: FN Plzeň.



Obrázek 9: Infiltrovaná oblast- PET/CT s ^{18}F - FLT, axiální řez (tumor oropharyngu, mnohočetná lymfadenopatie na obou polovinách krku). Zdroj: FN Plzeň.



Obrázek 10: Karcinom orofaryngu, mnohočetná lymfadenopatie na obou polovinách krku. Zakresleny cílové objemy pro aplikaci radioterapie. Zdroj: FN Plzeň.

13.3 Kazuistika 3

Čtyřiašedesátiletý muž, bývalý kuřák, diabetik II. typu s ICHS, hepatopatií a poruchou lipidového metabolismu, navštívil v září 2011 ORL ambulanci kvůli bolesti krku. V oblasti pravé mandle bylo nalezeno ulcerózní ložisko přecházející do oblasti jazyka. Z tumoru byl odebrán bioptický vzorek a histologicky byl verifikován infiltrativně rostoucí dlaždicobuněčný karcinom. Pacient byl odeslán na další diagnostická vyšetření.

Jako první bylo provedeno CT plic a mediastina, které bylo bez známek generalizace. Při sonografickém vyšetření byla nalezena velká uzlina sporné dignity při úhlu čelisti vpravo ze které byla provedena punkce. Jako další vyšetření byla provedena MR krku na základě které byl nález popsán jako karcinom kořene jazyka vpravo s nejasným metastatickým postižením uzlin při úhlu mandibuly vpravo a před bifurkací karotid. Na základě všech provedených vyšetření bylo onemocnění klasifikováno jako středně diferencovaný dlaždicobuněčný karcinom pravé tonsily s prorůstáním do hrany kořene jazyka vpravo, do base dutiny ústní vpravo, s metastatickým postižením pravostranných krčních uzlin dle TNM klasifikace T4aN2bM0, G2 (ORL FN Plzeň). Nemocný byl indikován ke konkomitantní aktinochemoterapii.

V listopadu 2011 se pacient se pacient dostavil na pracoviště simulátoru, kde absolvoval standardní přípravu před plánovacím vyšetřením. Jako výchozí byla stanovena supinační poloha s horními končetinami podél těla. Dále byla vytvořena fixační termoplastická maska a provedena lokalizace referenční roviny se zakreslením simulovaného izocentra. Jako optimální plánovací vyšetření bylo zvoleno PET/CT s FLT, které bylo provedeno na Klinice zobrazovacích metod FN Plzeň. Pacientovi bylo intravenózně aplikováno radiofarmakum, konkrétně ^{18}F - FLT o aktivitě 158, 6 MBq. Jako první byla provedena CT data po podání 60 ml neionické jódové kontrastní látky, posléze PET záznam trvající 30 minut. Oproti předchozím vyšetřením, byl na základě PET/CT vyšetření diagnostikován tumor pravé strany jazyka a spodiny ústní s vysokou proliferací a metastatické postižení uzliny na pravé polovině krku, v pravém nadkličku, v pravé axile a paratracheálně v mediastinu, čímž došlo k překlasifikování nálezu na T4aN2bM1. Dále byla popsána drobná ložiska v levé plicí nejasné etiologie.

V období od 5. 12. 2011 do 19. 1. 2012 pacient absolvoval radikální ozáření orofaryngu a spádové lymfatiky technikou simultánního integrovaného boostu svazkem s modulovanou intenzitou (SIB – IMRT). Cílový objem byl rozdělen na tři podobjemy s různými dávkovými hladinami:

- PTV1 (orofarynx, krční uzliny bilaterálně) á 2,12 Gy/fr. do totální referenční dávky 70 Gy.
- PTV2 (orofarynx, uzlinové skupiny RP, Ib – V vpravo) á 1,8 Gy/fr. do totální referenční dávky 59,4 Gy.
- PTV3 (tumor tonsily a jazyk) á 1, 63 Gy/fr. do totální referenční dávky 54 Gy.

Ozařování probíhalo celkem ve 33 frakcích z 9 polí, na lineárním urychlovači, brzdným svazkem záření o energii 6 MV. Verifikace nastavení v průběhu radioterapie probíhala pomocí systému cone-beam CT. Ozařování bylo potencováno konkomitantně podávanou chemoterapií CDDP 70mg 1x týdně, celkem 7 cyklů.

Během léčby se u pacienta objevily projevy akutní toxicity mezi něž patřila mukositida a lehká reakce na ozářené kůži. Pacient v průběhu ozařování podle doporučení ošetřoval dutinu ústní vyplachováním nedráždivými roztoky a promašťováním ozařované kůže. V prosinci 2011 byla pacientovi pro dysfagické potíže zavedena perkutánní gastrostomie. Během půl roku dysfagické potíže téměř vymizely, pomalu se vrátil k běžnému přijímání potravy. Později popisoval jedinou obtíž, kterou byla xerostomie.

Vzhledem k předléčebnému nálezu v mediastinu bylo červnu 2012 provedeno kontrolní PET/CT s ¹⁸F - FLT, kde byl popsán okrsek se zvýšenou proliferační aktivitou, u kterého se jednalo o suspektní recidivu maligního onemocnění. Pozitivní zprávou byl parciální pokles proliferační aktivity v uzlinách mediastina a v pravém plicním hilu. K upřesnění nálezu byla doporučena MRI krku podle které nebyla diferencovaná jednoznačná expanze v oblasti původního tumoru a ani nedocházelo k patologickému postkontrastnímu syčení v postižené oblasti kořene jazyka a patrové mandle.

V říjnu 2012 se pacient necítil dobře. Udával bolesti krku šířící se přes tvář až do ucha. Byla provedena další MRI krku, která prokázala lokoregionální remisi onemocnění pravé poloviny jazyka a pravé poloviny hypofaryngu. Dále byla provedena exstirpace podezřelé uzliny, která byla infiltrovaná karcinomem. RTG snímek plic byl bez známek metastatického postižení.

V listopadu 2012 pacient na ORL klinice FN Plzeň podstoupil operační zákrok při němž byla provedena probatorní excize pravostranných krčních uzlin s nálezem

metastáz dlaždicobuněčného karcinomu pouze v submandibulární uzlině. Později, v prosinci 2012 a v únoru 2013, byly provedeny další excize ze suspektního tumoru pravé strany jazyka. Zatímco v prosinci 2012 byla excize bez nálezu nádorových buněk, v únoru 2013 byla na základě excize diagnostikována recidiva dlaždicového karcinomu. Doplnující vyšetření, kterými bylo CT plic a sonografické vyšetření břicha, byla bez známek generalizace. Vzhledem k nálezu, kdy se jednalo o inoperabilní tumor, byl pacient odeslán na Onkologickou a radioterapeutickou kliniku FN Plzeň.

Na onkologickém konsiliu, které se konalo v únoru 2013, bylo rozhodnuto o podání paliativní chemoterapie. Od dubna do května 2013 byla pacientovi podávána paliativní chemoterapie CTP + 5 fluorouracil ve 4 sériích v dávkách: Carboplatin 400mg i.v. 1.den a 5 – fluorouracil 1 500 mg i.v. 1.-4. den. Podání chemoterapie pacient toleroval s mírnou nauzeou a chronickou bolestí pravé poloviny krku, která byla dle doporučení užívání analgetik účinně tlumena.

V červnu 2013 bylo provedeno CT krku, plic a mediastina, na základě kterého byl popsán rozsáhlý karcinom orofaryngu, hypofaryngu vpravo s propagací do okolních kompartmentů prorůstáním per continuitatem. Dále bylo popsáno metastatické postižení uzlin v mediastinu a pravém plicním hilu. Sám pacient pociťoval silné bolesti v oblasti orofaryngu. Vzhledem k progresi a vyčerpanému efektu chemoterapie s deriváty platiny a zároveň s přihlédnutím k dobrému stavu pacienta, byl indikován pokus o ovlivnění tumoru podáním MTX (Methotrexate) 1x týdně, celkem 7 cyklů. V průběhu chemoterapeutické léčby se pacient necítil dobře, udával stupňující se bolesti v oblasti jazyka, jež se šířily do ucha a hlavy. Na bolesti užíval doporučená analgetika, opiátovou léčbu odmítal. Dále trpěl závratí a nechutenstvím na základě kterého došlo i k úbytku váhy. Pro dysfagické potíže aplikoval výživu do PEGu. Sliznice v dutině ústní ošetřoval vyplachováním neдрáždíivými roztoky.

V září 2013 bylo provedeno kontrolní CT vyšetření plic a mediastina, díky kterému byla nalezena nevzdušnost v horním laloku levé plíce, kdy se nevylučoval zánětlivý proces. V říjnu 2013 se pacientův stav zhoršil tak, že nebylo možné podat další cyklus paliativní chemoterapie. V listopadu 2011 pacient zemřel z neznámé příčiny.

Závěr:

Pacientovi byl na základě všech provedených vyšetření diagnostikován středně diferencovaný dlaždicobuněčný karcinom pravé tonsily s prorůstáním do jazyka a s metastatickým postižením krčních uzlin. V rámci plánování radioterapie pacient podstoupil PET/CT s ^{18}F - FLT, které však neukázalo, že se jedná o tumor pravé tonsily, ale tumor pravé strany jazyka a spodiny ústní, čímž v první řadě upřesnilo primární ložisko.

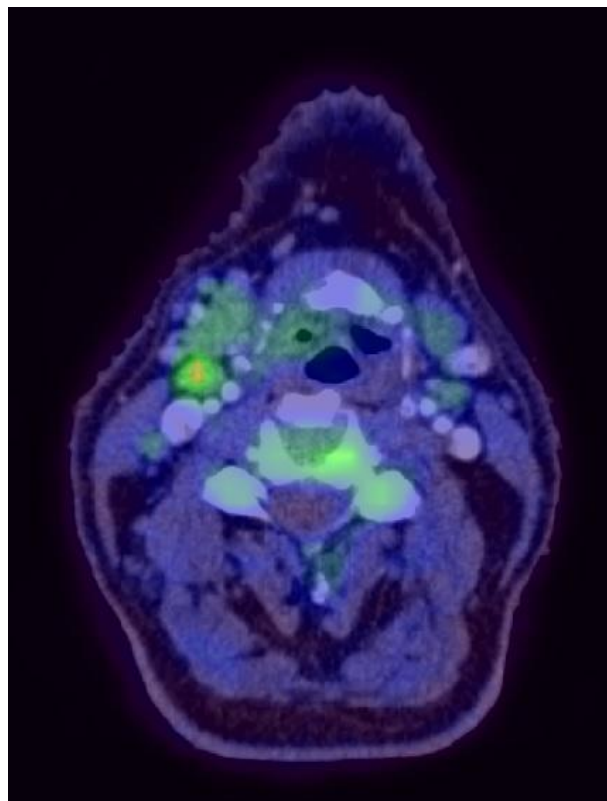
Dále PET/CT s ^{18}F - FLT ozřejmilo rozsah postižení uzlin. Zatímco předchozí zobrazovací vyšetření popisovala metastaticky postižené pouze krční uzliny, PET/CT přineslo nové informace, čímž poukázalo na mnohem rozsáhlejší metastatické postižení než se předpokládalo. Jelikož se metastaticky postižené uzliny nacházely, mimo krční uzliny, i v pravém nadkličku, pravé axile a paratracheálně v mediastinu, došlo k změně stagingu dle TNM klasifikace T4aN2bM1.

