

UNIVERZITA PARDUBICE  
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2014

Tereza Martínková

Univerzita Pardubice

Fakulta zdravotnických studií

Obrazem řízená radioterapie nádorů hlavy a krku

Tereza Martínková

Bakalářská práce

2014

Univerzita Pardubice  
Fakulta zdravotnických studií  
Akademický rok: 2012/2013

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Tereza Martínková**  
Osobní číslo: **Z11104**  
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**  
Studijní obor: **Radiologický asistent**  
Název tématu: **Obrazem řízená radioterapie nádorů hlavy a krku**  
Zadávající katedra: **Katedra informatiky, managementu a radiologie**

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

1. Sběr informací a studium literatury.
2. Stanovení cílů a metod práce.
3. Konzultace s vedoucím práce.
4. Vypracování teoretické části.
5. Vypracování výzkumné části.
6. Závěrečná diskuze, zhodnocení výsledků práce.

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


1. ŠLAMPA, P., PETERA, J. Radiační onkologie. Praha: Karolinum, 2007, 457 s. ISBN 978-802-4614-434
2. HYNKOVÁ, L. Základy radiační onkologie. 1. vyd. Editor Pavel Šlampa. Brno: Masarykova univerzita, 2012, 247 s. ISBN 978-80-210-6061-6
3. ŠLAMPA, P. Radiační onkologie v praxi. In Radiační onkologie v praxi. Ed. Pacík Dalibor. 2. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2007. ISBN 978-80-86793-08-5
4. PETRUŽELKA, L., KONOPÁSEK, B. Klinická onkologie. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2003, 274 s. ISBN 80-246-0395-0

Vedoucí bakalářské práce: prof. MUDr. Karel Odrážka, Ph.D.  
Katedra informatiky, managementu a radiologie

Datum zadání bakalářské práce: 1. října 2012  
Termín odevzdání bakalářské práce: 9. května 2014

  
prof. MUDr. Arnošt Pellant, DrSc.  
děkan

L.S.

  
Ing. Jana Holá, Ph.D.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. března 2014

Prohlašuji:

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

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

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 5. května 2014

Tereza Martínková

## Poděkování

Tímto bych ráda poděkovala vedoucímu bakalářské práce prof. MUDr. Karlu Odrážkovi, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady, připomínky, podněty a čas věnovaný při zpracování této práce a dále také panu Ing. Jiřímu Mynaříkovi za pomoc při zpracování výzkumné části mé bakalářské práce.

Tereza Martínková

## **ANOTACE**

Tématem bakalářské práce je „Obrazem řízená radioterapie nádorů hlavy a krku“. Práce je rozdělena na část teoretickou a část výzkumnou. Teoretická část se zabývá epidemiologií, etiologií, symptomatologií, diagnostikou, histopatologií, klasifikací, léčbou nádorů v ORL oblasti a specifickou problematikou. Dále zmiňuje pokročilé techniky radioterapie, jako jsou radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) a radioterapie řízená obrazem (IGRT).

Výzkumná část se věnuje měření odchylek nastavení v různých anatomických oblastech u pacientů při radioterapii nádorů hlavy a krku.

## **ANNOTATION**

A topic of bachelor thesis is Image-Guided Radiation Therapy of head and neck cancer. The thesis has divided into theoretical part and research part. The theoretical part deal with epidemiology, etiology, symptomatology, diagnostics, histopathology, classification, therapy of head and neck cancer and specific problem. Furthermore, the theoretical part allude to advanced techniques of radiation therapy- Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) and Image-Guided Radiation Therapy (IGRT).

The research part contain measurement of set-up deviations in different anatomical locations at radiation therapy of head and neck cancer.

# Obsah

Seznam obrázků.....	10
Seznam tabulek.....	10
ÚVOD.....	11
CÍLE.....	12
I. Teoretická část.....	13
1 Nádory hlavy a krku.....	13
1.1 Epidemiologie.....	13
1.2 Etiologie.....	14
1.3 Symptomatologie.....	14
1.4 Histopatologie.....	16
1.5 Diagnostika.....	16
1.6 Klasifikace.....	17
1.6.1 Klinická stadia onemocnění (podle TNM klasifikace).....	17
1.6.2 Klasifikace karcinomů nazofaryngu dle Světové zdravotnické organizace (WHO).....	17
1.6.3 Robbinsonova klasifikace (1991).....	17
2 Léčba nádorů hlavy a krku.....	19
2.1 Chirurgická léčba.....	19
2.2 Radioterapie.....	19
2.2.1 Ozařovací techniky.....	20
2.2.2 Radioprotektivní látky v léčbě nádorů hlavy a krku.....	21
2.3 Brachyterapie.....	22
2.3.1 Ret.....	22
2.3.2 Jazyk.....	22
2.3.3 Nazofarynx.....	23
2.3.4 Kořen jazyka.....	23
2.3.5 Měkké patro a tonzila.....	23
2.4 Chemoterapie.....	23
2.5 Biologická terapie.....	24
2.6 Kombinace radioterapie a chemoterapie.....	24
3 Specifická problematika.....	26



3.1	Karcinomy rtu .....	26
3.2	Karcinomy dutiny ústní .....	26
3.3	Karcinomy hltanu .....	27
3.3.1	Karcinomy orofaryngu .....	27
3.3.2	Karcinomy nasofaryngu .....	28
3.3.3	Karcinomy hypofaryngu .....	28
3.4	Karcinomy laryngu .....	29
3.5	Karcinomy slinných žláz .....	30
4	Pokročilé techniky radioterapie .....	31
4.1	Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) .....	31
4.1.1	Fixní polohy hlavice při IMRT .....	32
4.1.1.1	Sliding windows .....	32
4.1.1.2	Step and shoot .....	32
4.1.2	Rotace hlavice .....	32
4.1.2.1	Sekvenční rotace hlavice .....	32
4.1.2.2	Sliding windows .....	32
4.1.2.3	Sekvenční ARC a posun pacienta- tomoterapie .....	32
4.1.3	Princip IMRT .....	33
4.1.4	Proces plánování radioterapie IMRT technikou .....	34
4.1.5	Dozimetrické ověření IMRT plánu .....	35
4.1.6	Klinické aspekty IMRT .....	35
4.1.7	Výběr pacientů pro IMRT .....	36
4.1.8	Využití IMRT u nádorů hlavy a krku .....	36
4.2	Obrazem řízená radioterapie (IGRT) .....	37
4.2.1	Metody IGRT .....	38
4.2.1.1	Portálové snímkování (EPID) .....	38
4.2.1.2	Cone-beam CT (kilovoltážní CT s kuželovitým svazkem, kV CBCT) .....	39
II.	Výzkumná část .....	40
5	Metodika práce .....	40
5.1	Zkoumaný soubor .....	40
5.2	Postup při výzkumu .....	40
6	Výsledky .....	43
7	Diskuze .....	49

8	Závěr.....	52
9	Bibliografie.....	53
	Seznam příloh .....	55
10	Přílohy.....	56

## Seznam obrázků

Obrázek 1 Oblast spádu pro jednotlivé skupiny lymfatických uzlin v oblasti krku.....	18
Obrázek 2 Požadovaná dávka v objemových elementech .....	33
Obrázek 3 Porovnání požadované a vypočtené intenzity.....	34

## Seznam tabulek

Tabulka 1 Spádové oblasti pro jednotlivé skupiny lymfatických uzlin v oblasti krku .....	18
Tabulka 2 Základní popisné charakteristiky odchylek CBCT .....	44
Tabulka 3 Základní popisné charakteristiky odchylek v oblasti C1 .....	45
Tabulka 4 Základní popisné charakteristiky odchylek v oblasti C5-7 .....	45
Tabulka 5 Základní popisné charakteristiky odchylek v oblasti jazylky.....	45
Tabulka 6 Základní popisné charakteristiky odchylek v oblasti dolní čelisti .....	46
Tabulka 7 Základní popisné charakteristiky odchylek v oblasti clivu .....	46
Tabulka 8 Základní popisné charakteristiky odchylek v oblasti tvrdého patra .....	46
Tabulka 9 Chyba nastavení CBCT .....	47
Tabulka 10 Chyba nastavení C1 .....	47
Tabulka 11 Chyba nastavení C5-7 .....	47
Tabulka 12 Chyba nastavení jazylky.....	47
Tabulka 13 Chyba nastavení dolní čelisti .....	47
Tabulka 14 Chyba nastavení clivu .....	48
Tabulka 15 Chyba nastavení tvrdého patra .....	48

## ÚVOD

Počet nově vzniklých nádorových onemocnění v oblasti ORL se v posledních letech sice příliš nemění, ale i tak zastávají v celosvětových statistikách zhruba 5-6 % všech zhoubných nádorů. Na vzniku a rozvoji nádorů hlavy a krku se může podílet několik rizikových faktorů. Nejpodstatnější z nich jsou kouření, alkohol, špatná hygiena a určitý vliv na vznik mohou mít i HPV viry.

Nádory hlavy a krku jsou obvykle dobře diagnostikovatelné, ale bohužel většinou až v pokročilejším stádiu onemocnění. Léčba může probíhat několika způsoby a to buď chirurgicky, radioterapeuticky, chemoterapeuticky, biologickou léčbou anebo kombinací těchto léčebných modalit.

Čím dál více se v dnešní době využívají nové technologie, jako právě IMRT (radioterapie s modulovaným svazkem) a IGRT (radioterapie řízená obrazem).

Výhody IMRT jsou hlavně ve snížení dávky na okolní zdravé tkáně a tím dochází k omezení negativních následků ozáření. Také pomáhá zvýšit dávku záření, kterou dostane nádor a tím se zvyšuje i pravděpodobnost vyléčení.

Technika IGRT zase umožňuje dosáhnout přesného nastavení pacientů při radioterapii, které je velmi důležité pro to, aby dávka při ozáření pacienta byla rozložena tak, jak je naplánováno.

## **CÍLE**

Cílem bakalářské práce je zjistit odchylky nastavení v různých anatomických oblastech hlavy a krku při radioterapii pacientů s nádory hlavy a krku. Předpokládáme, že odchylky nastavení se budou v jednotlivých anatomických oblastech lišit, což může mít dopad na klinickou praxi.

# I. Teoretická část

## 1 Nádory hlavy a krku

### 1.1 Epidemiologie

Nádory hlavy a krku v naší zemi představují 2-3 % všech zhoubných nádorů, což je o něco méně, než je uváděno v celosvětových statistikách (5-6 %). Počet nově vzniklých nádorových onemocnění v oblasti ORL se v posledních letech příliš nemění. Údaje z roku 1999 udávají, že nádory ORL oblasti tvoří 2,8 % mezi hlášenými zhoubnými nádory, z nichž byly nejčastěji hlášeny nádory laryngu, orofaryngu a jazyka.

Do skupiny nádorů v oblasti ORL jsou zpravidla zařazovány nádory rtů, dutiny ústní a jazyka, dutiny nosní, paranasálních sinusů, epifaryngu, orofaryngu, hypofaryngu, laryngu, krční části jícnu a průdušnice, slinných žláz a nádory ušní.

Incidence nádorů hlavy a krku je vyšší u mužů než u žen. Muži onemocní asi 2-8krát častěji než ženy. Podle údajů, které uvádí Národní onkologický registr, se v České republice nádory ORL oblasti vyskytují u mužů 4krát častěji než u žen. Poměr mezi výskytem u mužů a výskytem u žen se liší diagnózami- např. karcinom laryngu je 11krát častější u mužů a naopak nádory slinných žláz postihují o něco více ženy než muže.

Incidence nádorů hlavy a krku se může lišit i geograficky. Největší geografické rozdíly jsou u karcinomu nazofaryngu, který se od ostatních nádorů hlavy a krku liší jak epidemiologicky a etiologicky, tak chováním a léčebnými postupy. V Evropě incidence odpovídá 1/100 000 obyvatel. Vyšší výskyt můžeme pozorovat u jižních evropských zemí (cca 1,5/100 000), naproti tomu v severovýchodních zemích je karcinom nazofaryngu vzácný (0,2-0,3/100 000). V České republice jeho incidence činí zhruba 0,5/100 000. Nejčastěji se však tento druh karcinomu objevuje u pacientů mezi 55-64 lety v jihovýchodní Asii a jižní Číně, avšak může postihovat i mladé lidi, dokonce i děti. Vyšší endemický výskyt je vysvětlován výskytem EBV infekce (virus Ebsteina-Barrové), dále geneticky, kdy je vyšší náchylnost ke vzniku onemocnění a také vliv prostředí hraje určitou roli při vzniku karcinomu nazofaryngu.

[1 s. 67, 2 s. 116]

## 1.2 Etiologie

Mezi nejpodstatnější etiologické faktory nádorů hlavy a krku patří kouření. Patogeneticky se jedná o chemickou kancerogenezi způsobenou kancerogenními produkty obsaženými v tabákovém kouři. Maligní změny mohou způsobovat i chronická tepelná drážďení, změny pH sliznic, chronické drážďení částicemi tabáku a vazokonstrikce způsobená nikotinem. Etiologicky se na vzniku podílí i žvýkání a šňupání tabáku.

Další významný etiologický činitel je alkohol, i přesto, že jeho mechanismus působení na vznik nádorových změn není zcela jasný. Rizikovost konzumace alkoholu nezávisí na jeho koncentraci, nýbrž na množství požitého etanolu. Roli zřejmě hraje vliv alkoholu na celkový stav pacienta, především na jaterní funkce, jelikož jeho vliv se projevuje i na místech, kde alkohol nepřichází do styku se sliznicí, a to např. v laryngu. Podíl nadměrného užívání tabáku nebo alkoholu na vznik karcinomů v oblasti horních dýchacích a polykacích cest se odhaduje na 90 %.

Dále existují etiologické faktory jako např. UV záření (karcinom rtu), ionizující záření (karcinomy slinných žláz), dopravní a průmyslové exhaláty. S již zmiňovanými faktory se na vzniku nádorů spolupodílí také imunodeficience, systémová a nutriční vyčerpanost, onkogenní viry, hypovitaminóza převážně z kategorie antioxidantů (A, C, E) a primární genetická poškození.