Co se týká kontrolního PET/CT s ^{18}F - FLT, které bylo provedeno 5 měsíců od ukončení terapie, tak hlavní přínos vidím v tom, že jako první přineslo takové informace, které nasvědčovaly suspektní recidivě onemocnění, jež byla později potvrzena.

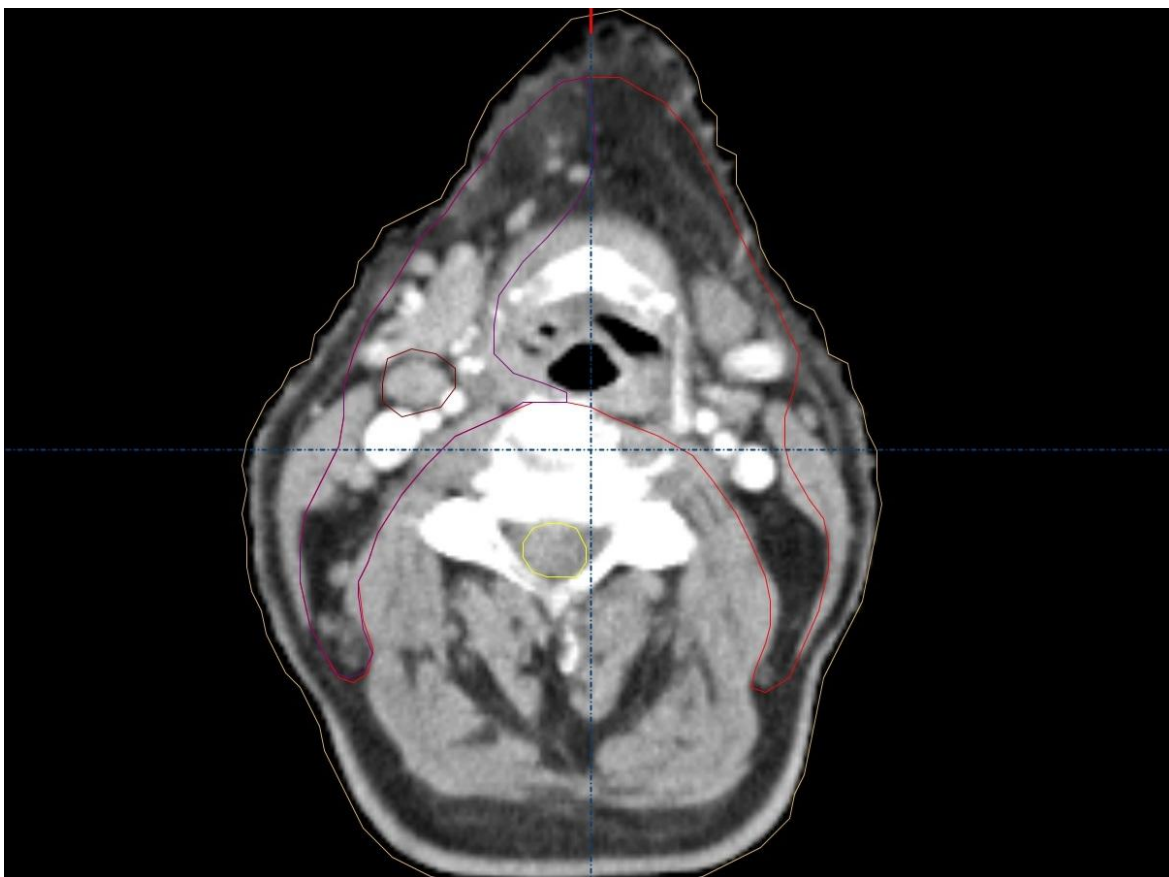
Závěrem můžeme říci, že PET/CT s ^{18}F - FLT opět přineslo důležité informace, které vedly k přesnější aplikaci radioterapie.



Obrázek 11: CT vyšetření krku, axiální řez (ve skupině paratracheálních uzlin nalezeno několik lymfatických uzlin benigního vzhledu). Zdroj: FN Plzeň.



Obrázek 12: Infiltrovaná oblast - PET/CT s ^{18}F - FLT, axiální řez (tumor pravé strany jazyka a spodiny ústní, metastaticky postižené uzliny na pravé polovině krku). Zdroj: FN Plzeň.



Obrázek 13: Karcinom pravé strany jazyka a spodiny ústní, metastaticky postižené uzliny na pravé polovině krku. Zakresleny cílové objemy pro aplikaci radioterapie.

Zdroj: FN Plzeň.

13.4 Kazuistika 4

Třiapadesátiletá pacientka, silná kuřačka (30 cigaret denně) s hypertenzí, navštívila v květnu 2011 ORL specialitu z důvodu hnisavé sekrece z nosu, otoku pravého oka a bolestem pravé poloviny těla. Bylo provedeno CT vyšetření na kterém bylo nalezeno zastření pravostranných vedlejších dutin nosních, ethmoidů, frontálního sinu s propagací do orbity. Na základě nálezu byla v květnu 2011 odeslána na ORL kliniku FN Plzeň, kde podstoupila sanační operační zákrok zahrnující odstranění dolní skořepy, rozšíření antrostomie a otevření čelistní dutiny. Z odebraných vzorků byl na základě histologického vyšetření určen špatně diferencovaný dlaždicobuněčný karcinom vedlejších dutin nosních s destrukcí mediální stěny očnice, dle TNM klasifikace T3N0M0,G3 (ORL FN Plzeň). Sonografickým vyšetřením krku byly oboustranně nalezeny drobné protáhlé lymfatické uzliny podél cévních svazků benigního vzhledu. RTG snímek plic byl bez známek generalizace. U pacientky bylo indikováno radikální ozáření s eventuální konkomitantním podáním chemoterapie.

Dne 8. 7. 2011 se pacienta dostavila na pracoviště simulátoru, kde absolvovala standardní přípravu před plánovacím vyšetřením. Jako výchozí byla stanovena supinační poloha s horními končetinami podél těla. Dále byla vytvořena fixační termoplastická maska a provedena lokalizace referenční roviny se zakreslením simulovaného izocentra.

Jako optimální plánovací vyšetření bylo zvoleno PET/CT vyšetření s ^{18}F - FLT, které proběhlo v červenci 2011 na Klinice zobrazovacích metod FN Plzeň. Vzhledem k tomu, že PET/CT vyšetření slouží přímo pro plánování radioterapie, byla nutná technická úprava pomocí vyrovnávací desky kvůli odlišnému tvaru stolu diagnostického přístroje. Dále byla pacientka uložena do stanovené ozařovací polohy a fixována již vytvořenou termoplastickou maskou určenou pro ozařování v oblasti hlavy a krku. Za pomoci laserového pozičního systému došlo k nastavení pacientky do simulovaného izocentra, kde byly průměty rovin označeny třemi rentgenkontrastními značkami.

Jako první, po podání 120 ml neionické jódové kontrastní látky, byla získána CT data. Posléze byl proveden PET záznam, kterému předcházela aplikace ^{18}F - FLT o aktivitě 250, 9 MBq, který trval 45 minut. Vyšetření bylo provedeno v rozsahu hlavy, krku a trupu až po oblast třísel za použití přístroje Biograph HiRez/16 slice. Původní indikace pro PET/CT vyšetření byla karcinom pravé orbity. Avšak na základě PET/CT vyšetření byl nalezen objemný tumor vycházející z ethmoidálních sklípků s vysokou proliferační

aktivitou, který infiltroval okolní struktury (oční bulbus, pravý frontální a maxilární sinus, přední jámu lební a meningeální prostory). Dále byly popsány vícečetné infiltrované lymfatické uzliny na pravé polovině krku, na základě kterých došlo k překlasifikování nálezu na T3N2cM0,G3.

V období 25. 7. – 15. 9. 2011 pacientka podstoupila radikální radioterapii, která byla provedena technikou IMRT. Cílový objem byl rozdělený na dva podobjemy s různými dávkovými hladinami:

- 25.7. - 1. 9. 2011 byla ozařována oblast tumoru, adenopatie a krčních uzlin bilaterálně, kdy bylo ozáření provedeno 28 frakcemi á 1,8 Gy/fr. do totální referenční dávky 50,4 Gy.
- 2. – 15. 9. 2011 došlo k navýšení dávky na tumor a oblast adenopatie (při ramus mandibulae dextrum), které bylo provedeno 9 frakcemi á 1,8 Gy/fr. do totální referenční dávky 16,2 Gy.

Ozařování celkově proběhlo ve 37 frakcích na lineárním urychlovači brzdným svazkem záření o energii 6 MV. Verifikace nastavení probíhala pomocí systému cone – beam CT. Konkomitantně s radioterapií byla podána pouze první série chemoterapie cis DDP (weekly platidiam 60 mg v 500 FR na 1 hod.). Kvůli vzniklé reakci na léčbu (neustálý vomitus) a komplikované infekci bylo od původně plánované potenciace chemoterapií ustoupeno.

Během léčby byla pacientka pro dehydrataci a neustálé zvracení přijata na lůžkové oddělení Onkologické a radioterapeutické kliniky FN Plzeň. Zde byla zahájena podpůrná terapie, která zahrnovala infuzní terapii, podávání antiemetik a také hepatoprotektiv pro elevaci jaterních enzymů. Nepříjemnou komplikací léčby byla infekce dutiny ústní, která byla zaléčena antibiotiky, dále ulcerace v oblasti očnice. Akutní nežádoucí účinky léčby se u pacientky projevíly ve formě suchosti v dutině nosní, mukositivity a masivního sooru. Pro suchost v dutině nosní a pobolívání v krku byla provedena nebulizace po které se pacientka cítila lépe. Na základě probíhající radioterapie došlo již po měsíci k výrazné regresi nálezu v oblasti očnice. S postupem času se celkový stav pacientky zlepšoval. (3/2012 špatně vidí na blízko)

V září 2011 PET/CT bylo provedeno kontrolní PET/CT s intravenózní aplikací fluorothymidinu. V oblasti primární lokalizace nádoru vyšetření neprokázalo tkáň s vysokou proliferací, ale bylo popsáno metastatické postižení horních jugulárních uzlin oboustranně a důvodné podezření na metastázy v uzlinách obou dolních jugulárních skupin a skalenové skupiny vlevo. Vzhledem ke zjištěnému metastatickému postižení

lymfatických uzlin byla v říjnu 2011 indikována paliativní chemoterapie (kombinace karboplatiny a 5 – fluorouracilu). Během terapie si neustále stěžovala na bolesti dutiny ústní a krku. V listopadu 2011 byla na základě provedených stěrů zjištěna MRSA pozitivita, což vyžadovalo izolaci při hospitalizaci.

V lednu 2012 bylo provedeno další kontrolní PET/CT s ^{18}F - FLT, které ukázalo parciální pokles metabolické aktivity v původně postižených uzlinách v horních jugulárních skupinách oboustranně. Mírně poklesla proliferační aktivita i v drobných uzlinách obou jugulárních skupin a skalenové skupině vlevo. Na základě závěrů z PET/CT došlo ke kompletní remisi primárního tumoru, tudíž byla chemoterapie ukončena a dále doporučeno sledování pacientky.

V rámci dispenzarizace bylo v březnu 2013 provedeno CT vyšetření vedlejších dutin nosních, které přineslo podezření na recidivu tumoru v pravém antru. V květnu 2013 pacientka podstoupila operační revizi, která recidivu potvrdila.

V červnu 2013 se dostavila k provedení přípravy před plánovacím vyšetřením, která proběhla obdobným způsobem jako v červenci 2011 (viz výše). Na plánovací vyšetření PET/CT s ^{18}F - FLT byla popsána recidiva v pravém maxilárním sinu s prorůstáním do předních etmoidálních sklípků vpravo a pravé poloviny nosní dutiny. Dále i uzlinové metastázy na obou polovinách krku.

Na základě provedených vyšetření byla indikována reiradiace recidivy špatně diferencovaného dlaždicového karcinomu pravé maxily, kterou pacientka podstoupila v období od 17. 7. 2013 do 27. 8. 2013. Ozařování probíhalo ve 30 frakcích á 2 Gy do totální referenční dávky 60 Gy z 9 polí brzdným svazkem záření o energii 6 MV. Byla využita technika IMRT a verifikace nastavení probíhala pomocí systému cone - beam CT. Vzhledem k přítomnosti metastáz v krčních uzlinách byla léčba potencována chemoterapií cis DDP + 5 – Fluorouracil: Cisplatina 110mg i.v. 1.den, Fluorouracil mg i.v. 1. a 2. den, á 2 týdny, celkem ve 3 sériích. Podání chemoterapie pacientka tolerovala bez větších komplikací. Subjektivně popisovala zhoršené dýchání nosem a mírnější bolestivost v oblasti pravé maxily.

Během léčby byla pacientka vzhledem k MRSA pozitivitě hospitalizována na samostatném izolačním pokoji a manipulace s nemocnou probíhala dle předepsaných pravidel. V rámci akutních nežádoucích účinků se u pacientky objevila nepříjemná konjunktivitida, která byla zaléčena a lehký erytém na kůži ozařované oblasti, jež byl při hospitalizaci ošetřován. Pro stoupající hodnoty jaterních testů během léčby bylo provedeno sonografické vyšetření břicha bez patologie. Vzhledem k celkově dobrému

stavu byla pacientka po ukončení radioterapie propuštěna do domácího ošetřování, kde byl doporučen klidový režim s pestrou stravou a dostatečným příjmem tekutin a vitamínů.

Kvůli bolestem hlavy a mírným závratím bylo v říjnu 2014 provedeno další PET/CT, které přineslo důvodné podezření na aspegilózu v poresekční dutině, kdy šlo o velice závažný intrakraniální přetlak při vasogenním edému. Na základě popisu z PET/CT se spíše jednalo o šíření zánětlivého postižení, nikoliv o intrakraniální infiltraci tumorem. Vzhledem k poslednímu dostupnému záznamu, který byl v listopadu 2016, lze říci, že je pacientka bez známek recidivy.

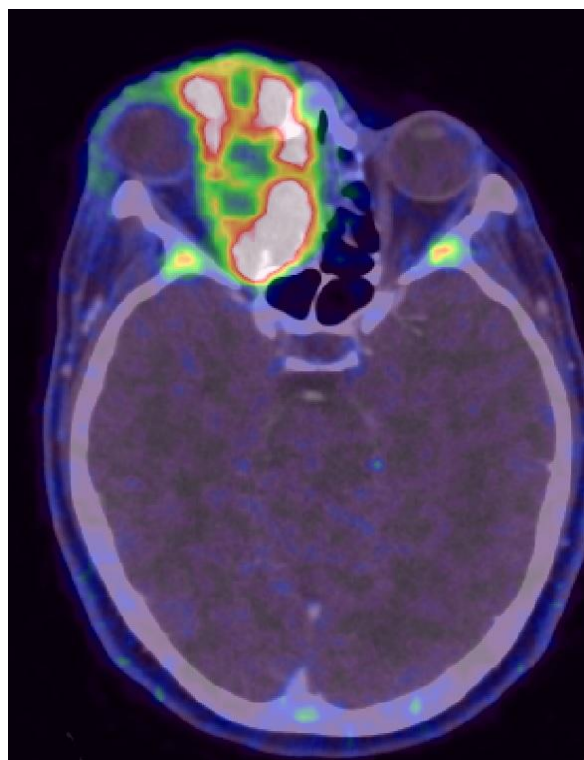
Závěr:

Indikací pro vykonání plánovacího PET/CT vyšetření byl karcinom pravé orbity. Jak se však později po získání dat z PET/CT s FTL ukázalo, nejednalo se o karcinom orbity, ale o tumor vycházející z etmoidálních sklípků, který infiltroval okolní struktury. Dalším velkým přínosem, které PET/CT přineslo, bylo nalezení infiltrovaných uzlin na pravé polovině krku, které žádné z předchozích zobrazovacích vyšetření neukázalo. Na základě nových informací, které PET/CT přineslo, došlo ke změně stagingu na T3N2cM0,G3.

Dovolím si tvrdit, že v tomto případě PET/CT s ^{18}F - FLT přineslo klíčové informace ze kterých se dále odvíjela následná léčba. Důležitost PET/CT s ^{18}F – FLT byla nejenom v určení lokalizace nádoru, ale taktéž v ozřejmění metastaticky postižených uzlin. Přesnější staging, který byl provedený na základě výsledků z PET/CT, vedl k preciznější konturaci cílových objemů, což zásadním způsobem ovlivnilo aplikaci radioterapie.



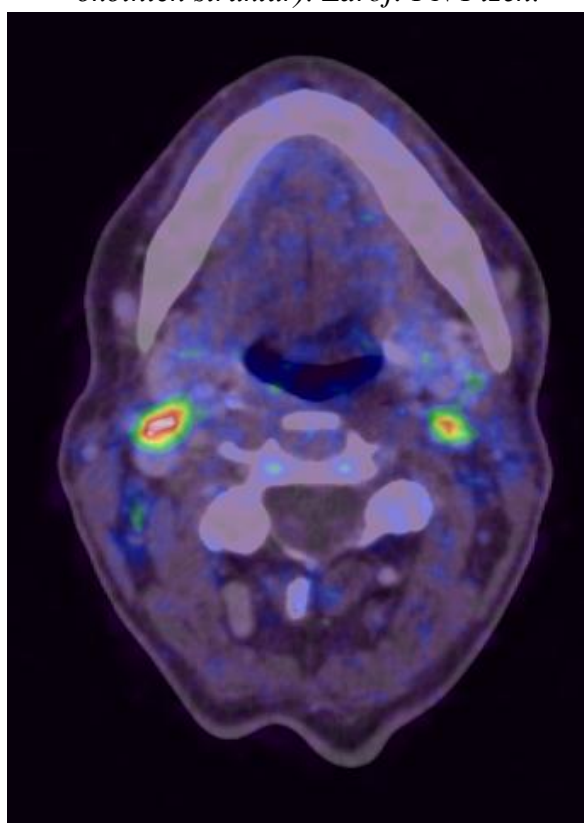
Obrázek 15: CT vyšetření hlavy, axiální řez (tumor pravé orbity). Zdroj: FN Plzeň.



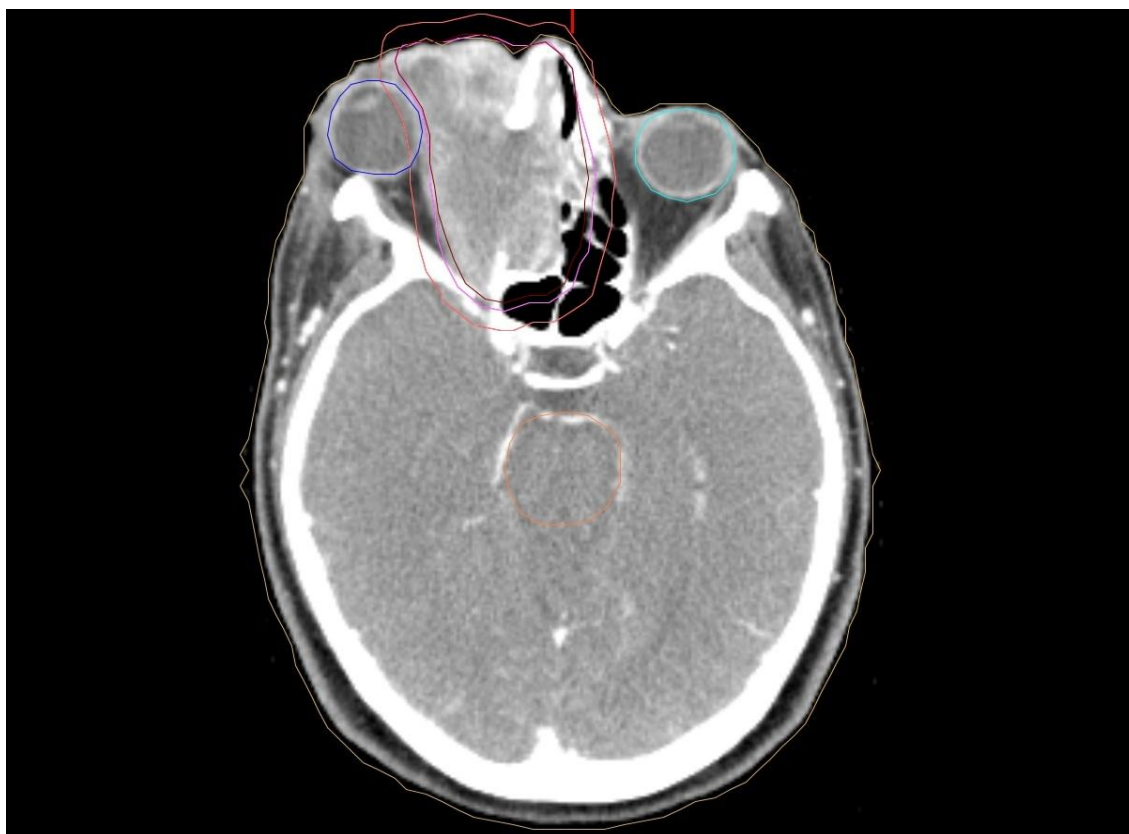
Obrázek 14: Infiltrovaná oblast - PET/CT s ^{18}F - FLT, axiální řez (tumor vycházející z etmoidálních sklípků s infiltrací do okolních struktur). Zdroj: FN Plzeň.