Je studována i role papilomavirů při vzniku nádorů ORL oblasti. S infekcí HPV zřejmě souvisí verukózní karcinomy. Role HPV infekce je studována i u karcinomu tonzily. [1 s. 67-68]

## 1.3 Symptomatologie

*„Klinické příznaky onemocnění jsou různé. Klinické rozdíly mezi jednotlivými nádory jsou způsobeny jejich anatomickou lokalizací ale i biologickými rozdíly. Může dojít v různých stupních k poruchám např. řeči, polykání, čichu a dýchání.*

*Nádory hlavy a krku mohou zůstat dlouhou dobu bez klinických příznaků nebo napodobovat běžná zánětlivá onemocnění horních cest dýchacích.*

*Nádory nosu se projevují zhoršenou nosní průchodností anebo výraznou sekrecí z nosu, především je-li s příměsí krve. Na nádor by měla upozornit jednostrannost příznaků*

*Nádory vedlejších nosních dutin rostou velmi pomalu a často bezpříznakově.*

*Nádory dutiny ústní a hltanu se projeví pocitem cizího tělesa v krku či ústech, krvácením, ztíženým anebo bolestivým polykáním.*

*Nádory hrtanu se liší příznaky dle primární lokalizace a dle pokročilosti onemocnění: karcinom hlasivek se projevuje již v časných stádiích chrapotem, v ostatních lokalizacích dýchací trubice se většinou nádorové onemocnění zjistí až v pokročilejším stádiu, kdy se u nemocných může objevit pocit cizího tělesa v krku, vykašlávání krve, polykací či dýchací potíže.*

*Nádory slinných žláz se zpočátku projevují jako nebolestivého zduření. Později v důsledku růstu nádoru do okolí dochází k bolestivosti a u příušní žlázy navíc i k obrně lícního nervu. Zduření na krku, ve většině případů nebolestivé, bývá projevem metastatického šíření nádorového onemocnění do spádových lymfatických uzlin anebo přímého prorůstání vlastního nádoru.*

*Na nádorové onemocnění dále nespecificky ukazují i některé celkové příznaky, jako je např. úbytek tělesné váhy anebo zvýšená teplota.*

*Nádory oblasti nosu, nosohltanu a vedlejších nosních dutin- huhňavost, nosní neprůchodnost, krvácení z nosu, zápach z nosu, porucha čichu, bolest hlavy, porucha sluchu, dvojité vidění, zduření krku,..*

*Nádory v oblasti orofaryngu a hypofaryngu- bolesti v krku a uších, pocit cizího tělesa, bolestivost při polykání, obtíže při polykání, zápach z úst, krvácení z dutiny ústní, zduření krku*

*Nádory hrtanu- chrapot, dušnost, pocit cizího tělesa, bolesti v hrtanu, polykací obtíže, váhový úbytek, zduření krku*

*Nádory velkých slinných žláz- zduření v oblasti slinných žláz, bolestivost v těchto krajínách, parestézie nebo obrna lícního nervu*

*Nádory ucha- vleklý výtok z ucha často s příměsí krve, nedoslýchavost, ušní šelest, bolesti ucha, závratě, obrna lícního nervu“ [3 s. 3-4]*



## 1.4 Histopatologie

Spinocelulární (epidermoidní) karcinom je karcinom vycházející z epitelu horních dýchacích a polykacích cest. Tvoří 90 % nádorů hlavy a krku. Histologický stupeň diferenciace se určuje na základě hodnocení keratinizace (rohovatění). Špatně diferencované karcinomy mají větší sklon k lymfatickému metastazování. Mezi rizikové faktory agresivního chování se z histologického hlediska pokládají angio/lymfangioinvasze, perineurální šíření (šíření podél nervů) a extrakapsulární uzlinové šíření nádoru. Plně dvě třetiny novotvarů jsou zjišťovány v pokročilém stádiu. U 50-70 % nemocných je v době diagnózy přítomno postižení uzlin. Výskyt vzdálených metastáz je ve srovnání s jinými anatomickými oblastmi relativně vzácný (12-15 %). Častější je výskyt sekundárních nádorů, které se mohou objevovat u 3-4 % pacientů za rok.

Ulcerativní typ karcinomu je nejčastější forma spinocelulárního karcinomu. Dále je infiltrativní typ, ve který mohou progredovat ulcerativní léze a je charakterizován hlubokým infiltrativním šířením do okolních tkání. Dalším typem je typ exofytický, který roste více povrchově než ostatní typy a také metastazuje později. Nejméně častá varianta je verukózní typ, který metastazuje jen vzácně a vyskytuje se převážně u starších lidí se špatnou ústní hygienou. [1 s. 68, 2 s. 117-118]

## 1.5 Diagnostika

Nádory hlavy a krku jsou většinou dobře přístupné základním vyšetřovacími metodám, jako jsou např. aspekce (vyšetření pohledem), palpace (vyšetření pohmatem) a endoskopické vyšetření (přímá a nepřímá laryngoskopie, epifaryngoskopie, rhinoskopie), avšak definitivní diagnóza se stanovuje až po histopatologickém vyšetření odebraného vzorku tkáně. Pečlivá anamnéza, která je zaměřená na místní symptomatologii, celkové příznaky, profesionální rizikové faktory a sociální zvyklosti, je výchozím bodem při podezření na nádor v ORL oblasti. Následně se provádí prohlídka dutiny ústní a endoskopická vyšetření. Velice důležité je pečlivé vyšetření krčních uzlin. CT vyšetření pomáhá stanovit rozsah nádorové léze (určení invaze do chrupavky, zobrazení regionálních uzlin). Pro topografii krčních uzlin a a. karotis, detekci a stanovení rozsahu infiltrace epifaryngu a při šíření nádorového procesu pod bází lební a do kavernózního sinu se využívá vyšetření NMR (nukleární magnetická rezonance). Krční oblast se dá také vyšetřit pomocí ultrasonografie, což je nezatěžující a jednoduché vyšetření, ale je potřeba vyšetřující lékař se značnými zkušenostmi. [2 s. 117]

## **1.6 Klasifikace**

### **1.6.1 Klinická stadia onemocnění (podle TNM klasifikace)**

V případě, že primární nádor nelze hodnotit, se uvádí stadium TX. Označení T0 platí pro stav bez známek primárního nádoru a Tis pro karcinom in situ.

U lymfatických uzlin se hodnotí stadia N0-3, kdy N1 je postižení jedné stejnostranné uzliny do velikosti 3 cm, N2 je postižení jedné či více uzlin do velikosti 6 cm a N3 je označení pro metastatické postižení uzlin větší než 6 cm.

Pro nepřítomnost vzdálených metastáz máme označení M0 a pro přítomnost vzdálených metastáz M1. Stadium MX je stav, kdy vzdálené metastázy nemůžeme hodnotit. [4 s. 132]

### **1.6.2 Klasifikace karcinomů nazofaryngu dle Světové zdravotnické organizace (WHO)**

*„WHO typ 1- rohovějící dlaždicobuněčný karcinom (sporadický typ)*

*WHO typ 2- nerohovějící dlaždicobuněčný karcinom*

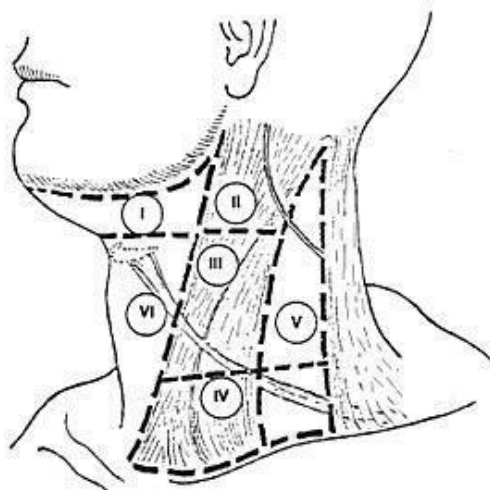
*WHO typ 3- nediferencovaný karcinom“ [1 s. 68]*

### **1.6.3 Robbinsonova klasifikace (1991)**

Robbinsonova klasifikace dělí krční uzliny na základě peroperačně viditelných hranic (jednotlivé svaly, cévy, nervy apod.), na šest základních skupin. Tato klasifikace byla později doplněna o retrofaryngeální uzliny a upravena pro hodnocení na CT snímcích. Níže uvedená tabulka uvádí oblast spádu pro jednotlivé skupiny lymfatických uzlin.

Tabulka 1 Spádové oblasti pro jednotlivé skupiny lymfatických uzlin v oblasti krku

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



Obrázek 1 Oblast spádu pro jednotlivé skupiny lymfatických uzlin v oblasti krku

[4 s. 132-133, 13]

## **2 Léčba nádorů hlavy a krku**

Při výběru nejvhodnějšího způsobu léčby se zohledňuje celá řada faktorů. Mezi faktory ovlivňující způsob léčby patří například lokalizace primárního nádoru, histologický typ nádoru, přítomnost lymfatických nebo vzdálených metastáz, biologický stav pacienta, včetně jeho nutričního stavu, vedlejší onemocnění a věk a pacientova preference léčebné alternativy. [1 s. 71]

### **2.1 Chirurgická léčba**

U nádorů hlavy a krku má chirurgická léčba výborné výsledky u časných stádií onemocnění. Chirurgické výkony se liší podle primární lokalizace nádoru a to jak chirurgické výkony radikální, tak i výkony paliativní. Tyto výkony jsou však v mnoha případech mutilující (znetvořující), kdy je následně potřeba udělat plastickou rekonstrukci či implantaci epitéz (náhrada části těla). Z tohoto důvodu by měl být tedy chirurgický výkon upřednostněn v případě, kde bude mutilace minimální a kde by například radioterapie mohla zhoršit kvalitu života pacienta. V posledních letech byl zaznamenán prudký rozvoj chirurgické resekce a rekonstrukce. Významnou se také stává laserová mikrochirurgie. [1 s. 71, 2 s. 118]

### **2.2 Radioterapie**

Radioterapie jako samostatný léčebný postup má velký význam u karcinomu nasofaryngu a při retrofaryngeálních uzlinových metastázách. Radikální účinek má radioterapie u časných stádií karcinomů v oblasti glottis.

Výhodou radioterapie je možnost likvidace nádoru bez většího funkčního a anatomického poškození postižených tkání či orgánů, avšak je velice důležité přesné zaměření, k čemuž slouží CT, simulátor a plánovací jednotka, individuálně zhotovené fixační pomůcky a také moderní ozařovací techniky jako jsou např. IMRT a IGRT.

Pro zevní radioterapii se standardně jako zdroj využívá lineární urychlovač o energii brzdného záření 4-8 MV s možností ozařování urychlenými elektrony, které se využívají k ozařování zadních krčních uzlin, většinou o energii 9 MeV). Je možnost použít i kobaltový ozařovač pro ozařování fotonovými svazky.

Pro co nejpřesnější ozáření je důležitá co nejdokonalejší fixace pacienta. Převážně se pacient fixuje pomocí fixační masky z termoplastického materiálu a to v poloze na zádech, kdy je hlava uložena rovně v podložce a záklon hlavy se upravuje podle požadavků na použitou techniku. Termoplastická maska může být použita pro fixaci hlavy anebo pro fixaci hlavy společně s rameny. Pacient ramena obvykle tlačí kaudálně.

Nádory v ORL oblasti se obvykle ozařují konvenční frakcionací, tj. dávka na frakci 1,8-2,0 Gy, jedna frakce denně. V případě velkých nádorů a nádorů v pokročilém stádiu je potřeba aplikovat dávku 60-70 Gy i více během 6-7 týdnů. Rovněž lze využít režimy s hyperfrakcionací nebo akcelerovanou frakcionací, tzn., ozařuje se 2-3krát denně, čímž se zkrátí celková doba ozařování. Dávka na jednu frakci je v takovém případě nižší než při konvenční frakcionaci.

Radioterapie může být využita v kombinaci s chirurgickým zákrokem a to jako adjuvantní (pooperační), neoadjuvantní (předoperační) a paliativní radioterapie.

Při ozařování může dojít ke vzniku akutních nežádoucích účinků a to kožních (erytém, deskvamace, pigmentace), slizničních (enantém, eroze, okrsková či splývající mukositida), hematologických (snížení počtu krvinek), dále se mohou objevit dysfagické potíže (bolest při polykání, pocit knedlíku v krku), které mohou mít za následek kachexii a dehydrataci, kdy je následně nutná parenterální výživa. Často je potřeba zavést PEG (perkutánní endoskopická gastrostomie). Mezi další nežádoucí účinky patří otok hrtanu, chrapt, ztráta chuťových vjemů, snížená produkce slin a další.

Po dokončení léčby se akutní potíže zhojí, ale po několika měsících až letech se mohou dostavit pozdní nežádoucí účinky léčby. Mezi ně patří atrofie sliznic a pokožky, fibróza podkoží, lymfedém, xerostomie (suchost dutiny ústní), hypothyreóza a další.  
[1 s. 86, 2 s. 118, 4 s. 134-135]

### **2.2.1 Ozařovací techniky**

Pro většinu nádorů hlavy a krku se indikuje ozáření primárního nádoru nebo jeho lůžka i ozáření oboustranných krčních uzlin a mnoha případech i uzlin nadklíčkových.

Nejpoužívanější technikou je technika postupného zmenšování polí tzv. shrinking field technika. Shrinking field technika využívá dvou protilehlých bočních polí, které ozařují oblast primárního nádoru a i oboustranné krční uzliny do dávky 40-44 Gy. Pro zmenšení dávky na

rizikové orgány či tkáně slouží individuálně zhotovené vykrývací bloky nebo vícelamelové kolimátory. Při plánování rozložení dávky se musí hlídat dávka dodaná na krční míchu, která by neměla přesáhnout toleranční dávku krční míchy, což je 40-45 Gy. Při dosažení této dávky jsou bočná pole stažena před míchu a pro navýšení dávky na oblast zadních krčních uzlin jsou indikována bočná elektronová pole (obvykle energie 9 MeV). Pro navýšení dávky na oblast primárního nádoru a postižených uzlin je možné využít opět dvou bočných polí mimo míchu. Pro boost na oblast krčních uzlin lze indikovat elektronová pole.

Při indikaci ozáření nadklíčkových uzlin se obvykle používá samostatné předozadní nadklíčkové pole, kde se však stává problémem napojení obou objemů, kdy je riziko překročení nebo nedosažení plánované dávky v místě napojení objemů. Řešením je využívání asymetrických polí a plánování pomocí jednoho izocentra tzv. half-beam technika, kdy bočná pole ozařují oblast krku od izocentrické roviny kranálně a předozadní pole ozařuje oblast nadklíčků od izocentrické roviny kaudálně. Nedochází tedy k divergenci paprsků v oblasti napojení polí.

Čím dál tím větší uplatnění má v léčbě nádorů hlavy a krku radioterapie s modulovanou intenzitou, která umožňuje ozáření nádoru, oboustranných krčních uzlin i nadklíčku potřebnou dávkou a zároveň šetření rizikových orgánů. [1 s. 87-89]

### **2.2.2 Radioprotektivní látky v léčbě nádorů hlavy a krku**

Radioprotektivní látky jsou látky chránící zdravé tkáně před účinky záření, aniž by podobný efekt uplatňovaly na nádorovou tkáň. Zatím jediná radioprotektivní látka s širším uplatněním v léčbě nádorů hlavy a krku je amifostin.

Amifostin také WR-2721 je organický thiofosfát, který se účinkem alkalické fosfatázy mění na metabolit WR-1065, který prokazuje vlastní radioprotektivní účinek. Z důvodu mnohonásobně menší koncentrace alkalické fosfatázy v nádorových buňkách než v buňkách zdravých tkání, odlišného způsobu transportu amifostinu (aktivní ve zdravých tkáních, pasivní v nádorových tkáních), snížené vaskularizace v nádoru a tudíž sníženou dodávkou amifostinu a odlišností ve vnitřním prostředí, kdy při sníženém pH v nádorové tkáni vázne přeměna na aktivní WR-1065, dochází k radioprotektivnímu účinku amifostinu ve zdravých tkáních a ne v buňkách nádorových.

I přes klinickými studii prokázaný radioprotektivní účinek amifostinu, není jeho rutinní klinické použití jednoznačně přijímáno. Hlavní obavou je možnost radioprotekce nádorových buněk, i když nebyla žádnou z proběhlých studií potvrzena. Dalším důvodem je vysoká cena a nezanedbatelná míra toxicity amifostinu. I přesto zůstává amifostin jediným efektivním radioprotektivem, které snižuje riziko xerostomie u pacientů, kteří podstupují (chemo)radioterapii pro nádory hlavy a krku. [1 s. 84-86]

## **2.3 Brachyterapie**

Brachyterapie (BRT) se indikuje jako muláž, vzácně i jako intersticiální BRT, u kožních tumorů v oblasti rtu, dále pro při cíleném zvýšení dávky záření v oblasti nasofaryngu (intraluminálně), intersticiálně u karcinomu jazyka, spodiny dutiny ústní nebo tonsily a také se indikuje jako paliativní ozáření nebo reiradiace recidiv po zevním ozáření. [4 s. 134]

### **2.3.1 Ret**

Karcinom rtu patří mezi nejčastější tumory dutiny ústní. Brachyterapie dosahuje u tumorů T1,2 lokální kontroly u téměř 90 % pacientů. U pacientů s karcinomem T1 se doporučuje dávka 60-65 Gy a u pacientů s nádory T2 65-70 Gy při použití LDR (low dose rate) brachyterapie.

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je postradiační nekróza, která postihuje 2,8-10 % pacientů. V 70 % případů dojde do 6 měsíců k zahojení a jen u 5 % pacientů je potřeba provést chirurgický zákrok. [1 s. 89-90]

### **2.3.2 Jazyk**

Brachyterapie u časného stadia karcinomu jazyka může nahradit chirurgickou intervencí. Samostatná brachyterapie je vhodná pro pacienty s povrchovými tumory o velikosti do 30 mm. U nádorů větších nebo u nádorů, kde jsou pozitivní lymfatické uzliny, se využívá brachyterapie v kombinaci se zevním ozářením nebo chirurgickou intervencí. U karcinomu jazyka je standardem LDR brachyterapie a doporučená dávka v 85 % referenční izodóze je 65 Gy při užití samotné brachyterapie.

Nejzávažnější komplikace brachyterapie je osteoradionekróza, jejíž možnost vzniku roste s dávkou, dávkovým příkonem a vliv má i kombinace se zevní radioterapií. [1 s. 90]

### **2.3.3 Nazofarynx**

*„Hlavními indikacemi pro brachyterapii u karcinomů nazofaryngu jsou lokální recidivy a perzistence tumoru po radikální teleterapii. Použití brachyterapie u recidiv vede dle techniky, dávky a rozsahu nemoci k lokální kontrole 20-60 %. U perzistence tumoru nazofaryngu může adekvátně indikovaná a provedená brachyterapie přinést minimálně srovnatelné hodnoty lokální kontroly jako teleterapii u pacientů s kompletní odpovědí. K brachyterapii se používá mould aplikátor vyrobený individuálně na základě otisku nazofaryngeální dutiny či standardní komerčně vyráběný aplikátor.“* [1 s. 90]

### **2.3.4 Kořen jazyka**

V případě karcinomu jazyka, který se invazivně šíří do lymfatických tkání, se brachyterapie využívá spíše jako boost k zevní radioterapii. [1 s. 90]

### **2.3.5 Měkké patro a tonzila**

U karcinomů měkkého patra a tonzily se také brachyterapie využívá převážně jako boost po teleterapii. Použití brachyterapie se vylučuje u pacientů s nádory, které se šíří do retromolárního trigonu, nazofaryngu, laryngu, hypofaryngu nebo kosti. Samotná brachyterapie může být použita pouze u zevně rostoucích lézí do velikosti 10 mm. U 10-20 % pacientů se může vyskytnout lehký či střední stupeň nekrózy měkkých tkání. [1 s. 90]

## **2.4 Chemoterapie**

U progresivních, lokálně recidivujících či metastatických postižení má chemoterapie význam paliativní. Cílem chemoterapie tedy není vyléčení pacienta, ale zmírnění symptomů onemocnění. Nejúčinnějšími cytostatiky v monoterapii jsou methotrexát, cisplatina, karboplatina, bleomycin a 5-fluorouracil. V ORL oblasti se také nově uplatňují cytostatika vinorelbin, paklitaxel, ifosfamid, gemcitabin. Léčebné odpovědi u většího počtu pacientů lze



dosáhnout kombinovanou chemoterapií, při které se používá kombinace cisplatina-5-fluorouracil. Pro monoterapeutickou léčbu se používá týdenní aplikace methotrexátu. [1 s. 95, 2 s. 119]

## 2.5 Biologická terapie

*„S rozvojem biologické léčby došlo k ověřování účinnosti některých preparátů i u nádorů hlavy a krku. Zejména inhibitory epidermoidního růstového faktoru jsou centrem zájmu vzhledem k tomu, že 90 % dlaždicobuněčných karcinomů v oblasti hlavy a krku prokazují overexpresi EGFR. V současné době jsou vedeny studie s dalšími preparáty, zejména s cetuximabem a gefitinibem v neoadjuvantním, konkomitantním i adjuvantním podání.“* [1 s. 79]

## 2.6 Kombinace radioterapie a chemoterapie

Konkomitantní chemoradioterapie je u lokálně pokročilejších nádorů hlavy a krku (T3-4, uzlinové postižení) efektivnější než samostatné léčebné postupy. V dřívější době byl základní léčebný postup u resekabilních nádorů chirurgický výkon s následnou adjuvantní radioterapií a u nádorů neresekabilních samostatná radioterapie. Avšak léčebné výsledky nebyly uspokojivé, s pětiletým přežitím menším než 30 %. V dnešní době se využívají konkomitantní chemoradioterapie nebo alterované frakcionační režimy radioterapie, díky lepší a trvalejší léčebné odpovědi. Chemoterapie může překlenout vrozenou radiorezistenci buněk nádoru, zničit případné mikrometastázy, zasáhnout různé subpopulace buněk v nádoru, zabránit vzniku buněčných klonů, které by byly radiorezistentní, indukovat apoptózu, selektivně radiosenzibilizovat buňky hypoxické, inhibovat reparaci ze subletálního a potencionálně letálního poškození DNA indukovaného zářením. Zmenšením nádorového objemu může zlepšit krevní zásobení a tím zvýšit účinnost radioterapie. Rovněž redistribuce buněk navozená chemoterapií vyústí v nárůst frakce buněk v radiosenzitivních fázích buněčného cyklu.

Klinicky byla prokázána aktivita cytostatik- methotrexátu, bleomycinu, mitomycinu C, 5-fluorouracilu, carboplatiny, cisplatinu, hydroxyurey- užitých v monoterapii v konkomitantní chemoradioterapii. Standardní chemoradioterapií je radioterapie v kombinaci s cisplatinou (100 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1x za 3 týdny nebo 40 mg/m<sup>2</sup> týdně), eventuálně s přidáním 5-fluouracilu do kombinace s cisplatinou.

Při využití kombinace radioterapie a chemoterapie dochází k současnému zvýšení nežádoucích účinků na zdravé tkáně, proto výsledný efekt léčby balancuje mezi zvýšením terapeutického účinku a toxicitou. [1 s. 74, 2 s. 119, 4 s. 133-134, 5 s. 24]

## **3 Specifická problematika**

### **3.1 Karcinomy rtu**

Karcinom rtu je nejčastější nádor v oblasti dutiny ústní. V 90 % je postižen dolní ret a nejvíce se vyskytuje u mužů šesté a sedmé věkové dekády.

Častěji se vyskytuje u pracovníků, kteří pobývají převážně venku a to z důvodu chronické expozice slunečnímu záření. Dalším rizikovým faktorem je kouření dýmky.

Mezi nejčastější příznaky karcinomu rtu patří nehojící se zduření dolního rtu, které může začít krváčet. Postižení regionálních krčních uzlin je při diagnóze přítomno v 5-10 % případů. Předcházet může také dlouhotrvající keratóza nebo leukoplakie.

Nádory dolního rtu jsou většinou středně nebo dobře diferencované dlaždicobuněčné karcinomy. Na horním rtu se mohou vyskytnout také basaliomy.

Pokud je onemocnění zjištěno včas, volí se metoda chirurgické resekce nebo radioterapie. Volba léčebné metody závisí na lokalizaci, očekávaném kosmetickém výsledku a věku pacienta.

Nádory v rozsahu T1-3 je možno řešit samostatnou chirurgií s 90 % kurativním účinkem, menší léze mohou být s obdobným výsledkem léčeny radioterapií. Přežití u T1 je 90 % a u T2 80 %. [2 s. 120-121]

### **3.2 Karcinomy dutiny ústní**

Do oblasti dutiny ústní patří přední 2/3 jazyka, spodina ústní, tvářové sliznice, zubní lůžka, tvrdé patro a retromolární oblasti. Výskyt zhoubných nádorů dutiny ústní se zvyšuje po 40. roce věku, s průměrem výskytu kolem 60. roku. Poměr výskytu u mužů a u žen je 3:1.

Hlavními etiologickými faktory jsou kouření, nadměrná konzumace alkoholu (destiláty), nedostatečná ústní hygiena, prolongovaná iritace vadnou denticí a žvýkání betelu.

U časných lézí se obvykle neobjevují žádné symptomy. Nejčastějším příznakem v progresivním stádiu je bolest, dále se však mohou objevit i polykací obtíže a ztížená mluva. Výskyt klinického postižení regionálních uzlin je v době diagnózy u 40 % nemocných. Nejčastěji se jedná o dlaždicobuněčné typy karcinomu.

U časných lézí (< 1 cm) u jazyka a spodiny ústní je prováděna chirurgická excize nebo intersticiální brachyterapie. U lézí větších rozměrů se podle lokalizace může volit mezi chirurgickým zákrokem nebo kombinací brachyterapie a zevní radioterapie.

V případě postižení tvářové sliznice se u stádia T1 volí mezi chirurgickou léčbou nebo radioterapií. U pokročilejších stádií je volbou radioterapie eventuálně chirurgický výkon, pokud je možné ho provést.

Časně léze v oblasti retromolárního trigonu se řeší chirurgicky. V pokročilejších stádiích (při invazi do kosti) se používá chirurgie v kombinaci s radioterapií.

Při negativním uzlinovém nálezu u časných nádorů při nízkém gradingu se provádí pouze pozorování. Při primárním chirurgickém výkonu u tumorů T2-4 nebo u tumorů vyššího gradingu se provádí elektivní disekce lymfatických uzlin a při radioterapii primárního ložiska se provádí elektivní radioterapie uzlin. [2 s. 121-122]

### **3.3 Karcinomy hltanu**

Hltan se skládá ze tří částí: nasofaryngu, orofaryngu a hypofaryngu. [2 s. 122]

#### **3.3.1 Karcinomy orofaryngu**

Hltan je druhá nejčastější lokalita s výskytem zhoubných nádorů v ORL oblasti. Karcinom hltanu se u mužů vyskytuje 3x častěji než u žen a jeho výskyt má vzrůstající tendenci. Velký nárůst incidence se objevuje po čtyřicátém roce a vrcholí kolem 60. roku.

V případě karcinomu hltanu je patrná souvislost s pitím tvrdého alkoholu a kouřením.

Časná stádia karcinomu orofaryngu jsou často bez výraznějších symptomů. Příznaky se odvíjí od lokalizace nádoru. Nádory orofaryngu se nejčastěji vyskytují v oblasti tonzily, kdy nemocný může mít pocit pálení a škrábání v krku, dále také rozpadem nádoru může docházet k zápachu z úst. Orofaryngeální dysfagie a odynofagie jsou hlavní příznaky nemocí hltanu. Pokud dojde k hluboké infiltraci nádoru do parafaryngeálního prostoru, tak se může objevit trismus.

Histologicky se nejčastěji jedná o karcinomy dlaždicobuněčného typu.

U stádia T1 se převážně volí léčba chirurgická, u stádií pokročilejších se volí léčba kombinovaná. [2 s. 123]

### **3.3.2 Karcinomy nasofaryngu**

Nasofaryng má tvar krychle a jeho strop je tvořen tělem kosti klínové a spodinou kosti týlní.

U mužů se karcinom nasofaryngu vyskytuje 3x více než u žen. Většinou se jedná o anaplastické typy karcinomů. Největší výskyt je v 5. decenniu, ale často to může být i dříve. Vznik karcinomu může mít souvislost s infekcí virem EBV.

Obvykle je prvním příznakem postižení krčních uzlin. Nádorový objem může způsobit obstrukci a tím dojde k projevům vleklé rýmy, kde bývá přítomnost krve v sekretu nebo dochází přímo ke krvácení z nosu. Sekret je obvykle se zápachem.

Z důvodu lokalizace a rozsahu se většinou využívá radioterapie na oblast primárního nádoru a regionálních uzlin (65-70 Gy/7 týdnů). Výjimečně se může provést chirurgický výkon. U pokročilejších stádií se volí konkomitantní chemoradioterapie, která zlepšuje léčebné výsledky (prodloužení přežití).

Celkové pětileté přežití je 50 % a lokální zvládnutí nádoru je u T1-2 možné v 90 %.  
[2 s. 123-124]

### **3.3.3 Karcinomy hypofaryngu**

Karcinomy hypofaryngu mají nejhorší prognózu z nádorů v ORL oblasti vůbec. Větší výskyt je u mužů než u žen a hlavními rizikovými faktory jsou konzumace alkoholu a kouření cigaret. Pro karcinomy hypofaryngu je typická vysoká malignita, časná metastazování do lymfatických uzlin a poměrně vysoká rezistence vůči radioterapii. V počátečních stádiích jsou karcinomy hypofaryngu bez symptomů, proto se většinou diagnostikují až v pokročilejších stádiích, kdy už není možnost operace. Mezi symptomy patří porucha polykání, foetor ex ore (zápach z úst), dysfonie, bolest a vykašlávání hemoragického sputa. Pacienti obvykle přicházejí se zvětšenými uzlinami v oblasti II na krku.