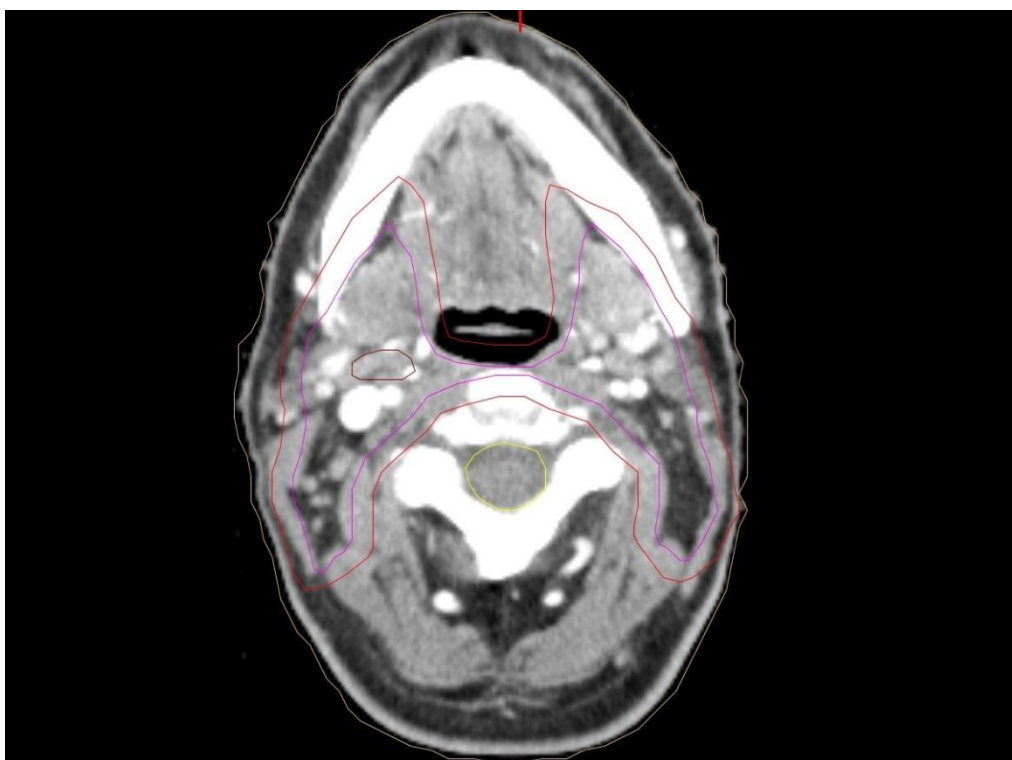
Obrázek 17: CT vyšetření krku, axiální řez (infiltrované krční uzliny). Zdroj: FN Plzeň.



Obrázek 16: PET/CT s ^{18}F - FLT, axiální řez (infiltrované krční uzliny). Zdroj: FN Plzeň.



Obrázek 18: Tumor vycházející z etmoidálních sklípků, který infiltroval okolní struktury (oční bulbus, pravý frontální a maxilární sinus, přední jámu lební a meningeální prostory). Zakresleny cílové objemy pro aplikaci radioterapie. Zdroj: FN Plzeň.



Obrázek 19: Vícečetné infiltrované lymfatické uzliny na krku. Zakresleny cílové objemy pro aplikaci radioterapie. Zdroj: FN Plzeň.

13.5 Kazuistika 5

Dvašedesátiletý pacient, hypertonik s abúzem alkoholu po mozkové komoci s poruchou glukózové tolerance, navštívil v červenci 2011 stomatologickou kliniku. Na základě vyšetření byl v dutině ústní nalezen tumorózní vřed pravé hrany jazyka velikosti 5,5 x 3 cm, který byl centrálně nekrotický. Dále tumor v oblasti pravé tonsily cca 7 mm, který vizuálně nesouvisel s tumorem patra. Krční uzliny byly na základě palpačního vyšetření bilaterálně nehmatné. Pro potvrzení nálezu byla ihned provedena biopsie. Na základě histologického vyšetření byl na první odebrané lézy z jazyka diagnostikován ulcerovaný, invazivní dlaždicobuněčný karcinom. U druhého vzorku, který byl odebrán z měkkého patra, byl nalezen mírně dysplastický dlaždicový epitel bez infiltrativního růstu do spodiny. Maligní nádorové buňky v druhé lézy nebyly nalezeny.

Dále byly provedeny další diagnostická vyšetření pro určení rozsahu onemocnění. Jako první pacient podstoupil CT mozku a krku na kterém byla popsána tumorová expanze pravé hrany jazyka s důvodným podezřením na infiltraci svalů spodiny ústní vpravo a dále jedna zvětšená submandibulární uzlina vpravo. Jelikož rozsah onemocnění nešel spolehlivě zhodnotit, bylo pro upřesnění nálezu doporučeno PET/CT vyšetření. Mezi další vyšetření patřilo sonografickém vyšetření krčních a nadkličkových uzlin, kde byly popsány tři patologicky změněné hypoechogenní uzliny (submandibulární uzlina vpravo, uzlina v bifurkaci ACC a pod bifurkací ACC). RTG plic byl bez známek metastatického postižení.

Na základě provedených vyšetření bylo onemocnění diagnostikováno jako středně diferencovaný dlaždicobuněčný karcinom jazyka s postižením měkkého patra, pravého patrového oblouku a suspektní pravé tonsily (bez histologického potvrzení), prorůstající do svalů spodiny ústní vpravo, s metastatickým postižením krčních uzlin vpravo s TNM klasifikací T3N2bMX, G2 (7/2011 stomatologická klinika FN Plzeň)

Vzhledem k rozsahu chirurgického výkonu, který by obnášel resekci patrového oblouku s tonsilektomií a radikální direkcí krčních uzlin vpravo, a stavu pacienta, byl pacient doporučen k radioterapii na Onkologické a radioterapeutické klinice FN Plzeň.

Na onkologickém konsiliu, které proběhlo v srpnu 2011, bylo rozhodnuto o radikální konkomitantní radiochemoterapii (ozáření jazyka, orofaryngu a svodné lymfatiky).

Dne 12. 9. 2011 se pacient dostavil na pracoviště simulátoru, kde absolvoval standardní přípravu před plánovacím vyšetřením. Jako výchozí byla stanovena supinační poloha s horními končetinami podél těla. Dále byla vytvořena fixační termoplastická maska a provedena lokalizace referenční roviny se zakreslením simulovaného izocentra.

Jako optimální plánovací vyšetření bylo zvoleno PET/CT vyšetření s ^{18}F - FLT, které proběhlo druhý den po přípravě na simulátoru na Klinice zobrazovacích metod FN Plzeň. Vzhledem k tomu, že PET/CT vyšetření slouží přímo pro plánování radioterapie, byla nutná technická úprava pomocí vyrovnávací desky kvůli odlišnému tvaru stolu diagnostického přístroje. Dále byl pacient uložen do stanovené ozařovací polohy a fixován již vytvořenou termoplastickou maskou určenou pro ozařování v oblasti hlavy a krku. Za pomoci laserového pozičního systému došlo k nastavení pacienta do simulovaného izocentra, kde byly průměty rovin označeny třemi rentgenkontrastními značkami.

Jako první, po podání 60 ml neionické jódové kontrastní látky, byla získána CT data. Posléze byl proveden PET záznam, kterému předcházela aplikace ^{18}F - FLT o aktivitě 135,9 MBq, který trval 80 minut. Vyšetření bylo provedeno se zaměřením na hlavu, krk a plíce za použití přístroje Biograph HiRez/16 slice. Na základě PET/CT byl pospán karcinom hrany jazyka a spodiny dutiny ústní vpravo, který vykazoval vysokou proliferační aktivitu. Jako další byl nově nalezen duplicitní tumor, který infiltroval levý pyriformní recessus. Dále popsány vícečetné uzliny na pravé polovině krku, z nichž 3 vykazovaly zvýšenou proliferační aktivitu a byly důvodně podezřelé z metastatického postižení. Po vyšetření byly CT a PET snímky odeslány do plánovacího systému Onkologického a radioterapeutického oddělení FN Plzeň a na základě těchto snímků došlo k vytvoření ozařovacího plánu.

Před zahájením radioterapie bylo provedeno ORL vyšetření s histologickou verifikací. V časovém intervalu od 26. 9. -12. 11. 2011 pacient podstoupil radikální ozařování:

- 26. 9. -31. 10. 2011 oblast jazyka, spodiny ústní, orofaryngu, hypofaryngu a krčních uzlin bilaterálně- 25 frakcí á 2 Gy/fr. do totální referenční dávky 50 Gy z 12 polí,
- – 7. 11. 2011 oblast tumoru jazyka, hypofaryngu a uzlinové oblasti Ib- IV vpravo- 5 frakcí á 2 Gy/fr. do totální referenční dávky 10 Gy (celkem 60 Gy) z 10 polí,
- 8. – 12. 11. 2011 oblast tumoru hrany jazyka a tumoru pyriformního recessu- 4 frakce á 2 Gy/fr. do totální referenční dávky 8 Gy (celkem 68 Gy) z 8 polí.

Ozařování probíhalo „shrinking field“ technikou ve 34 frakcích z 30 polí na lineárním urychlovači brzdým svazkem záření o energii 6, 10 a 18 MV. Verifikace nastavení probíhala v průběhu radioterapie pomocí systému cone – beam CT. Od původního konkomitantního podání chemoterapie bylo upuštěno vzhledem k neuspokojivému celkovému stavu pacienta.