Novým avšak ne všeobecně uznávaným léčebným postupem je neoadjuvantní chemoterapie po které následuje operace. Obvykle po operaci následuje radioterapie nebo radiochemoterapie. Nádory v pokročilém inoperabilním stádiu se léčí radiochemoterapií nebo v lepším případě kombinací radioterapie a biologické léčby. [14,15]

### 3.4 Karcinomy laryngu

Karcinom laryngu je nejčastějším zhoubným nádorem ORL oblasti. Vyskytuje se po 40. roce věku s největším výskytem kolem 60 let. Nejvíce se objevuje glotická lokalizace, nejméně subglotická lokalizace.

Mezi hlavní rizikové faktory patří kouření a požívání tvrdého alkoholu.

Klinické projevy se liší podle postižené oblasti a rozsahu nádoru. Chrapot, který trvá déle než 2 týdny by měl být odborně vyšetřen, protože chrapot mohou způsobit i zcela malé hlasivkové nádory. Projevem nádoru hrtanového vchodu může být odynofagie (bolestivé polykání). Klinickým příznakem nádorů vestibulárních řas a nádorů subglotických může být dyspnoe.

Onemocnění diagnostikujeme pomocí endoskopie a laryngomikroskopických technik s odběrem na biopsii. K určení rozsahu onemocnění se využívá CT vyšetření s kontrastem a nukleární magnetická rezonance.

V 95 % se jedná o dlaždicobuněčné karcinomy. V glotické části se nejvíce vyskytují dobře nebo středně diferencované dlaždicobuněčné karcinomy. V supra nebo subglotické oblasti se vyskytují méně diferencované formy. Vzácně se může objevit i verukózní karcinom.

Volbu léčebné metody ovlivňuje místo a rozsah nádoru, pohyblivost hlasivek, růstové vlastnosti (růst exofytický nebo endofytický), histologie, přítomnost invaze do chrupavky, celkový stav nemocného, povolání a pohlaví nemocných a dostupnost adekvátní radioterapie. Více jsou využívány limitované chirurgické výkony v kombinaci s radioterapií nebo samostatná radioterapie. Cílem je eradikace nádoru a udržení přijatelné kvality života se snahou zachovat hlas a polykací reflex.

Na radioterapii odpovídají léze exofytické a při invazi do chrupavky se upřednostňuje výkon chirurgický. U pacientů s povoláním, které vyžaduje zachování nezměněného hlasu, se provádí spíše radioterapie. Prognózu po ozáření mají lepší ženy. [2 s. 125-126]

### 3.5 Karcinomy slinných žláz

Tumory příušní žlázy jsou ze  $\frac{3}{4}$  benigní povahy, v případě podčelistní žlázy a malých slinných žláz je to téměř z poloviny. Tumory podjazykové žlázy jsou ve většině případů maligní. K diagnostice karcinomu slinných žláz dochází v průměru okolo 55. roku.

Projevem je dlouho nebolestivé zduření. Někdy mohou být prvním příznakem až regionální metastázy.

Slinné žlázy se vyšetřují zevně pohledem a palpací. Srovnává se souměrnost obou stran, infiltrace, konzistence, bolestivost, sleduje se sliznice vývodů a případný výtok. Používá se také CT vyšetření a vyšetření nukleární magnetickou rezonancí.

Základními histologickými typy jsou mukoepidermoidní, adenoidně cystický karcinom, nediferencovaný karcinom, smíšený maligní nádor, adenokarcinom, dlaždicobuněčný karcinom, acinární nádor a maligní lymfom, kdy nejčastějšími jsou acinocelulární a mukoepidermoidní nádory a karcinomy.

*„Základem je chirurgický výkon. Maligní nádory musí být resekovány radikálně, což nečiní problémy v oblasti submandibulární žlázy, ale u příušní žlázy je nutné správně zvážit rizika zachování n. facialis. Provádí se laterální nebo totální parotidektomie. Regionální metastázy jsou řešeny regionální disekcí.“*

Lokální kontroly lze dosáhnout u 75 % pacientů a u nádorů nižšího stupně malignity u 80 % pacientů. Opětovný výskyt může nastat i za 10-15 let. [ 2 s. 126-127]

## 4 Pokročilé techniky radioterapie

### 4.1 Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT)

V radioterapii je hlavním cílem ozáření cílového objemu tumorózní letální dávkou při současném maximálním šetření okolních zdravých tkání. Dříve byly k vykrývání tkání a orgánů v okolí nádoru používány olověné plechy nebo bloky, později kompenzační filtry a gravitační bloky. V roce 1965 byla Takahashim navrhována synchronizace poloh vícelamelového kolimátoru (MLC) při pohybové terapii a díky rozvoji výpočetní techniky bylo umožněno v letech 1988-1994 realizovat radioterapii s modulovanou intenzitou s inverzním plánováním, které bylo navrženo Brahmem v roce 1988. V současnosti se používá nebo je rozpracováno několik následujících technik.

Kompenzační filtry, které jsou trojrozměrné a vkládají se do statického pole, kde kompenzují chybějící tkáň. Trojrozměrný inverzní model chybějící tkáň je vyřezáván automatickým systémem pro tvorbu kompenzátorů. Model vyplňuje materiál, který zeslabuje záření (zinkové granule). Testován byl pro výrobu kompenzátorů i olovnatý polyetylen, kdy se požadovaný tvar modelu vyřezával přímo. V současné době se z důvodu náročnosti přípravy a jednorázového použití kompenzátorů využívají velmi málo.

Technika step and shoot, kdy se skládají statická pole vytvarovaná pomocí MLC a ozařuje se z několika směrů.

Další technikou je změnění pozice lamel MLC během ozařování statickým polem (sliding window) a ozařování z několika směrů.

Dále se využívá pohybová terapie s technikou sliding window a také sekvenční kyvy při kterých dochází k použití úzkých navazujících polí.

Pro IMRT techniku je potřeba, aby byl ozařovač vybaven vícelamelovým kolimátorem, jehož šířka lamel se pohybuje v rozmezí od 5 do 12,5 mm v izocentru, záleží na výrobci. IMRT můžeme rozdělit na dvě základní techniky, několik fixních poloh ozařovací hlavičky nebo rotace hlavičky. [1 s. 427]



## **4.1.1 Fixní polohy hlavice při IMRT**

### **4.1.1.1 Sliding windows**

Při technice sliding windows se využívá pohybu protilehlých lamel napříč svazkem, přičemž dochází k modulaci dávkového příkonu v ozařovaném poli (dynamický vícelamelový kolimátor). Svazek je tedy zapnut po celou dobu pohybu lamel. Plánovací systém vypočte ideální dávkovou fluenci, která je následně přepočtena MLC kalkulátorem na reálnou fluenci záření. MLC kalkulátor bere v potaz průnik záření lamelami, rychlost pohybu lamel a průnik záření na konci lamel.[1 s. 427]

### **4.1.1.2 Step and shoot**

Při této technice je ozařovací pole rozděleno do několika dílčích polí, která mají vlastní nastavení lamel a dávky (segmentovaný vícelamelový kolimátor). Svazek je při přestavování lamel vypnut. [1 s. 427]

## **4.1.2 Rotace hlavice**

### **4.1.2.1 Sekvenční rotace hlavice**

U techniky sekvenční rotace hlavice je obvykle vícelamelový kolimátor tvořen 20 protilehlými páry clon v tzv. binárním režimu. Clona je buď v ozařovacím poli, kde vykryvá svazek anebo je mimo pole. Rychlost pohybu lamel může dosahovat až 50 cm/s. Pohyb lamel moduluje svazek během rotace hlavice podle požadavků na dávkové rozložení. Při jednotlivých kyvech dochází k ozáření objemu o tloušťce 2 cm. Kyvy na sebe navazují díky přesnému podélnému posunu stolu. [1 s. 428]

### **4.1.2.2 Sliding windows**

Rotace hlavice s technikou sliding windows je kombinací kyvu a sliding windows. Při rotaci hlavice se současně mění i pozice lamel vícelamelového kolimátoru aniž by se vypnul svazek. [1 s. 428]

### **4.1.2.3 Sekvenční ARC a posun pacienta- tomoterapie**

Tato technika je kombinací sekvenční ARC metody (active breathing control) a současného posunu stolu s pacientem. [1 s. 428]

### 4.1.3 Princip IMRT

„Matice 3x3 objemové elementy a některé elementy chceme ozářit odlišnou dávkou. Použijeme tzv. BOX techniku a každé pole rozdělíme na tři svazky. Z každého ozařovaného směru jednotlivé svazky podle požadavku na dávku zeslabíme např. MLC lamelou.

9	9	9
9	6	9
9	4	9

Obrázek 2 Požadovaná dávka v objemových elementech

Výsledek rozložení dávky není ideální, ale je třeba si uvědomit, že objemových elementů jsou tisíce, pole nejsou obvykle protilehlá a počet výpočtů (iterací) jsou stovky. Při takových podmínkách se požadované a vypočtené dávkové rozložení velmi přibližují. Při klasickém plánování je dávková distribuce vypočtena v určité matici bodů, která se dá měnit. Na hustotě matice závisí doba výpočtu. Při plánování IMRT technikou by se touto metodou čas neúměrně prodlužoval, neboť systém provádí stovky výpočtů pro stejnou konfiguraci polí. Proto se volí jiná metoda výpočtu. V oblasti zájmu jsou vygenerovány náhodné body tak, aby byla maximální vzdálenost mezi body menší než 10 mm a minimálně je doporučeno 2000 těchto bodů. Maximálně 1 000 000. Každý svazek je rozdělen na paprsky a dávka v generovaných bodech je vypočtena pro každý paprsek. Pro hodnocení souhlasu s plánovanou a vypočtenou dávkou je použita tzv. objektivní funkce. Je to součet druhých mocnin rozdílů mezi požadovanou a vypočtenou dávkou. Systém se snaží dosáhnout minima této funkce.

Součet všech 4 polí

108	92	108
102	86	102
98	82	98

Porovnání požadované a vypočtené intenzity

požadovaná			vypočtená		
108	108	108	108	92	108
108	72	108	102	86	102
108	48	108	98	82	98

Obrázek 3 Porovnání požadované a vypočtené intenzity

*Lze říci, že v současné době je nejrozšířenější IMRT technikou step and shoot a sliding windows. Tyto techniky lze provádět na stávajících urychlovačích s MLC a doplňkovým programovým vybavením pro dynamickou terapii. Mimo standardní testy provozní stálosti urychlovačů je třeba provést úvodní měření a nastavení parametrů urychlovače pro dynamickou terapii. Je také třeba provádět testy provozní stálosti urychlovače se zaměřením na IMRT. Jelikož IMRT technika je natolik odlišná od klasické techniky plánování léčby a ozařování, doporučuje se ověřovat každý ozařovací plán na fantomech.* “ [1 s. 428-429]

#### 4.1.4 Proces plánování radioterapie IMRT technikou

Příprava pacienta na ozáření IMRT technikou je stejná jako u ozařování ostatními technikami. Nejdříve je nutné provést úvodní lokalizaci ozařovaného objemu a zhotovit fixační pomůcky a plánovací CT. Pro oblast krku se používá fixace hlavy a ramen na speciální podložce, která je vysunuta mimo ozařovací stůl. Tím dochází k zamezení vlivu stolu na rozložení dávky a poloha pacienta je stejná od lokalizace až po ozáření. U IMRT techniky je hustota řezů větší než u standardních technik, minimálně 5 mm, obvykle však 3 mm. I počet řezů nad a pod uvažovaný objem je vyšší, kvůli eventuálně nekoplanárnímu uspořádání polí, při kterém je potřeba pečlivě kontrolovat, zda pole pokrývá ozařovaný objem a celé vstupuje uzavřeným objemem těla. Plánovací systém vypočte fluence a dávkové rozložení i v případě, kdy pole vstupuje do plánovacího objemu mimo poslední řez CT, ale homogenita dávky v cílovém objemu bude špatná.

Pravděpodobně nejdůležitější krok v procesu plánování je zakreslení všech zájmových objemů a určení velikosti dávek. Pro plánovací cílový objem (PTV) se požaduje pokrytí 95-107 % požadované dávky. Dávka pro kritické orgány se odvíjí od typu orgánu a ozářeného objemu. Aby se dosáhlo optimálního dávkového rozložení, je možné měnit během optimalizačního procesu váhy na PTV i kritických orgánech.

Pole se volí tak, aby svazek záření neprocházel orgánem, který je nutno šetřit. Například se nevolí technika protilehlých polí, aby měl plánovací systém možnost se vyhnout kritickým orgánům. Pro stejný důvod se volí kombinace 5-8 polí. Asi v 90 % plánů se používají koplanární pole. Po ukončení optimalizačního procesu se podle DVH (dose-volume histogram) vybere nejvýhodnější plán. Následně se ověří poloha izocentra na simulátoru.

Výsledkem procesu plánování je tzv. fluence dávky pro každé ozařovací pole. Požadované rozložení dávky se získá složením fluencí všech polí. [1 s. 430-431]

#### **4.1.5 Dozimetrické ověření IMRT plánu**

*„Při IMRT technice jsou dva názory na ověřování vypočteného plánu a to na základě ověřování plánovacích systémů Cadplan a Eclipse pomocí fantomů Quasar:*

- 1. Pokud urychlovač s MLC a plánovací systém splňují limity zkoušek provozní stálosti a dlouhodobé stability, není třeba kontrolovat každý ozařovací plán;*
- 2. IMRT technika je natolik složitá, že je nutno ověřit správnost vypočtené fluence pro každý plán.“ [1 s. 431]*

#### **4.1.6 Klinické aspekty IMRT**

Při IMRT dochází ke kombinaci prostorového tvarování svazku záření, ale i modulaci fluence napříč svazkem. Plánovací studie potvrdily dozimetrické výhody IMRT u mnoha nádorových lokalit- karcinom prostaty, nádory hlavy a krku, karcinom štítné žlázy, karcinom jícnu, karcinom pankreatu, karcinom žaludku, karcinom vulvy, karcinom anu a další.

Jsou uváděny určité rozdíly při plánování a ozařování u metody IMRT a trojrozměrné konformní radioterapie. Při IMRT metodě je distribuovaná dávka v cílovém objemu více heterogenní nežli při použití trojrozměrné konformní radioterapie. Při úniku radiace mezi listy MLC může dojít k většímu celotělovému ozáření během IMRT, jelikož urychlovač musí

aplikovat podstatně více monitorovacích jednotek, aby se dosáhlo požadované dávky v cílovém objemu. Při použití metody IMRT jsme schopni ozařovat současně primární nádor a subklinickou chorobu různou dávkou záření. U IMRT je vyžadována dobrá znalost radiologické anatomie, spolehlivá imobilizace pacienta a detekce a případná kontrola pohybů cílového objemu a rizikových orgánů. [1 s. 433]

#### **4.1.7 Výběr pacientů pro IMRT**

Vypracovaný IMRT protokol by měl odpovídat protokolu, který je v současnosti akceptován na základě výsledků, které jsou publikovány v recenzovaných časopisech anebo by měl být shodný s existujícími multicentrickými protokoly, aby rizika spojená s použitím metody IMRT byla omezena na přijatelnou úroveň.

V současné době rozvoje IMRT jsou publikovány klinické údaje především u karcinomu prostaty a u nádorů hlavy a krku. U ostatních nádorových oblastí je potřeba důkladně zvážit použití metody IMRT.

Radioterapie s modulovanou intenzitou se doporučuje u pacientů s diagnózou, u které se dá očekávat přínos ze šetření zdravých tkání v okolí plánovacího cílového objemu. IMRT by se mělo zvolit jednoznačně v případě, kdy při konvenční a konformní radioterapii není možné bezpečně dopravit letální nádorovou dávku do celého plánovacího cílového objemu z důvodu překročení tolerančních dávek rizikových orgánů (například ozařování nádorů v oblasti baze lební apod.). Indikaci IMRT také lze doporučit v případě, kde právě šetření okolních rizikových tkání umožní eskalaci dávky, od které můžeme očekávat vyšší lokální kontrolu nádoru (například karcinom prostaty). [1 s. 433-434]

#### **4.1.8 Využití IMRT u nádorů hlavy a krku**

Využití radioterapie s modulovanou intenzitou je pro oblast hlavy a krku výhodné z důvodu mnoha rizikových struktur (mozek, oční bulvy, oční nervy a chiasma opticum, mozkový kmen, mícha, slinné žlázy atd.), které činí konvenční a konformní radioterapii komplikovanou.

Při klasické technice konvenční radioterapie nádorů hlavy a krku je využívána technika dvou protilehlých bočních polí, na které navazuje jedno předozadní pole v oblasti

nadklíčkových uzlin (v případě indikace). Z důvodu nepřekročení toleranční dávky míchy je potřeba boční pole zmenšit před míchu po dávce 40-44 Gy. Další komplikací je napojení bočních polí na oblast krku a předozadního pole lokalizovaného na nadklíčkové uzliny. V tomto případě se jako výhodná nabízí právě radioterapie s modulovanou intenzitou, při které jsme schopni ozářit celý cílový objem se současným šetřením uvedených rizikových struktur.

Metodu IMRT volíme v případě, kdy je použití konvenční radioterapie problematické nebo pro pacienta rizikové. Například když je makroskopické nádorové postižení v místě napojení objemů. IMRT se také využívá při indikaci elektivního ozáření horních mediastinálních uzlin.

Tato technika je výhodná i pro zlepšení poléčebné kvality života pacienta. Například šetření průšních slinných žláz snižuje riziko pozdní xerostomie.

*„Taktikou, která se prosadila u IMRT nádorů hlavy a krku, je využívání tzv. simultánního integrovaného boostu (SIB). Na rozdíl od techniky postupného zmenšování polí, kdy oblast nejvyššího rizika recidivy (primární nádor s lemem) se ozařují do předepsané dávky jako tzv. boost, IMRT využívá navýšení dávky na oblast nejvyššího rizika recidivy v rámci jednotlivé frakce. Při porovnání postupného zmenšování objemu a simultánního integrovaného boostu vychází lépe SIB ve smyslu vyšší konformity ozáření.*

*Radioterapie s modulovanou intenzitou se začíná preferovat před konvenční radioterapií u karcinomu nosohltanu. Důvodem jsou jednak tvar cílového objemu, přítomnost rizikových struktur a anatomické poměry, ale i nadějně klinické výsledky IMRT, kterou jednoznačně preferujeme u nádorů v oblasti baze lební, nádorů dutiny nosní a vedlejších dutin nosních.“ [1 s. 434]*

## **4.2 Obrazem řízená radioterapie (IGRT)**

Radioterapie řízená obrazem zvyšuje přesnost ozáření, čímž se zvyšuje i konformita ozařování a využívá zobrazovacích metod v průběhu konformních ozařovacích technik.

V ozařovacím plánu se zobrazuje pozice svazků v okamžiku plánování léčby, avšak mezi jednotlivými frakcemi nebo i v průběhu jednotlivé frakce může dojít ke vzniku odchylek. Odchyly mezi frakcemi mohou být způsobeny např. mírně změněnou polohou pacienta při nastavení nebo anatomickými změnami v průběhu ozařování (např. otok ozařované oblasti).

Odchytky vzniklé při průběhu každé frakce ozařování mohou být způsobeny fyziologickým pohybem orgánů pacienta (peristaltika, náplň orgánů) nebo dýchacími pohyby pacienta. Tyto faktory mohou vést k poddávkování cílového objemu anebo naopak může dojít k tomu, že kritické orgány dostanou dávku větší.

Základní metodou nastavení pacienta při ozařování je „srovnání na lasery“ tedy na vyznačený souřadný systém, IGRT se zaměřuje na „srovnávání vnitřních struktur“.

Integrace zobrazovacích systémů do ozařovacích přístrojů umožňuje zjistit a korigovat možné chyby polohy pacienta. Projekce získané těsně před ozářením jsou porovnány s referenčními snímky, které byly provedeny při plánování léčby. [4 s. 46]

#### **4.2.1 Metody IGRT**

Metody IGRT se základně dělí podle charakteru zobrazení na dvourozměrné (2D, body se nacházejí v jedné rovině) a trojrozměrné (3D, objemové) nebo podle fyzikálního způsobu detekce. IGRT metod se využívá pro vyhodnocení chyb nastavení a pohybů, které mohou být náhodné anebo systémové. Vyhodnocení těchto chyb pomáhá optimalizovat bezpečnostní lemy u jednotlivých ozařovaných oblastí, ale i u jednotlivých pacientů a na jednotlivých pracovištích. Obrazem řízená radioterapie tedy přispívá k rozvoji adaptivní radioterapie. [4 s. 46, 48]

##### **4.2.1.1 Portálové snímkování (EPID)**

*„Portálové snímkování postoupilo z využití filmu jako zobrazovacího detektoru. Panel detektorů (složený z amorfního křemíku, silikonu, selenu a jiné systémy) je umístěn naproti terapeutickému zdroji MV fotonového svazku v hlavici ozařovače. Po nastavení pacienta se vysune detektor (panel) a provede se projekce pomocí několika málo monitorovacích jednotek, vzniká dvojrozměrný portálový snímek (zobrazení 2D). Obraz je rekonstruován na základě elektronické detekce dopadajícího záření. K prostorovému zobrazení se provádí projekce ze dvou, nejčastěji kolmých úhlů. Takto získané obrazy se porovnávají s digitálně rekonstruovaným rentgenogramem (DRR), který byl vygenerován v plánovacím systému z CT řezů. Získaná předozadní projekce (AP, z úhlu 0°) umožňuje korigovat laterální a longitudinální odchytku. Laterální projekce (LAT, z úhlu 90°) je prováděna ke korekci vertikální odchytky. Porovnání snímků může být automatické nebo manuální a rozdíl v pozici pacienta je vypočten a číselně udán v osách.*

*Korekce pozice se provádí automatický posunem ozařovacího stolu v příslušných osách (AP posun vertikální nahoru/dolu, SI posun horizontální k hlavě/nohám, RL posun horizontální doprava/doleva). Nižší kontrast portálového snímku je dán vysokou energií fotonů, které interagují Comptonovým rozptylem. Srovnání obrazů se provádí na kostěné struktury, které mají vysokou denzitu a jsou dobře viditelné, měkké tkáně nevidíme. Portálové zobrazení zpřesňuje nastavení pacienta. Dalšího zpřesnění lokalizace lze dosáhnout implantací kovových markerů do cílového objemu (např. zlatých zrn u nádorů prostaty), které jsou dobře viditelné.*

*Kvalitnějšího zobrazení lze dosáhnout umístěním rentgenky a plošného detektoru v úhlu 90°, resp. 270°, vůči hlavici urychlovače na jeho rameni. Jedno výsuvné rameno nese diagnostickou rentgenku a druhé výsuvné rameno detektor s amorfním křemíkem. Přídavné kilovoltážní systémy jsou označovány XVI (X-ray Volume Imaging, firma Elekta) nebo OBI systém (On-Board Imager, firma Varian). Tímto vybavením lze získat dvojrozměrné snímky, podobné jako se systémem s elektronickým megavoltovým zobrazovacím systémem, kdy postup radiografické verifikace nastavení pacienta je podobný jako u EPIDu, ale verifikační snímky mají vyšší kontrast a rozlišení nebo trojrozměrný CT obraz (Cone-beam CT).“ [4 s. 46-47]*

#### **4.2.1.2 Cone-beam CT (kilovoltážní CT s kuželovitým svazkem, kV CBCT)**

*„Rentgenový paprsek kónického tvaru při jedné rotaci gantry vytvoří několik stovek projekcí, z kterých je zrekonstruován trojrozměrný CT obraz. Je volen objem oblasti, která bude vyšetřovaná (tzv. FOV- field of view). Čas potřebný k získání dat se pohybuje v řádech desítek sekund. Přínosem je zobrazení měkkých tkání. Obrazy z CBCT se porovnávají s referenčními obrazy z plánovacího CT, buď automaticky, nebo ručně. Při automatickém porovnání se v oblasti zájmu (tzv. clipbox) vybere vhodný algoritmus. Algoritmus může využívat porovnávání vysokých denzit nebo odstínu šedi měkkých tkání.“ [4 s. 47]*



## **II. Výzkumná část**

### **5 Metodika práce**

U každého z 20 vybraných pacientů s nádory hlavy a krku byly zaznamenány odchylky nastavení mezi plánovacím CT a CBCT, které bylo provedeno před každým ozáření jednotlivých pacientů. Hodnoty odpovídaly chybě mezi nastavením na značky na fixační masce a pozicí skeletu. Následně jsme měřili a zaznamenávali reziduální odchylky nastavení v 6 anatomických oblastech - C1, C5-C7, jazyk, dolní čelist, clivus a tvrdé patro, a to ve směru vertikálním (VRT), longitudinálním (LNG) a laterálním (LAT). Hodnoty odpovídaly chybě mezi pozicí sublokalit skeletu na plánovacím CT a CBCT.

#### **5.1 Zkoumaný soubor**

Zkoumaným souborem bylo 20 pacientů, z toho 18 mužů a 2 ženy, kteří byli ozařováni IMRT technikou v Onkologickém centru Multiscan Pardubice v období od roku 2011 do roku 2014. U všech těchto pacientů byl diagnostikován karcinom v oblasti hlavy a krku- lokalita orofarynx.

#### **5.2 Postup při výzkumu**

Prvním krokem bylo vyhledání provedených posunů u jednotlivých frakcí radioterapie pacientů při CBCT a zaznamenání do tabulek. Odchylky ve směru vertikálním, longitudinálním a laterálním jsme vyhledali v programu Offline Review, který je součástí 3D plánovacího systému Eclipse od firmy Varian Medical Systems se sídlem v Palo Alto v Kalifornii, USA.

Samotné měření bylo také prováděno v programu Offline Review, do kterého jsem se přihlašovala pod heslem, které mi bylo přiděleno a díky němuž jsem měla samostatný přístup do programu. V tomto programu se otevře složka daného pacienta a zobrazí se zhotovené CT řezy v sagitální, transverzální a frontální rovině, kde jsou přes sebe promítnuty snímky plánovacího CT (Příloha A) a CBCT dané frakce (Příloha B). Pohybem kurzoru si můžeme měnit rozhraní obou snímků. Pokud je kurzor úplně vlevo, zobrazuje se nám snímek z plánovacího CT a pokud je úplně vpravo, tak snímek z CBCT. Se snímkem je možné dále pracovat, například zvýšit či snížit kontrast, pro lepší viditelnost kostěných struktur. Pro vyhodnocení odchylek je potřeba kliknout na ikonu Match images, která nám umožní manuálně dorovnat kostěné struktury na snímcích z CBCT a z plánovacího CT. Při měření odchylek

u jednotlivých struktur je třeba být vždy co nejvíce uprostřed dané struktury, čehož docílíme správným zobrazením ve 3 rovinách. Pokud máme správně nastavené roviny, můžeme tedy dorovnat překrytí daných struktur. Po srovnání každé struktury, se nám zobrazí v tabulce pod snímky odchylky CBCT od plánovacího CT, které si zapíšeme do připravené tabulky, kterou budeme následně vyhodnocovat. Změřené posuny jsou uvedeny v centimetrech. Stejný postup byl proveden u všech pacientů ve všech jejich frakcích. (Příloha C-H)

U všech změřených odchylek každé struktury jsme zjistili průměrnou odchylku, průměrnou absolutní chybu, medián, maximum, minimum, počet hodnot větších a menších než nula a počet hodnot, které jsou rovny nule.

Následujícím krokem byl výpočet systematické a náhodné chyby nastavení v příslušné lokalitě pro celý zkoumaný soubor dat. Náhodná a systematická chyba se vypočítala podle níže uvedených vzorců.

$i$	číslo snímku
$p$	číslo pacienta
$d_i$	odchylka mezi měřenou a referenční hodnotou
$n_p$	počet snímků na pacienta $p$
$N$	celkový počet snímků výzkumu
$P$	celkový počet pacientů
$m_p$	průměrná odchylka
$m_{overall}$	systematická chyba pro všechny pacienty ve výzkumu
$\sigma_{inter,p}$	náhodná chyba pro pacienta $p$
$\sigma_{set-up}$	náhodná chyba pro všechny pacienty $P$
$\Sigma_{set-up}$	systematická chyba pro všechny pacienty $P$

$$m_p = \frac{1}{n_p} \cdot \sum_{i=1, n_p} d_i$$

$$\sigma_{inter,p} = \sqrt{\frac{1}{n_p - 1} \cdot \sum_{i=1, n_p} (d_i - m_p)^2}$$

$$m_{overall} = \frac{1}{N} \sum_{p=1, P} n_p \times m_p$$

$$\sigma_{set-up} = \sqrt{\frac{1}{N - P} \sum_{p=1, P} \sigma_{inter,p}^2 (n_p - 1)}$$

$$\Sigma_{set-up} = \sqrt{\frac{P}{N(P - 1)} \sum_{p=1, P} n_p (m_p - m_{overall})^2}$$

Nakonec jsme zjišťovali jaký je teoretický bezpečnostní lem potřebný k pokrytí CTV izodózou 95 % u minimálně 90 % nastavení a to podle van Herkova vzorce:

$$2,5\Sigma_{set-up} + 0,7\sigma_{set-up}$$

[6, 7, 8]

## 6 Výsledky

U 20 pacientů s nádory hlavy a krku bylo zhodnoceno celkem 612 snímků z CBCT ve třech osách- vertikální, longitudinální a laterální.