V průběhu léčby docházelo u pacienta v rámci akutní toxicity k vystupňované akutní postradiační mukositudě, která se projevovala bolestivým polykáním, pocitem suchosti v ústech a poruchou vnímání chuti. Dále pacient popisoval silnou bolest v zadní části dutiny ústní, která vystřelovala do pravého ucha. S tím souvisel i omezený příjem per os, který byl kompenzován enterální výživou cestou PEG. Dále se v rámci akutní toxicity vyskytla kožní reakce na kůži krku, která měla charakter syté erytematózní dermatitidy se suchou deskvamací. Během léčby pacient zahájil analgetickou léčbu silnými opiáty, která zmírnila výše zmíněné potíže. Na konci léčby byl pacient v uspokojivém stavu propuštěn do domácího léčení.

V průběhu radioterapie bylo z důvodu posouzení odpovědi nádoru na léčbu provedeno kontrolní PET/CT, které ukázalo sníženou proliferaci, jak u karcinomu jazyka vpravo, tak i paralaryngeálně vlevo.

Při kontrolách po ukončení terapie pomalu docházelo ke zlepšování stavu. Občas stále pociťoval nepříjemné pocity při polykání a suchost v ústech. V odstupu 6 měsíců již žádnou bolest nepopisoval. Nicméně na pravé straně jazyka přetrvával nerovný defekt po léčbě bez jednoznačného tumoru. Pro výrazný lymfatický otok vpravo submandibulárně a submentálně bylo doporučeno kontrolní PET/CT s ^{18}F - FLT.

V září 2012 pacient podstoupil kontrolní PET/CT s ^{18}F - FLT, kde bylo popsáno místo původního karcinomu jazyka se zvýšenou proliferací, které budilo podezření na lokální recidivu onemocnění. Radiodiagnostik dále doporučoval doplnění MRI. Ještě předtím pacient podstoupil ORL vyšetření, kde byly odebrány vzorky tkáně z hrany a spodiny jazyka. U prvního vzorku, který pocházel z hrany jazyka, byly nalezeny struktury invazivního středně diferencovaného nerohovějícího dlaždicobuněčného karcinomu rostoucí infiltrativním způsobem. U druhého vzorku, který pocházel ze spodiny jazyka, byly taktéž potvrzeny nádorové struktury.

Na základě provedených výsledků byla prokázána histologická verifikace recidivy bez vzdálené generalizace. Na onkologickém konsiliu, které se konalo v říjnu 2012, bylo rozhodnuto o podání paliativní chemoterapie ve čtyřech sériích. Odběry krve, které předcházely zahájení chemoterapie však ukázaly zvýšenou koncentraci jaterních

enzymů, což nedovolovalo aplikaci systémové onkologické léčby, a proto bylo rozhodnuto o jejím odkladu. Pro přetrvávající etylickou hepatopatii byla první série paliativní chemoterapie kombinací cisplatina a 5-fluorouracil podána v redukováných dávkách.

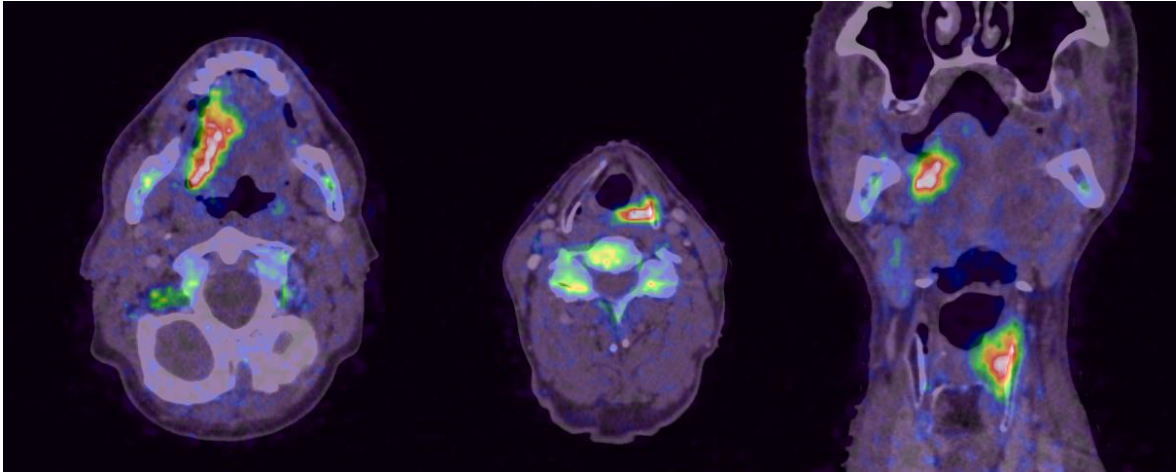
V březnu 2013 kontrolní PET/CT s ^{18}F - FLT ukázalo zvětšení karcinomu jazyka a výrazně zvýšení proliferační aktivity. Vzhledem k progresi tumoru i bolesti, kterou pacient udával, byla doporučena chemoterapie druhé linie, konkrétně MTX v monoterapii. I série chemoterapie byla podána 27. 3. 2013 v dávce 40 mg/m². Později se stav zkomplikoval krvácením z tumoru. Pacient byl hospitalizován na ORL klinice, kde byla provedena koagulace cév a tamponáda dutiny ústí. Vzhledem ke komplikaci stavu byla dále doporučena symptomatická terapie.

Na konci července byl pacient akutně přijat na Onkologickou a radioterapeutickou kliniku FN Plzeň pro dušnost a zahlenění. V srpnu 2013 pak znovu k symptomatické terapii pro celkové zhoršení stavu – výrazné bolesti celého těla, dehydratace, dušnost. Během hospitalizace došlo k postupnému zhoršování stavu, kdy bylo po domluvě s pacientem podáváno morfium. Vzhledem k pokročilosti onemocnění pacient 18. 8. 2013 zemřel.

Závěr:

Na základě provedených vyšetření bylo onemocnění původně diagnostikováno jako dlaždicobuněčný karcinom jazyka s infiltrací okolních struktur a s metastatickým postižením krčních uzlin vpravo. Odlišné informace o nádoru přineslo PET/CT s ^{18}F - FLT, které nepopisovalo pouze tumor jazyka a spodiny ústní vpravo, ale přineslo úplně nové informace, které popisovaly duplicitní karcinom paralaryngeálně vlevo s infiltrací levého pyriformního resessu, což významně ovlivnilo další postup léčby. Dalším přínosem PET/CT bylo taktéž rozuzlení otázky ohledně patologicky změněných lymfatických uzlin na které poukázalo sonografické vyšetření. Kdy původně suspektní uzliny potvrdilo z metastatického postižení, čímž zpřesnilo rozsah onemocnění.

Nesmím zapomenout zmínit ani kontrolní PET/CT vyšetření s ^{18}F - FLT, které se uskutečnilo 10 měsíců od ukončení terapie v rámci dispenzarizace pacienta, jelikož zmíněné vyšetření poukázalo na možnou lokální recidivu primárního onemocnění, která se později potvrdila.



*Obrázek20:PET/CT s ^{18}F - FLT - karcinom jazyka a sekundární malignita v levém paralaryngeálním prostoru(vpravo a uprostřed: axiální řez, vlevo: koronární řez).
Zdroj: FN Plzeň.*

DISKUZE

Nejpoužívanějším radiofarmakem, které se využívá pro plánování radioterapie pomocí PET/CT vyšetření, a to nejen u nádorů hlavy a krku, je ^{18}F – FDG. Hlavní rozdíl mezi ^{18}F – FDG a ^{18}F – FLT je ten, že se jedná o dva markery odlišných fyziologických procesů. Rozdílné principy metabolismu těchto radiofarmak dovolují pochopit jinou kvalitu a rovněž i intenzitu zobrazení tkání.

Fluorodeoxyglukóza představuje látku, která monitoruje úroveň oxidativní glykolýzy ve tkáních, především rychlost a typ energetického metabolismu. Hlavním problémem spojeným s jejím použitím jsou tak možné falešně pozitivní nálezy způsobené akumulací v zánětlivě změněných tkáních nebo reaktivně změněných lymfatických uzlinách. Oproti tomu ^{18}F – FLT představuje radiofarmakum, které se dostává z krevního oběhu přes extracelulární prostor do buněk facilitovanou difúzí v případě, že jsou buňky v S fázi buněčného cyklu, kdy se připravuje a posléze probíhá syntéza DNA. Tím, že ^{18}F – FLT odráží syntézu DNA, lze považovat za marker proliferační aktivity. Tudíž vysoká akumulace ^{18}F – FLT se vyskytuje u tkání, které prokazují vysokou mitotickou aktivitu. Konkrétně dlaždicobuněčné nádory hlavy a krku ukazují relativně intenzivní akumulaci ^{18}F – FLT, čehož lze využít pro přesnější plánování. (27; 39)

Existují práce, které popisují uplatnění ^{18}F – FLT - PET/CT nebo ^{18}F – FLT - PET při zobrazování dlaždicobuněčných nádorů orofaciální oblasti, dlaždicobuněčného karcinomu plic, dlaždicobuněčného nádoru jícnu nebo posuzování aktivity u mozkových nádorů. V praktické části této práce jsem i já zjišťovala přínosy vyšetření PET/CT a to zejména za použití ^{18}F – FLT. K ověření předem stanovených cílů jsem využila soubor pacientů s dlaždicobuněčným nádorem hlavy a krku. Podklady pro vytvoření praktické části mi byly poskytnuty na Onkologické a radioterapeutické klinice v Plzni.

U prvního pacienta přinesla všechna provedená diagnostická vyšetření před plánovacím PET/CT jednotné informace o nádoru, naopak u uzlin se nálezy rozcházely. Důležité informace ohledně nejasných uzlin přineslo až kontrolní PET/CT s ^{18}F – FLT. Hlavní přínos tohoto vyšetření spočíval v ozřejmění původně nejasných uzlin, které byly na základě získaných dat potvrzeny z metastatického postižení, a v možnosti zhodnocení efektu léčby, které kontrolní PET/CT taktéž přineslo.

U druhého pacienta došlo na základě získaných dat z PET/CT s ^{18}F - FLT ke změně stagingu z původní TNM klasifikace T3N1M0 na T3N2cM0. Tímto PET/CT zpřesnilo rozsah onemocnění, které přispělo k přesnějšímu plánování radioterapie a pozdějšímu zacílení dávek. Hlavním přínosem provedeného kontrolního PET/CT vyšetření s ^{18}F - FLT bylo zhodnocení účinků radioterapie. Díky PET/CT vyšetření bylo možné zhodnotit, že došlo k parciální remisi lokoregionálního nálezu. U druhého pacienta tedy došlo nejen k zpřesnění rozsahu onemocnění a ozřejmění uzlin, ale taktéž PET/CT zapříčinilo změnu chemoterapie.