U vertikálních odchylek byl posun buď ve směru dorzálním, záporné hodnoty, či směru ventrálním, kladné hodnoty. U posunů na longitudinální ose jsou v kladných hodnotách uvedeny odchylky ve směru kaudálním a v záporných hodnotách odchylky ve směru kraniálním. Kladné hodnoty v laterální ose uvádějí posun struktury směrem vpravo a záporné hodnoty naopak směrem vlevo.

Ve ventro-dorzální ose (VRT) se průměrné odchylky měřených anatomických struktur pohybovaly v rozmezí od -1,8 mm do 1,6 mm, kdy největší posun dorzální směrem byl v oblasti C5-7 (Tab. 4) a největší posun ventrálním směrem byl v oblasti dolní čelisti (Tab. 6).

V ose kranio-kaudální (LNG) byla maximální odchylka 1,5 mm (tvrdé patro) a odchylka minimální 0,1 mm (C1). Ve všech anatomických oblastech převažovaly posuny kaudálním směrem. (Tab. 8, Tab. 3)

Měřením v latero-laterální ose jsme zjistily, že struktury s nejznatelnějším vychýlením směrem vlevo jsou tvrdé patro a clivus, jejichž průměrná odchylka byla -0,3 mm (Tab. 8, Tab. 7). Směrem vpravo docházelo k vychýlení nejvíce v oblasti C5-7 s průměrnou odchylkou 0,3 mm (Tab. 4).

Maximální odchylka v ose ventro-dorzální byla zaznamenána v oblasti C5-7 ve směru dorzálním a činila -11 mm (Tab. 4). Maximální odchylkou v ose kranio-kaudální bylo 13 mm (jazyka, dolní čelist), což byla zároveň největší naměřená odchylka celého zkoumaného souboru (Tab. 5, Tab. 6). V oblasti tvrdého patra byla zjištěna největší odchylka v latero-laterální ose ve směru doleva a to -11 mm (Tab. 8).

Sublokalita s nejvyšším počtem nulových posunů byla C1, která ve všech osách (VRT, LNG, LAT) měla nejvíce nulových hodnot v porovnání s ostatními zkoumanými oblastmi.

V sublokalitách sousedících s krční míchou byly maximální reziduální odchylky nastavení ve směru kolmém na míchu 9 mm (C1), -11 mm (C5-7) a 10 mm (clivus) v ose ventro-dorzální, respektive -5 mm (C1), 6/-6 mm (C5-7) a -6 mm (clivus) v ose latero-laterální. Odchylky větší než  $\pm 7$  mm jsme pozorovali výhradně v ose ventro-dorzální. Odchylky větší

než  $\pm 7$  mm v lokalitě C1 byly zaznamenány ve 4 případech z 612 CBCT (0,65 %), všechny se objevily u jednoho pacienta, což představuje 4 frakce z celkového počtu 33 frakcí (12,1 % ozařovací série). Odchylky větší než  $\pm 7$  mm v lokalitě C5-7 byly zaznamenány v 5 případech z 612 CBCT (0,82 %), objevily se u tří pacientů – 2/30 frakcí (6,7 %), 1/30 frakcí (3,3 %), respektive 2/33 frakcí (6,1 %). Odchylky větší než  $\pm 7$  mm v lokalitě clivus byly zaznamenány v 9 případech z 612 CBCT (1,47 %), objevily se u tří pacientů – 2/16 frakcí (12,5 %), 6/33 frakcí (18,2 %), respektive 1/33 frakcí (3,0 %).

Největší systematická chyba, která byla zjištěna, byla 2,6 mm (jazyka) v ose kranio-kaudální (Tab. 12). Nejmenší systematická chyba byla také v kranio-kaudální směru, ale v oblasti C1 (0,6 mm) (Tab. 10). Oblastí s nejvýraznější náhodnou chybou, 2,7 mm v latero-laterální ose, bylo tvrdé patro (Tab. 15). I nejmenší náhodná chyba (1,3 mm) se nacházela v latero-laterální ose, ale v oblasti C1 (Tab. 10).

Teoretický bezpečnostní lem CTV-PTV, spočítaný podle van Herkova vzorce, potřebný k pokrytí CTV izodózou 95 % u minimálně 90 % nastavení by byl 6,5 mm v ose ventro-dorzální, 6,0 mm v ose kranio-kaudální, respektive 6,8 mm v ose latero-laterální (Tab. 9).

Lem CTV-PTV, který je potřebný ke kompenzaci reziduální chyby nastavení, se pohyboval v ose ventro-dorzální v rozmezí od 3,8 mm do 6 mm (Tab. 12, Tab. 15), kdy 3,8 mm byl lem potřebný v oblasti jazyky a 6 mm v oblasti tvrdého patra. Lem v kranio-kaudální ose měl rozsah od 2,5 mm (C1) do 8,1 mm (jazyka) (Tab. 10, Tab. 12). Nejmenší bezpečnostní lem v ose latero-laterální je potřebný v oblasti C1 a C5-7 a naopak nerozsáhlejší lem CTV-PTV je třeba v oblasti tvrdého patra (Tab. 10, Tab. 11, Tab. 15).

Tabulka 2 Základní popisné charakteristiky odchylek CBCT

CBCT		VRT	LNG	LAT
Celkový počet měření		612	612	612
Průměr	(mm)	-2,5	-0,1	-0,5
Medián	(mm)	-3	0	-1
Maximum	(mm)	9	7	16
Minimum	(mm)	-11	-13	-11
Hodnoty >0		86	242	174
Hodnoty <0		474	196	322
Hodnoty =0		52	174	116

Tabulka 3 Základní popisné charakteristiky odchylek v oblasti C1

<b>C1</b>		<b>VRT</b>	<b>LNG</b>	<b>LAT</b>
Celkový počet měření		612	612	612
Průměr	(mm)	1,3	0,1	-0,2
Medián	(mm)	1	0	0
Maximum	(mm)	9	6	4
Minimum	(mm)	-4	-9	-5
Hodnoty >0		372	197	164
Hodnoty <0		109	178	197
Hodnoty =0		131	237	251

Tabulka 4 Základní popisné charakteristiky odchylek v oblasti C5-7

<b>C5-7</b>		<b>VRT</b>	<b>LNG</b>	<b>LAT</b>
Celkový počet měření		612	612	612
Průměr	(mm)	-1,8	0,2	0,3
Medián	(mm)	-2	0	0
Maximum	(mm)	5	6	6
Minimum	(mm)	-11	-9	-6
Hodnoty >0		69	226	263
Hodnoty <0		447	180	173
Hodnoty =0		96	206	176

Tabulka 5 Základní popisné charakteristiky odchylek v oblasti jazylky

<b>Jazylka</b>		<b>VRT</b>	<b>LNG</b>	<b>LAT</b>
Celkový počet měření		612	612	612
Průměr	(mm)	0,5	0,7	0,1
Medián	(mm)	0	1	0
Maximum	(mm)	5	13	5
Minimum	(mm)	-5	-10	-7
Hodnoty >0		305	329	261
Hodnoty <0		179	199	188
Hodnoty =0		128	84	163

Tabulka 6 Základní popisné charakteristiky odchylek v oblasti dolní čelisti

<b>Dolní čelist</b>		<b>VRT</b>	<b>LNG</b>	<b>LAT</b>
Celkový počet měření		612	612	612
Průměr	(mm)	1,6	0,4	0
Medián	(mm)	1	0,5	0
Maximum	(mm)	10	13	7
Minimum	(mm)	-5	-9	-6
Hodnoty >0		400	306	237
Hodnoty <0		116	205	203
Hodnoty =0		96	101	172

Tabulka 7 Základní popisné charakteristiky odchylek v oblasti clivu

<b>Clivus</b>		<b>VRT</b>	<b>LNG</b>	<b>LAT</b>
Celkový počet měření		612	612	612
Průměr	(mm)	1,5	0,4	-0,3
Medián	(mm)	1	0	0
Maximum	(mm)	10	7	5
Minimum	(mm)	-5	-9	-6
Hodnoty >0		400	278	207
Hodnoty <0		123	164	248
Hodnoty =0		89	170	157

Tabulka 8 Základní popisné charakteristiky odchylek v oblasti tvrdého patra

<b>Tvrdé patro</b>		<b>VRT</b>	<b>LNG</b>	<b>LAT</b>
Celkový počet měření		612	612	612
Průměr	(mm)	1,1	1,5	-0,3
Medián	(mm)	1	1	0
Maximum	(mm)	10	11	8
Minimum	(mm)	-6	-9	-11
Hodnoty >0		362	410	241
Hodnoty <0		162	111	255
Hodnoty =0		88	91	116

Tabulka 9 Chyba nastavení CBCT

<b>CBCT</b>		<b>VRT</b>	<b>LNG</b>	<b>LAT</b>
Průměrná odchylka	(mm)	-2,5	-0,1	-0,5
Průměrná absolutní chyba	(mm)	2,4	1,8	2
Systematická chyba $\Sigma$	(mm)	1,9	1,9	1,8
Náhodná chyba $\sigma$	(mm)	2,5	1,8	3,2
Lem CTV-PTV $2,5\Sigma + 0,7\sigma$	(mm)	6,5	6	6,8

Tabulka 10 Chyba nastavení C1

<b>C1</b>		<b>VRT</b>	<b>LNG</b>	<b>LAT</b>
Průměrná odchylka	(mm)	1,3	0,1	-0,2
Průměrná absolutní chyba	(mm)	1,7	1	1
Systematická chyba $\Sigma$	(mm)	1,5	0,6	0,8
Náhodná chyba $\sigma$	(mm)	1,5	1,4	1,3
Lem CTV-PTV $2,5\Sigma + 0,7\sigma$	(mm)	4,8	2,5	3

Tabulka 11 Chyba nastavení C5-7

<b>C5-7</b>		<b>VRT</b>	<b>LNG</b>	<b>LAT</b>
Průměrná odchylka	(mm)	-1,8	0,2	0,3
Průměrná absolutní chyba	(mm)	1,6	1,1	1,2
Systematická chyba $\Sigma$	(mm)	1,4	0,7	0,8
Náhodná chyba $\sigma$	(mm)	1,6	1,5	1,5
Lem CTV-PTV $2,5\Sigma + 0,7\sigma$	(mm)	4,7	2,7	3

Tabulka 12 Chyba nastavení jazyčky

<b>Jazyčka</b>		<b>VRT</b>	<b>LNG</b>	<b>LAT</b>
Průměrná odchylka	(mm)	0,5	0,7	0,1
Průměrná absolutní chyba	(mm)	1,5	2,7	1,3
Systematická chyba $\Sigma$	(mm)	1,1	2,6	1,1
Náhodná chyba $\sigma$	(mm)	1,5	2,4	1,7
Lem CTV-PTV $2,5\Sigma + 0,7\sigma$	(mm)	3,8	8,1	4

Tabulka 13 Chyba nastavení dolní čelisti

<b>Dolní čelist</b>		<b>VRT</b>	<b>LNG</b>	<b>LAT</b>
Průměrná odchylka	(mm)	1,6	0,4	0
Průměrná absolutní chyba	(mm)	2	2,4	1,3
Systematická chyba $\Sigma$	(mm)	1,7	2,3	1,2
Náhodná chyba $\sigma$	(mm)	1,9	2,4	1,7
Lem CTV-PTV $2,5\Sigma + 0,7\sigma$	(mm)	5,6	7,3	4,2



Tabulka 14 Chyba nastavení clivu

<b>Clivus</b>		<b>VRT</b>	<b>LNG</b>	<b>LAT</b>
Průměrná odchylka	(mm)	1,5	0,4	-0,3
Průměrná absolutní chyba	(mm)	1,9	1,3	1,4
Systematická chyba $\Sigma$	(mm)	1,7	0,8	1,3
Náhodná chyba $\sigma$	(mm)	1,8	1,5	1,9
Lem CTV-PTV $2,5\Sigma + 0,7\sigma$	(mm)	5,5	3	4,5

Tabulka 15 Chyba nastavení tvrdého patra

<b>Tvrdé patro</b>		<b>VRT</b>	<b>LNG</b>	<b>LAT</b>
Průměrná odchylka	(mm)	1,1	1,5	-0,3
Průměrná absolutní chyba	(mm)	2	2	2
Systematická chyba $\Sigma$	(mm)	1,9	1,9	2,1
Náhodná chyba $\sigma$	(mm)	1,8	2	2,7
Lem CTV-PTV $2,5\Sigma + 0,7\sigma$	(mm)	6	6,1	7,1

## 7 Diskuze

Má práce se zabývá problematikou nádorů hlavy a krku a využitím moderních technik v radioterapii, kterými jsou radioterapie s modulovanou intenzitou a radioterapie řízená obrazem.

Obrazem řízená radioterapie (IGRT) má podstatný přínos pro radioterapii. V případě použití IGRT je možnost menšího lemu CTV-PTV. IGRT umožňuje přesnější zaměření svazku záření a tím může snížit toxicitu pro zdravé tkáně a naopak zvýšit dávku do cílového objemu. Může se využít jak zobrazení planární tak i objemové. Mezi zobrazení planární patří například portálové snímkování (EPID) a kilovoltážní zobrazení (kV), při kterých se nám zobrazí skelet a kalcifikace ale nikoli měkké tkáně. Pro 3D zobrazení a zobrazení měkkých tkání se často využívá CBCT.

Online nastavení s využitím CBCT se primárně provádí na skelet střední části krční páteře, což u pokročilých nádorů hlavy a krku odpovídá přibližně středu cílového objemu. Současně je třeba kontrolovat pozici horní i dolní krční páteře vzhledem ke krční míše. CBCT navíc dovoluje porovnat topografii měkkých tkání – objem a pozice tumoru, pozice rizikových orgánů, objem hlavy a krku vzhledem k fixační masce. Složitost anatomie krku a jeho pohyblivost může vést k tomu, že po online korekci pozice přibližně na střed krční páteře mají jiné oblasti hlavy a krku reziduální chybu nastavení. Van Beek a spol. analyzovali reziduální chyby nastavení na CBCT u 50 pacientů s nádory hlavy a krku. Autoři zjistili, že 40 % CBCT skenů je zatíženo reziduální odchylkou větší než 5 mm pro translaci a/nebo 5° pro rotaci. Největší zastoupení reziduálních translačních chyb přesahujících 5 mm vykazovala jazyčka (14 %), zatímco v oblasti C5 nebyla taková chyba pozorována vůbec. Japonští autoři hodnotili MV CBCT u 67 pacientů s nádory hlavy a krku. Oblast krku (C5 a mentální protuberance) měla nižší nepřesnost nastavení v porovnání s hlavou (clivus a okcipitální protuberance).[9, 10]

Radioterapie řízená obrazem je podstatná i při použití techniky IMRT, kde je cílem ozářit tumor letální dávkou a současně co nejvíce šetřit okolní zdravé tkáně. IGRT je důležitá z hlediska přesné verifikace polohy pacienta, proto je výhodné využít kombinaci IMRT s IGRT.

Metoda IMRT prokázala v randomizované studii u pacientů s nádory hlavy a krku, že dokáže snížit výskyt xerostomie v porovnání s konvenční radioterapií. Dvanáct měsíců po léčbě byl výskyt xerostomie 2. nebo vyššího stupně 38 % ve skupině pacientů léčených IMRT v porovnání se 74 % u pacientů léčených konvenční radioterapií ( $p = 0,0027$ ). Dva roky po

léčbě byl výskyt xerostomie 2. nebo vyššího stupně 29 % ve skupině pacientů léčených IMRT v porovnání s 83 % u pacientů léčených konvenční radioterapií ( $p < 0,0001$ ). [11]

Při plánování a provádění radioterapie u nádorů hlavy a krku standardně používáme imobilizační pomůcky – podložky pod krk a hlavu a termoplastické fixační masky. Fixační maska zaujímá celou hlavu včetně temene a kaudálně obepíná ramena a dosahuje pod úroveň sternoklavikulárního skloubení. Nepřesnost nastavení při použití fixační masky je v řádu několika mm. Obvyklý lem mezi CTV a PTV odpovídající tomu způsobu fixace je 5 mm. Bezpečnostní lem kolem rizikových orgánů (planning organ at risk volume PRV) je volen individuálně v řádu několika mm. Význam má především u orgánů se sériovým uspořádáním – mícha, prodloužená mícha, kmen mozkový, zrakové nervy, chiasma opticum.

Výzkumná část mé práce je zaměřena na odchylky nastavení v různých anatomických oblastech hlavy a krku při radioterapii u pacientů s nádory hlavy a krku. Předpokladem bylo, že se odchylky v jednotlivých anatomických oblastech mohou lišit, což může mít dopad na klinickou praxi.

Po zjištění průměrných odchylek u všech zkoumaných struktur jsme zjistili průměrné velikosti posunů a jejich směry. Největší posun dorzálním směrem byl v oblasti C5-7. Zajímavé jsou rozdílné hodnoty průměrné reziduální odchylky nastavení v oblasti C1 (1,3 mm) v porovnání právě s C5-7 (-1,8 mm). Systematický posun C1 směrem ventrálním a posun C5-7 směrem dorzálním svědčí pro odlišnosti v prohnutí krční páteře na plánovacím CT v porovnání s pozicí na ozařovně, na čemž se může podílet jeden z faktorů, kterým je rozdílné umístění podložky pod masku – na desce stolu na plánovacím CT versus v rovině stolu na ozařovně. Nejvýraznější posun ventrálně byl v oblasti dolní čelisti, což je zaviněno menším předsunutím čelisti než na plánovacím CT. Důvodem posunu dolní čelisti může být uvolnění fixační masky v místě brady. Při nastavování pacienta je nutno dbát na to, aby pacient bradou tlačil na fixační masku a tím se předešlo vzniku volného prostoru mezi bradou a maskou. V longitudinální ose byly všechny průměrné posuny kaudálně, avšak největší průměrnou odchylku mělo tvrdé patro. Tvrdé patro může být posunuto také z důvodu nesprávného záklonu hlavy pacienta. Nejvíce posunuty vlevo byly clivus a tvrdé patro a vpravo oblast C5-7. Tyto laterální odchylky mohou být důsledkem lehkého vytočení hlavy k jedné straně. Avšak průměrné reziduální odchylky nastavení v ose kranio-kaudální a latero-laterální byly méně významné.

Pro náš výzkum bylo důležité zjistit systematické a náhodné chyby u každé z anatomických oblastí. V případě systematické chyby dochází v průběhu radioterapie jednoho pacienta ke stejnému posunutí distribuce dávky. Tato chyba se snadněji omezuje než chyba náhodná, která způsobuje rozostření distribuce dávky. Chyba systematická může být způsobena např. prohnutím stolu, nepřesnými značkami na kůži, nepřesným konturováním, pohyby orgánů pacienta apod. Náhodná chyba souvisí s registrací obrazu, nastavením pacienta a také například s intrafrakčními pohyby. Na vertikální ose byla největší systematická chyba v oblasti tvrdého patra a náhodná chyba v oblasti dolní čelisti. Na ose longitudinální se projevila nejvíce systematická chyba v oblasti jazyky a náhodná chyba v oblastech jazyky a dolní čelisti. Největší systematická a náhodná chyba v ose laterální byla v oblasti tvrdého patra.

Pomocí systematické a náhodné chyby jsme zjišťovali velikost lemu CTV-PTV. Největší lemy nám vyšly u tvrdého patra ve VRT, LNG a LAT ose 6 mm, 6,1 mm a 7,1 mm, dále u jazyky 3,8 mm, 8,1 mm a 4 mm a také u dolní čelisti, kde nám vyšel lem 5,6 mm, 7,3 mm a 4,2 mm. Lemy u těchto struktur jsou rozsáhlejší z důvodu větší možnosti změny jejich polohy, obzvláště v případě jazyky a dolní čelisti. Pokud bychom pacienty s nádory hlavy a krku nastavovali na značky na fixační masce, bez použití IGRT, izotropní lem mezi CTV a PTV by musel být nejméně 7 mm, aby bylo zajištěno pokrytí cílového objemu 95 % dávky u 90 % pacientů. Dříve obvyklý lem 5 mm se ve světle našich výsledků jeví jako nedostatečný. Autoři z Amsterdamu analyzovali reziduální chyby nastavení ve vybraných sublokalitách u 38 pacientů s nádory hlavy a krku. Největší lem mezi CTV a PTV potřebný k pokrytí reziduální chyby nastavení v oblasti laryngu pozorovali v ose kranio-kaudální (10,3 mm), což odpovídá našemu výsledku v oblasti jazyky (8,1 mm). [12]

## **8 Závěr**

IGRT s využitím CBCT je optimální metodou k zajištění přesnosti a adaptability radioterapie u nádorů hlavy a krku. Reziduální chyby nastavení v popsanych anatomických sublokalitách je třeba zohlednit při volbě lemu kolem cílového objemu a rizikových orgánů.

## 9 Bibliografie

### Odborná literatura

1. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. *Radiační onkologie*. Praha: Karolinum, c2007, xviii, 457 s. ISBN 978-802-4614-434.
2. PETRUŽELKA, Luboš a Bohuslav KONOPÁSEK. *Klinická onkologie*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2003, 274 s. ISBN 80-246-0395-0.
3. MECHL, Zdeněk, Pavel SMILEK, Jana NEUWIRTHOVÁ, Rom KOSTŘICA a Vladimír SPURNÝ. *Nádory hlavy a krku*. Brno: FN u sv. Anny Brno, 2006, [cit. 2014-01-28]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/files/brozury/65.pdf>.
4. HYNKOVÁ, Ludmila. *Základy radiační onkologie*. 1. vyd. Editor Pavel Šlampa. Brno: Masarykova univerzita, 2012, 247 s. ISBN 978-80-210-6061-6.
5. ŠLAMPA, Pavel. *Radiační onkologie v praxi*. 2. aktualiz. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2007, 319 s. ISBN 978-80-86793-08-5.
6. GREENER, Tony. *Practical determination of systematic and random set-up errors,  $\Sigma_{set-up}$  and  $\sigma_{set-up}$  using portal imaging*. Geometric Uncertainties in Radiotherapy. Prepared by a Working Party of The British Institute of Radiology 2003; Appendix 2c: 36-43.
7. VAN HERK, Marcel, Peter REMEIJER, Coen RASCH, et al. *The probability of correct target dosage: Dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;47:1121–1135
8. VAŇÁSEK, Jaroslav, Karel ODRÁŽKA, Martin DOLEŽEL a Iveta KOLÁŘOVÁ. Adaptivní IG-IMRT karcinomu prostaty. *Klinická onkologie*. 2011, č. 5. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/166/3878.pdf>
9. VAN BEEK, Suzanne, Simon VAN KRANEN, Angelo MENCARELLI, Peter REMEIJER, Coen RASCH, Marcel VAN HERK a Jan-Jakob SONKE. First clinical experience with a multiple region of interest registration and correction method in radiotherapy of head-and-neck cancer patients. *Radiotherapy and Oncology*. 2010, vol. 94, issue 2, s. 213-217. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.12.017. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814009006756>

10. MOTEGI, K., R. KOHNO, T. UEDA, T. SHIBUYA, T. ARIJI, M. KAWASHIMA a T. AKIMOTO. Evaluating positional accuracy using megavoltage cone-beam computed tomography for IMRT with head-and-neck cancer. *Journal of Radiation Research*. s. -. DOI: 10.1093/jrr/rrt143. Dostupné z: <http://jrr.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/jrr/rrt143>
11. NUTTING, Christopher M, James P MORDEN, Kevin J HARRINGTON, Teresa Guerrero URBANO, Shreerang A BHIDE, Catharine CLARK, Elizabeth A MILES, Aisha B MIAH, Kate NEWBOLD, MaryAnne TANAY, Fawzi ADAB, Sarah J JEFFERIES, Christopher SCRASE, Beng K YAP, Roger P A'HERN, Mark A SYDENHAM, Marie EMSON a Emma HALL. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2011, vol. 12, issue 2, s. 127-136. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70290-4. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204510702904>
12. VAN KRANEN, Simon, Suzanne VAN BEEK, Coen RASCH, Marcel VAN HERK a Jan-Jakob SONKE. Setup Uncertainties of Anatomical Sub-Regions in Head-and-Neck Cancer Patients After Offline CBCT Guidance. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. 2009, vol. 73, issue 5, s. 1566-1573. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.11.035. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301608038649>

## Internetové zdroje

13. Diferenciální diagnostika a léčba krční lymfadenopatie - ORL - ZDN. *Zdravi.e15.cz - Zdravotnictví a medicína* [online]. 2006 [cit. 2014-04-16]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/diferencialni-diagnostika-a-lecba-krcni-lymfadenopatie-170868>
14. Nádory hlavy a krku - ZDN. *Zdravi.e15.cz - Zdravotnictví a medicína* [online]. 2008 [cit. 2014-04-16]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/nadory-hlavy-a-krku-350887>
15. Medicabáze.cz - váš online lékařský slovník - Detail hesla. *Medicabáze.cz - váš online lékařský slovník - Vítejte* [online]. © 2007 [cit. 2014-04-16]. Dostupné z: [http://www.medicabaze.cz/index.php?sec=term\\_detail&categId=24&cname=Otorinolaryngologie&termId=1818&tname=N%C3%A1dory+hypofaryngu&h=empty#jump](http://www.medicabaze.cz/index.php?sec=term_detail&categId=24&cname=Otorinolaryngologie&termId=1818&tname=N%C3%A1dory+hypofaryngu&h=empty#jump)

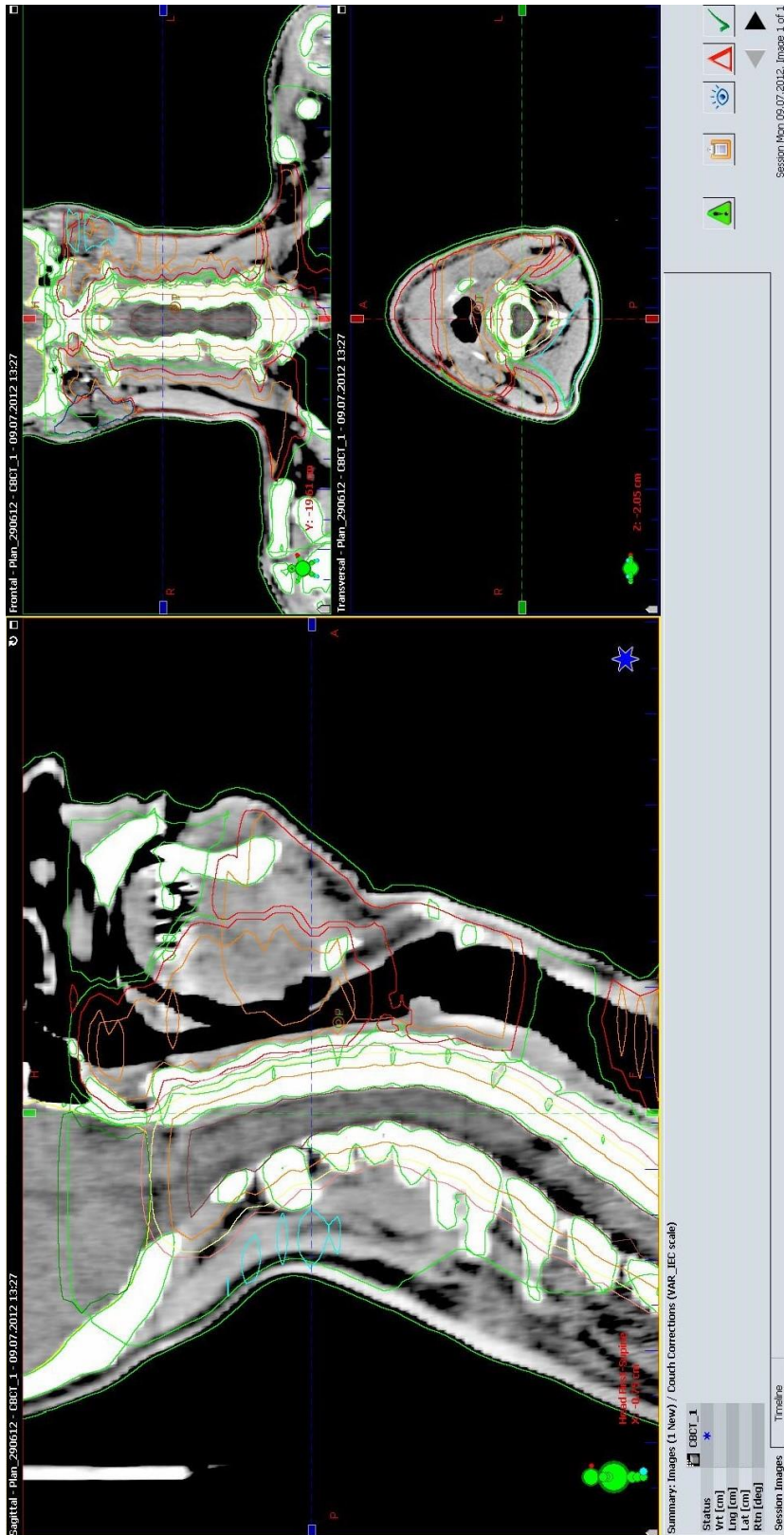
## Seznam příloh

<b>Příloha A</b> Snímek z plánovacího CT v programu Offline Review .....	56
<b>Příloha B</b> Snímek CBCT v programu Offline Review .....	57
<b>Příloha C</b> Posun v oblasti C1 .....	58
<b>Příloha D</b> Posun v oblasti C6.....	59
<b>Příloha E</b> Posun v oblasti jazyky .....	60
<b>Příloha F</b> Posun v oblasti dolní čelisti .....	61
<b>Příloha G</b> Posun v oblasti clivu .....	62
<b>Příloha H</b> Posun v oblasti tvrdého patra .....	63