U třetího pacienta plánovací PET/CT s ^{18}F - FLT nepotvrdilo nález tumoru pravé tonsily, jak se předpokládalo, ale ukázalo, že se jedná o tumor pravé strany jazyka a spodiny ústní, čímž v první řadě zpřesnilo primární ložisko. Dále PET/CT s ^{18}F - FLT přineslo nové informace v oblasti uzlin, čímž poukázalo na mnohem rozsáhlejší metastatické postižení, než se předpokládalo. Jelikož se metastaticky postižené uzliny nacházely, mimo krční uzliny, i v pravém nadkličku, pravé axile a paratracheálně v mediastinu, došlo ke změně stagingu dle TNM klasifikace T4aN2bM1. Hlavní přínos kontrolního PET/CT s ^{18}F - FLT vidím v tom, že jako první přineslo takové informace, které nasvědčovaly suspektní recidivě onemocnění, jež byla později potvrzena.

U čtvrté pacientky se po provedeném PET/CT s FTL ukázalo, že se nejednalo o karcinom orbity, ale o tumor vycházející z etmoidálních sklípků, který infiltroval okolní struktury. Dalším velkým přínosem, které PET/CT přineslo, bylo nalezení infiltrovaných uzlin na pravé polovině krku, které žádné z předchozích zobrazovacích vyšetření neukázalo. Na základě nových informací, které PET/CT přineslo, došlo ke změně stagingu na T3N2cM0,G3. Přesnější staging, který byl provedený na základě výsledků z PET/CT, vedl k preciznější konturaci cílových objemů, což zásadním způsobem ovlivnilo aplikaci radioterapie.

U pátého pacienta PET/CT s ^{18}F - FLT přineslo úplně nové informace, které popisovaly duplicitní karcinom paralaryngeálně vlevo s infiltrací levého pyrifonního resessu, což významně ovlivnilo další postup a celkový záměr léčby. Dalším přínosem PET/CT bylo potvrzení infiltrace u původně suspektních uzlin, čímž zpřesnilo rozsah onemocnění. Dále pak kontrolní PET/CT vyšetření s ^{18}F - FLT poukázalo na možnou lokální recidivu primárního onemocnění, která se později potvrdila.

Na základě prozkoumaných kazuistik jsem zjistila, že PET/CT s FTL zpřesnilo rozsah postižení uzlin, čímž pomohlo k přesnějšímu plánování radioterapie. U tří z pěti pacientů došlo na základě výsledků z PET/CT s ^{18}F – FLT ke změně stagingu onemocnění, což zásadně ovlivnilo další postup léčby. U jednoho pacienta byl dokonce na základě PET/CT s ^{18}F – FLT nalezen duplicitní tumor o kterém se před PET/CT s ^{18}F – FLT nevědělo. Provedená kontrolní PET/CT s ^{18}F – FLT umožnily u všech pacientů zhodnotit efekt léčby, kdy u některých pacientů upozornily na recidivu onemocnění.

Obdobné, mnohem přesnější informace o PET/CT s ^{18}F – FLT podává práce autorů Vojtíšek a kol., kde byly od listopadu 2010 do listopadu 2013 zkoumány přínosy PET/CT s ^{18}F – FLT, konkrétně byl porovnáván staging nemoci před a po plánovacím PET/CT. Soubor nemocných byl tvořený 26 pacienty s dlaždicobuněčným nádorem v oblasti hlavy a krku. Na základě získaných dat z plánovacího PET/CT s ^{18}F – FLT došlo u 19 pacientů k upstagingu, naopak u 3 byl nutný downstaging. Další přínos toho vyšetření spočíval v tom, že byl u jednoho pacienta nalezen sekundární nádor. V této studii bylo zjištěno, že vyšetření PET/CT s ^{18}F – FLT má významný vliv na vyhodnocení stagingu onemocnění a stanovení cílových objemů. (27)

Ve studii autorů Ferda a kol. byly zkoumány přínosy PET/CT s ^{18}F – FLT během radioterapeutické léčby pro plánování dalšího postupu radioterapie. Soubor nemocných byl tvořený 18 pacienty u kterých byly po provedeném vyšetření hodnoceny známky přítomnosti tkáně s vysokou proliferační aktivitou v oblasti primárního nádoru a místa buď po jeho chirurgickém odstranění nebo radikálním ozáření. Výsledky byly takové, že u 10 nemocných nebyla v oblasti ozařovaného pole prokázána tkáň se zvýšenou akumulací ^{18}F – FLT, u 8 pacientů byla naopak prokázána tkáň s proliferační aktivitou charakteru reziduální nádorové tkáně, z toho u 3 byla provedena fokusovaná eskalace ozáření. Závěrem této práce bylo tudíž zjištěno, že PET/CT s ^{18}F – FLT představuje vyšetření, které dovoluje odhadnout, zdali je potřeba radiační dávku eskalovat. (40)

Další studie autorů Kolářové a kol., ve které byly zkoumány přínosy pouze PET/CT bez použití ^{18}F – FLT vyšetření při plánování radioterapie, podává taktéž jasné přínosy tohoto vyšetření. Zkoumaný soubor nemocných byl tvořen 40 pacienty s nádorem v oblasti hlavy a krku. Výsledky byly takové, že po provedeném PET/CT vyšetření došlo u několika pacientů ke změně terapeutického záměru nebo cílového objemu. Konkrétně u 3 pacientů došlo ke změně léčebného záměru a u 11 pacientů mělo PET/CT vliv na určení cílového

objemu. Dále byl u 6 pacientů nalezen větší rozsah a naopak u třech pacientů menší rozsah postižení lymfatických uzlin, což taktéž významně zpřesnilo plánování radioterapie. (33)

Při porovnání získaných výsledků s odbornými studiemi jsem zjistila, že autoři těchto studií došli k podobným závěrům. Závěrem lze říci, že plánovací PET/CT vyšetření s ^{18}F – FLT má velký potenciál v přesném vyhodnocení stagingu onemocnění a stanovení cílových objemů, čímž zpřesňuje plánování radioterapie.

ZÁVĚR

Prvním cílem bakalářské práce bylo prostudovat odbornou literaturu a přinést ucelený přehled o problematice nádorů hlavy a krku. Při zpracování této práce jsem získala mnoho zajímavých informací, ať už o nádorech samotných, jejich léčbě nebo o plánování radioterapie. Tyto poznatky jsem shrnula v teoretické části, která se soustředí na popis dané problematiky.

V úvodu teoretické části jsem stručně demonstrovala anatomii ORL oblasti a epidemiologii těchto nádorů. Dále charakterizovala problematiku nádorů hlavy a krku, která zahrnovala histopatologické rozdělení a popis klinických projevů. Neopomenula jsem ani významné etiologické faktory, které buď přispívají ke vzniku nádoru nebo mohou přímo vyvolat počátek kancerogeneze. V teoretické části jsou taktéž zahrnuty diagnostické možnosti a staging sloužící k určení rozsahu onemocnění. V jádru teoretické části jsou zmíněny všechny léčebné možnosti nádorů hlavy a krku, do kterých se řadí chirurgická léčba, radioterapie, chemoterapie a biologická léčba. Nutno znovu podotknout, že základní lokální kontrolu zajišťují pouze léčebné modalitty jako jsou chirurgie a radioterapie, ostatní slouží pouze k zesílení účinku těchto modalit. Závěrem teoretické práce podávám informace o moderních možnostech plánování radioterapie u dlaždicobuněčných nádorů hlavy a krku a dále se věnuji popisu hybridního přístroje PET/CT, který za použití vhodných radiofarmak přináší informace, jež přispívají k přesnějšímu plánování.

Pro praktickou část byl zvolen kvantitativní výzkum, při kterém jsem použila soubor pěti pacientů, kdy se jednalo o 1 ženu a 4 muže ve věku od 53 do 64 let. Všem pacientům byl diagnostikován dlaždicobuněčný nádor v oblasti hlavy a krku a byli indikováni k radikální radioterapii, kterou podstoupili na Onkologické a radioterapeutické klinice FN Plzeň. Jako optimální plánovací vyšetření bylo u všech zvoleno PET/CT s ^{18}F – FLT, které proběhlo na Klinice zobrazovacích metod FN Plzeň. Každá kazuistika obsahuje komplexní přehled probíhající léčby, jehož součástí je diagnostika, plánovací vyšetření a průběh terapie včetně snášenlivosti léčby a výskytu nežádoucích účinků.

Druhým cílem bylo porovnání výhod a nevýhod CT/MR vyšetření s PET/CT vyšetřením, zejména pak s použitím PET/CT s ^{18}F – FLT. Na vybraných pacientech bylo zjištěno, že diagnostická zobrazovací metoda PET/CT, která přináší podrobnou informaci jak o anatomické stavbě těla, tak o metabolické aktivitě tkáně, výrazně usnadnila

konturaci primárního nádoru a definici postižených lymfatických uzlin při plánování radioterapie. Hlavní výhoda fluorothymidinu spočívá v tom, že odráží syntézu DNA, čímž lze považovat za marker proliferační aktivity. Oproti běžně využívané fluorodeoxyglukóze, která může být akumulována v zánětlivě změněných tkáních nebo reaktivně změněných lymfatických uzlinách, přináší ^{18}F – FLT přesnější informace, čehož lze využít při plánování radioterapie. Za největší výhodu PET/CT s ^{18}F – FLT oproti jiným zobrazovacím vyšetřením považuji možné časné posouzení odpovědi na protinádorovou léčbu a dále stanovení přesnějšího rozsahu metastáz v mízních uzlinách. Naopak za nevýhodu PET/CT s FLT pokládám vyšší ekonomické náklady, které jsou spojené s tímto vyšetřením.

Jako třetí cíl jsem měla stanovenou zjistit vliv PET/CT vyšetření s FLT na možnou změnu stagingu onemocnění a na definici cílových objemů. U výzkumného souboru jsem zjistila, že použití PET/CT s FLT má zásadní vliv na přesnější definici cílového objemu a dokonce i u několika pacientů na změnu stagingu.

LITERATURA A PRAMENY

1. **MRÁZOVÁ, Olga a DOSKOČIL, Milan.** *Klinická anatomie pro stomatology*. 2.vydání. Praha : Triton, 2001. ISBN 80-7254-172-2.
2. **PETROVICKÝ, Pavel a spol.** *Anatomie s topografií a klinickými aplikacemi*. 2. svazek. Martin : Osveta, spol. s. r. o., 2001, 560s. ISBN 80-8063-046-1.
3. **ČIHÁK, Radomír.** *Anatomie 2*. 3. vydání. Praha : Grada Publishing, a. s., 2013, 512s. ISBN 978-80-247-4788-0.
4. **MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV.** *Nádory slinné žlázy*. [Online] 2009-2016. [Citace: 26. 7. 2016.] <https://www.mou.cz/nadory-slinne-zlazy/t3319>.
5. **DYLEVSKÝ, Ivan.** *Základy funkční anatomie*. Olomouc : Poznání, 2011, 322s. ISBN 978-80-87419-06-9.
6. **WIKISKRIPTA.** *Lymfatická uzlina*. [Online] 15. 7. 2016. [Citace: 30. 7. 2016.] http://www.wikiskripta.eu/index.php/Lymfatick%C3%A1_uzlina.
7. **ŠLAMPA, Pavel a SMILEK, Pavel et al.** *Nádory hlavy a krku*. Praha : Mladá fronta, a. s., 2016, 216s. ISBN 978-80-204-3743-3.
8. **VOTRUBOVÁ, Jana et al.** *Klinické PET a PET/CT*. 1.vydání. Praha : Galén, 2009, 207s. ISBN 978-80-7262-619-9.
9. **DUŠEK, Ladislav, MUŽÍK, Jan, KUBÁSEK, Miroslav, KOPTÍKOVÁ, Jana, ŽALOUDEK, Jan a VYZULA, Rostislav.** *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*. [Online] 2005. [Citace: 26. 9. 2016.] <http://www.svod.cz>. ISSN 1802 – 8861.
10. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*. [Online] 2013. [Citace: 9. 10. 2016.] <http://www.svod.cz>.
11. **LIANG Caihua, McCLEAN, Michael D., MARSIT, Carmen, CHRISTENSEN, Brock, PETERS, Edward, NELSON, Heather H. a KELSEY, Karl T..** A Population-Based Case-Control Study of Marijuana Use and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Prevention Research*. [Online] 8. 2009. [Citace: 1. 9. 2016.] <http://cancerpreventionresearch.aacrjournals.org/content/2/8/759.long>.
12. **ONLINE ADIKTOLOGICKÁ PORADNA.** *Farmakologie etanolu*. [Online] 2. 1. 2013. [Citace: 30. 8. 2016.] <http://poradna.adiktologie.cz/article/alkohol/farmakologie-etanolu/>.

13. **BOSETTI, Cristina, GALLUS, Silvano, TRICHOPOULOU, Antonia, TALAMINI, Renato, FRANCESCHI, Silvia, NEGRI, Eva a LA VECCHIA Carlo.** Influence of the Mediterranean Diet on the Risk of Cancers of the Upper Aerodigestive Tract. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. [Online] 10 2003. [Citace: 10. 9 2016.] <http://cebp.aacrjournals.org/content/12/10/1091.long>.
14. **ADAM Zdeněk, VORLÍČEK Jiří, VANÍČEK Jiří et al.** *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. 2. vydání. Praha : Grada, 2004, 696s. ISBN 80-247-0896-5.
15. **MECHL, Zdeněk, SMILEK, Pavel a NEUWIRTHOVÁ, Jana.** O nádorech hlavy a krku. *Linkos*. [Online] 26. 5. 2014. [Citace: 13. 9. 2016.] <http://www.linkos.cz/nadory-hlavy-a-krku-c00-14-c30-32/o-nadorech-hlavy-a-krku/>.
16. **URBANOVA, Markéta.** Varovné příznaky v ORL oblasti. *Zdravotnictví a medicína*. [Online] 8. 2. 2010. [Citace: 15. 11. 2016.] <http://zdravi.euro.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/varovne-priznaky-v-orl-oblasti-priznaky-onkologickych-onemocneni-449626>.
17. **LUKEŠ, Petr, ZÁBRODSKÝ, Michal, PLZÁK, Jan, CHOVANEC, Martin, FOLTÝNOVÁ, Eva, BETKA, Jaroslav, KASTNER, Jan a BETKA, Jan.** Úloha NBI v endoskopické diagnostice dlaždicových karcinomů hlavy a krku. *Časopis endoskopie*. [Online] 2012. [Citace: 12. 9. 2016.] <http://www.casopisendoskopie.cz/pdfs/end/2012/01/04.pdf>.
18. **ŠLAMPA, Pavel a PETERA, Jiří et al.** *Radiační onkologie*. Praha : Galén, 2007. 978-80-7262-469-0.
19. **FELTL, David.** Nádory hlavy a krku. *Postgraduální medicína*. [Online] 6. 3. 2008. [Citace: 17. 12. 2016.] <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/nadory-hlavy-a-krku-350887>.
20. **PIGNON JP., BOURHIS J., DOMENGE C., DESIGNÉ L. et al.** Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma. *The lancet*. [Online] 18. 3. 2000. [Citace: 20. 12. 2016.] [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(00\)90011-4/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(00)90011-4/fulltext).
21. **MECHL, Zdeněk a BRANČÍKOVÁ, Dagmar.** Nádory hlavy a krku - pohled onkologa. *Postgraduální medicína*. [Online] 5. 10. 2012. [Citace: 27. 12. 2016.] <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/nadory-hlavy-a-krku-pohled-onkologa-466760>.

22. Chemoterapie neboli léčba cytostatiky. *Linkos*. [Online] [Citace: 1.. 1. 2017.] <http://www.linkos.cz/databaze-onkologickych-leciv/chemoterapie-neboli-lecba-cytostatiky/>.
23. **KUBEŠ, Jiří**. Alternativní frakcionační režimy v radioterapii. *Postgraduální medicína*. [Online] 11. 3. 2009. [Citace: 3. 1. 2017.] <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/alternativni-frakcionacni-rezimy-v-radioterapii-414590>.
24. **HYNKOVÁ L., DOLEŽALOVÁ H. a ŠLAMPA P.** *Radioterapie-učební texty pro studenty 5.roč. LF MU Brno*. Brno : LF MU Brno, 2010.
25. **BURKOŇ P., ČERVENÁ R., ŠENKYŘÍKOVÁ E., SLÁVIK M., HLAVÁČKOVÁ A., VESELÁ S. a BEDNAŘÍK O.** Alternativní frakcionační režimy v radioterapii nádorů hlavy a krku. *Linkos*. [Online] 10. 4. 2008. [Citace: 5. 1. 2017.] http://www.linkos.cz/files/abstrakta/BOD2008_141.pdf.
26. **FELTL, David a VYBÍRALOVÁ, Martina**. Radioterapie řízená obrazem. *Postgraduální medicína*. [Online] 11. 3. 2009. [Citace: 5. 1. 2017.] <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/radioterapie-rizena-obrazem-414588>.
27. **VOJTÍŠEK Radovan, FERDA Jiří a FÍNEK Jindřich**. Effectiveness of PET/CT with 18F-fluorothymidine in the staging of patients with squamous cell head and neck carcinomas before radiotherapy. *National Center for Biotechnology Information*. [Online] 17. 2. 2015. [Citace: 12. 1. 2017.] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4418590/>.
28. **VOŠMIK Milan, HODEK Miroslav, SIRÁK Igor, JANSÁ Jan, KAŠAOVÁ Linda a PALUSKA Petr**. Moderní technologie v radioterapii. *Onkologie*. [Online] 9. 10. 2012. [Citace: 20. 1. 2017.] <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2012/05/04.pdf>.
29. **BURKOŇ, Petr**. Radioterapie nádorů hlavy a krku. *Postgraduální medicína*. [Online] 5. 10. 2012. [Citace: 20. 1. 2017.] <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/radioterapie-nadoru-hlavy-a-krku-466763>.
30. **FELTL, Jakub a CVEK, David**. *Klinická radiobiologie*. 1. vydání. Havlíčkův Brod : Tobiáš, 2008, 105s. ISBN 978-80-7311-103-8.
31. **HYNKOVÁ, Ludmila, ŠLAMPA, Pavel at al.** *Radiační onkologie - učební texty*. 1. vydání. Brno : Masarykův onkologický ústav, 2009, 242s. ISBN 978-80-86793-13-9 .

32. **VYBÍRALOVÁ, Martina a FELTL, David.** Radioterapie řízená obrazem. *Postgraduální medicína*. [Online] 11. 3. 2009. [Citace: 1. 2. 2017.] <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/radioterapie-rizena-obrazem-414588>.
33. **KOLÁŘOVÁ, I. et al.** Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně. *Využití PET/CT vyšetření při plánování*. [Online] 26. 10. 2008. [Citace: 4. 2. 2017.] <http://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/150/3489.pdf>.
34. **HOJCSKOVÁ, Pavlína.** Radiofarmaka. *Webový portál PET - SPECT*. [Online] 12. 3. 2009. [Citace: 2. 2. 2017.] <http://www.pet-spect.fbmi.cvut.cz/spect/index.php/radiofarmaka.html>.
35. **BĚLOHLÁVEK, O.** PET - možnosti a limitace - editorial. *Prolékaře.cz*. [Online] 9. 1. 2006. [Citace: 5. 2. 2017.] http://www.prolekare.cz/pdf?id=vl_06_04_01.pdf.
36. **KONTROVÁ, Kateřina.** 2-[18F]-FDG. *RadioMedic*. [Online] [Citace: 10. 2. 2017.] <http://www.radiomedic.cz/odborne-info/2-18f-fdg/>.
37. —. 3-[18F]-FLT. *RadioMedic*. [Online] [Citace: 10. 2. 2017.] <http://www.radiomedic.cz/odborne-info/3-18fflt/>.
38. —. [18F]FMISO. *RadioMedic*. [Online] [Citace: 15. 2. 2017.] <http://www.radiomedic.cz/odborne-info/18ffmiso/>.
39. **FERDOVÁ, Eva, FERDA, Jiří, SCHMIEDHUBER, Petr, ZÁHLAVA, Jan, WALTER, Jiří, MUKENŠNABL, Petr, SKÁLOVÁ, Alena a DAUM Ondřej.** 18F-FDG-PET/CT OROFACIÁLNÍCH NÁDORŮ. *Česká radiologie*. [Online] 15. 7. 2007. [Citace: 2. 5. 2017.] http://www.cesradiol.cz/dwnld/CesRad0703_14.pdf.
40. **FERDA, Jiří, Eva, FERDOVÁ, Martin, MATĚJKA a Jindřich FÍNEK.** Hybridní zobrazení PET/CT s 18F- fluorothymidinem u maligních nádorů hlavy a krku. *Česká radiologie*. [Online] 15. 1. 2011. [Citace: 26. 2. 2017.] http://www.cesradiol.cz/dwnld/CesRad_1101_41_50.pdf.

SEZNAM ZKRATEK

^{18}F - FLT	fluorothymidin
^{18}F – FDG	fluorodeoxyglukóza
PET/CT	pozitronová emisní tomografie/ výpočetní tomografie
HPV	human papilloma virus
DNA	deoxyribonukleová kyselina
NOR.....	národní onkologický registr
ORL	otorhinolaryngologie
EBV	Epstein – Barrové virus
IZ	ionizující záření
UV záření.....	ultrafialové záření
USG	ultrasonografie
RTG	rentgen
CT.....	počítačová tomografie
MR.....	magnetická rezonance
NBI.....	narrow band imaging
HU	Hounsfieldovy jednotky
LQ MODEL.....	lineárně kvadratický model
Gy	gray
CHART.....	hyperfrakční akcelerovaná radioterapie
MV.....	megavolt
IMRT	radioterapie s modulovanou intenzitou
MLC	vícemelový kolimátor

SIB simultánní integrovaný boost

CRP..... C – reaktivní protein

ICRU..... Mezinárodní komise pro radiační jednotky a měření

GTV gross tumor volume

CTV clinical target volume

PTV..... planning target volume

IM internal margin

SM set-up margin

OAR..... kritické orgány

BEV beam's eye view

DVH dávkově objemový histogram

DRR..... digitálně rekonstruovaný rentgenogram

EPID elektronický portálový zobrazovací systém

CB – CT..... cone – beam CT

IGRT..... radioterapie řízená obrazem

keV kiloelektronvolt

¹⁸F- MISO..... fluoromisonidazol

ICHS ischemická choroba srdeční

FN fakultní nemocnice

MBq megabecquerel

PEG..... perkutánní endoskopická gastrostomie

MRSA..... methicillin – rezistentní *Staphylococcus aureus*

ACC arteria carotis communis

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Anatomie ORL oblasti	18
Obrázek 2: Srovnání incidence nádoru hrtanu (ČR s ostatními zeměmi světa)	20
Obrázek 3: Incidence a mortalita nádoru hrtanu v čase.....	20
Obrázek 4: Incidence a mortalita nádorů orofaryngu v čase.....	21
Obrázek 5: MR krku - axiální řez (karcinom hypopharyngu šířící se do levé poloviny krku)	52
Obrázek 6: Infiltrovaná oblast - PET/CT s ¹⁸ F - FLT, axiální řez (karcinom hypofaryngu šířící se do levé poloviny krku, včetně invaze do karotického prostoru)	52
Obrázek 7: Karcinom hypofaryngu.	53
Obrázek 8: CT vyšetření krku, axiální řez (karcinom kořene jazyka vpravo, oboustranně zmnožené lymfatické uzliny podél kývačů)	58
Obrázek 9: Infiltrovaná oblast- PET/CT s ¹⁸ F - FLT, axiální řez (tumor oropharyngu, mnohočetná lymfadenopatie na obou polovinách krku).....	58
Obrázek 10: Karcinom orofaryngu, mnohočetná lymfadenopatie na obou polovinách krku. Zakresleny cílové objemy pro aplikaci radioterapie.....	59
Obrázek 11: CT vyšetření krku, axiální řez (ve skupině paratracheálních uzlin nalezeno několik lymfatických uzlin benigního vzhledu).	64
Obrázek 12: Infiltrovaná oblast - PET/CT s ¹⁸ F - FLT, axiální řez (tumor pravé strany jazyka a spodiny ústní, metastaticky postižené uzliny na pravé polovině krku).....	64
Obrázek 13: Karcinom pravé strany jazyka a spodiny ústní, metastaticky postižené uzliny na pravé polovině krku. Zakresleny cílové objemy pro aplikaci radioterapie.....	65
Obrázek 14: PET/CT s ¹⁸ F - FLT, axiální řez (infiltrované krční uzliny.)	70
Obrázek 15:CT vyšetření krku, axiální řez (infiltrované krční uzliny).	70
Obrázek 17: Infiltrovaná oblast - PET/CT s ¹⁸ F - FLT, axiální řez (tumor vycházející z etmoidálních sklípků s infiltrací do okolních struktur).....	70
Obrázek 16: CT vyšetření hlavy, axiální řez (tumor pravé orbity).	70
Obrázek 18: Tumor vycházející z etmoidálních sklípků, který infiltroval okolní struktury (oční bulbus, pravý frontální a maxilární sinus, přední jámu lební a meningeální prostory). Zakresleny cílové objemy pro aplikaci radioterapie.....	71
Obrázek 19: Vícečetné infiltrované lymfatické uzliny na krku. Zakresleny cílové objemy pro aplikaci radioterapie.	71

Obrázek20:PET/CT s ^{18}F - FLT - karcinom jazyka a sekundární malignita v levém paralaryngeálním prostoru(vpravo a uprostřed: axiální řez, vlevo: koronární řez).....	76
Obrázek 21 : PET/CT Biograph HiRez/16 slice.....	181
Obrázek 22: Lineární urychlovač Elektra.....	181
Obrázek 23: Termoplastická fixační maska	19
Obrázek 24: Combifix (fixační pomůcka).....	19

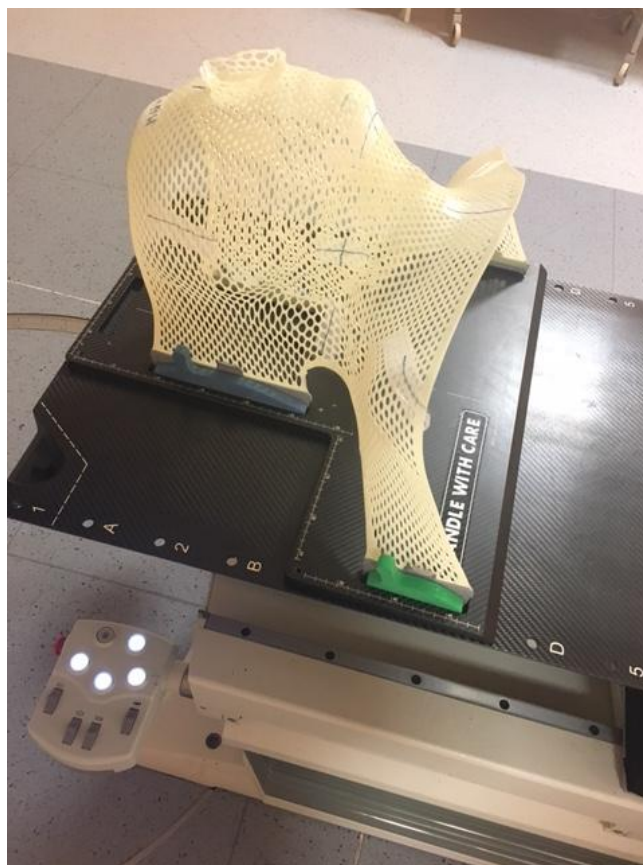
PŘÍLOHY



Obrázek 21 : PET/CT Biograph HiRez/16 slice. Zdroj: vlastní.



Obrázek 22: Lineární urychlovač Elektra. Zdroj: vlastní.



*Obrázek 23: Termoplastická fixační maska.
Zdroj: vlastní.*



Obrázek 24: Combifix (fixační pomůcka). Zdroj: vlastní.



FAKULTNÍ NEMOCNICE PLZEŇ

Útvar náměstka pro ošetrovatelskou péči

Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň - Bory
alej Svobody 80, 304 60 Plzeň - Lochotín
IČO 00669806 tel.: 377 401 111, 377 103 111

Vážená paní
Michala Kolečkářová
Studentka oboru Radiologický asistent
Fakulta zdravotnických studií - Katedra záchranářství a technických oborů
Západočeská univerzita v Plzni

Povolení sběru informací ve FN Plzeň

Na základě Vaší žádosti Vám jménem Útvaru náměstkyně pro ošetrovatelskou péči FN Plzeň **uděluji souhlas** se sběrem informací o zobrazovacích metodách a metodách radioterapie, aplikovaných pacientům *Onkologické a radioterapeutické kliniky (ORAK) FN Plzeň*. Souhlas je vydáván v souvislosti s vypracováním Vaší bakalářské práce s názvem „*Využití PET/CT vyšetření s fluorothymidinem při plánování radioterapie dlaždícobuněčných nádorů hlavy a krku*“.

Podmínky, za kterých Vám bude umožněna realizace Vašeho šetření ve FN Plzeň:

- Vedoucí radiologický asistent ORAK souhlasí s Vaším postupem.
- Osobně povedete svoje šetření.
- Vaše šetření nenaruší chod pracoviště ve smyslu provozního zajištění dle platných směrnic FN Plzeň, ochrany dat pacientů a dodržování Hygienického plánu FN Plzeň. **Vaše šetření bude provedeno za dodržení všech legislativních norem, zejména s ohledem na platnost zákona č. 372/2011 Sb.,** o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, v platném znění.
 - Údaje ze zdravotnické dokumentace pacientů, pokud budou uvedeny ve Vaší bakalářské práci, musí být zcela anonymizovány.
- Sběr informací budete provádět v době Vašich, školou schválených, praktik, pod přímým vedením oprávněného zdravotnického pracovníka FN Plzeň, kterým je **MUDr. Radovan Vojtíšek, Ph. D., lékař ORAK.**

Po zpracování Vámi zjištěných údajů poskytnete Zdravotnickému oddělení / klinice či Organizačnímu celku FN Plzeň závěry Vašeho šetření, pokud o ně projeví oprávněný pracovník ZOK / OC zájem a budete se aktivně podílet na případné prezentaci výsledků Vašeho šetření na vzdělávacích akcích pořádaných FN Plzeň.

Toto povolení nezakládá povinnost zdravotnických pracovníků FN Plzeň s Vámi spolupracovat, pokud by spolupráce s Vámi narušovala plnění pracovních povinností zaměstnanců, jejich soukromí či pokud by spolupráci s Vámi zaměstnanci pocítovali jako újmu. Účast zdravotnických pracovníků na Vašem šetření je dobrovolná.

Přeji Vám hodně úspěchů při studiu.

*Mgr. Bc. Světluše Chabrová
manažerka pro vzdělávání a výuku NELZP
zástupkyně náměstkyně pro oš. péči*

*Útvar náměstkyně pro oš. péči FN Plzeň
tel.: 377 103 204, 377 402 207
e-mail: chabrovas@fnplzen.cz*

30. 9. 2016