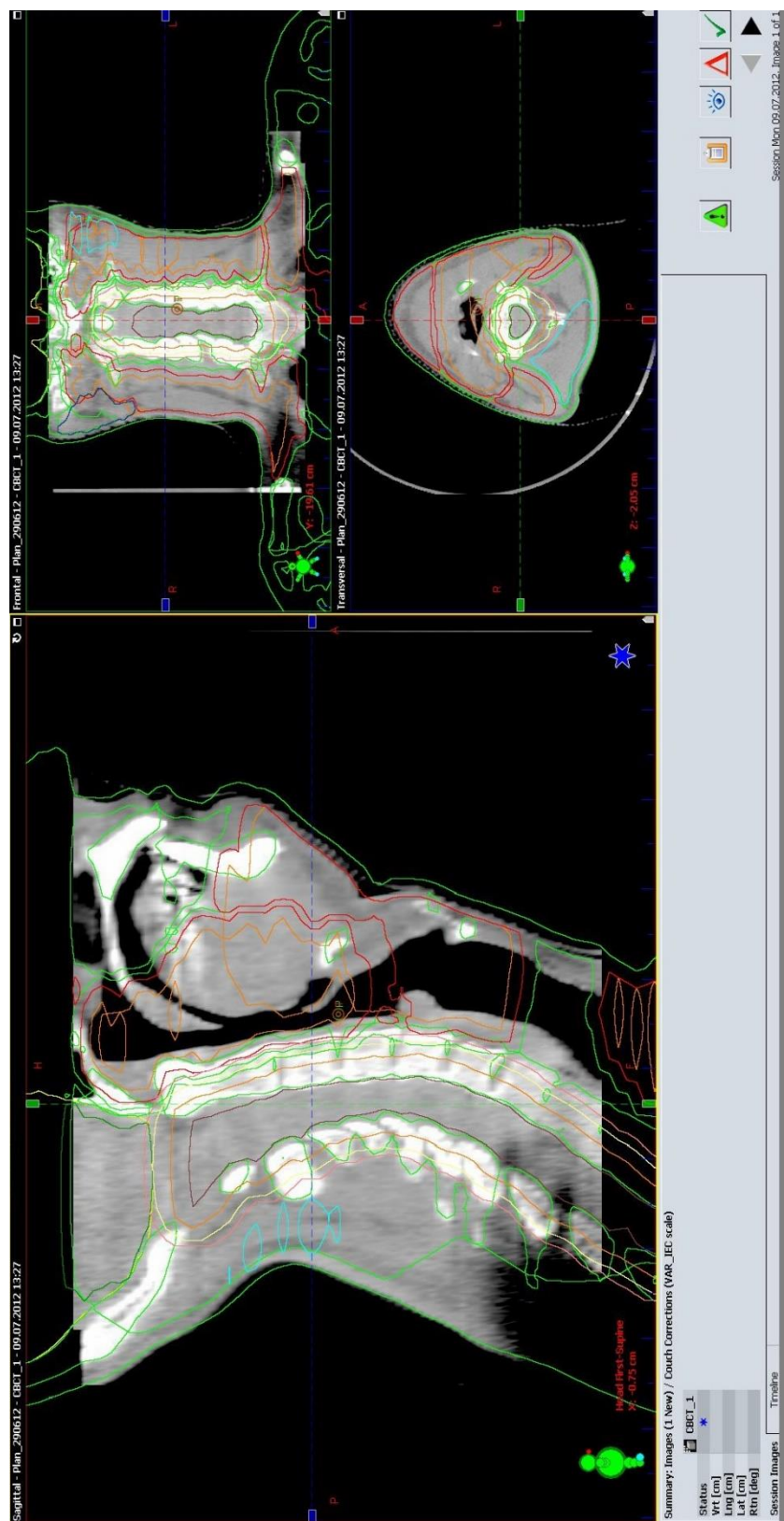


# 10 Přílohy

## Příloha A Snímek z plánovacího CT v programu Offline Review

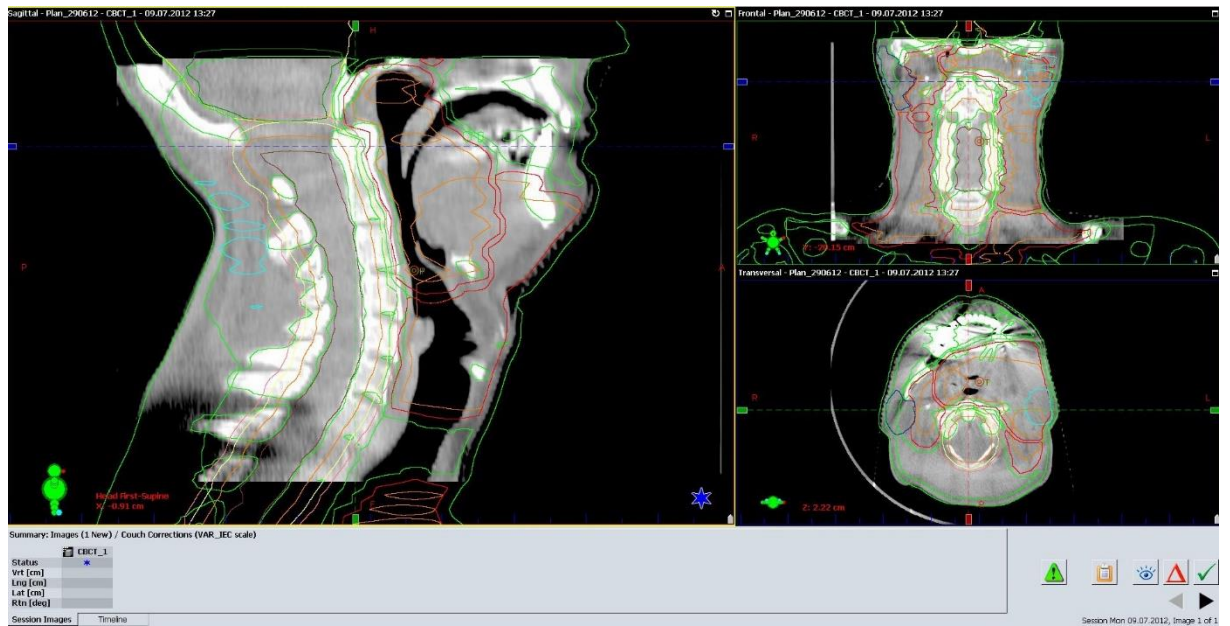


# Příloha B Snímek CBCT v programu Offline Review

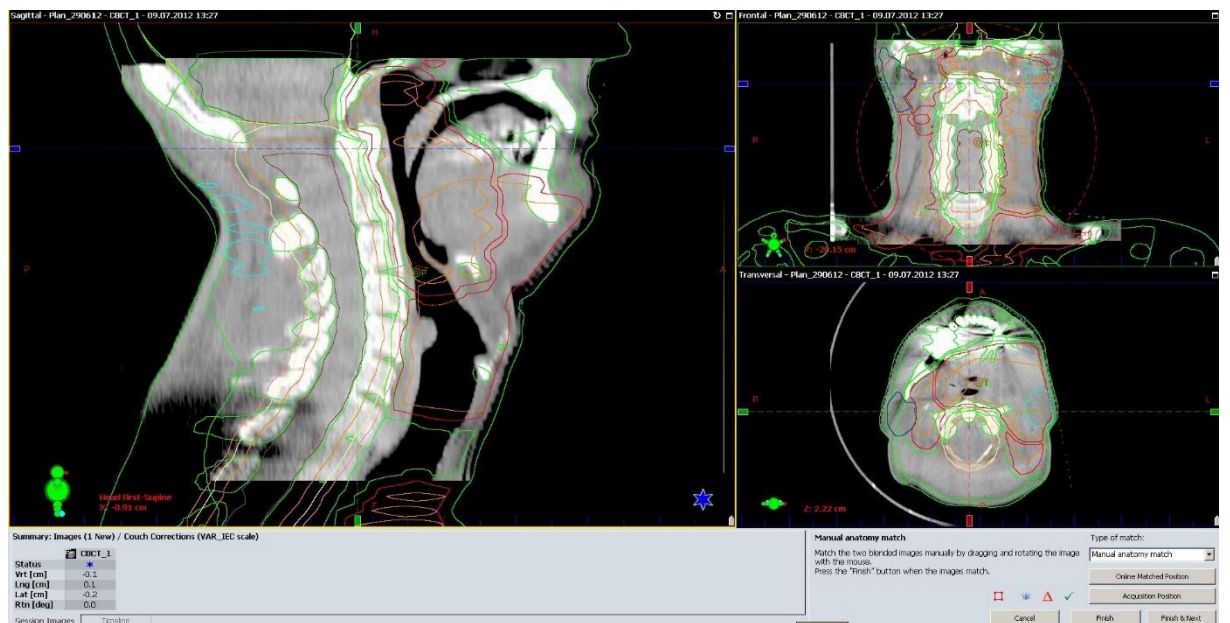


## Příloha C Posun v oblasti C1

Obr. C<sub>1</sub>



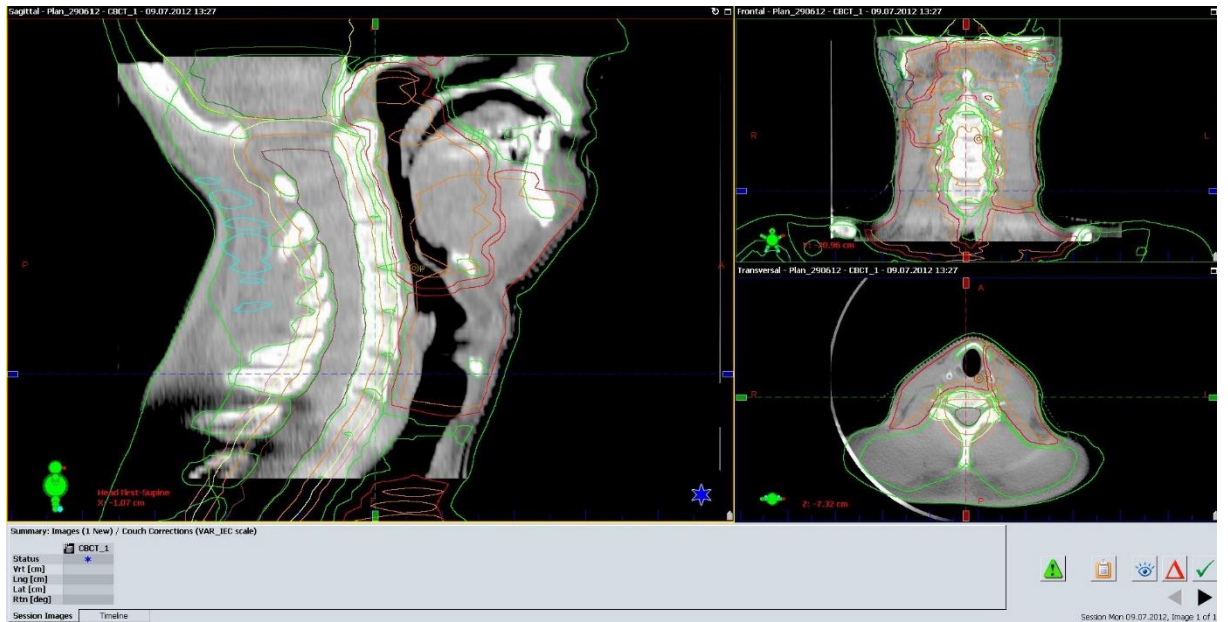
Obr. C<sub>2</sub>



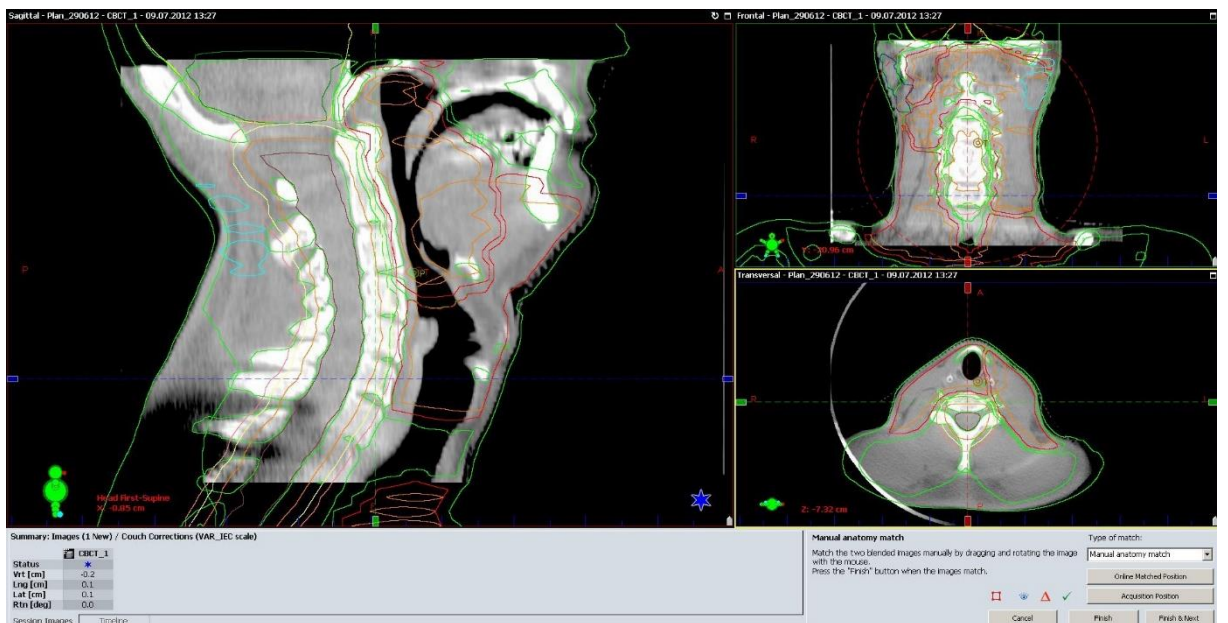
Na obrázku C<sub>1</sub> je snímek, na kterém je oblast C1 připravena na dorovnání se snímkem z plánovacího CT. Na obrázku C<sub>2</sub> je oblast C1 již posunuta o odchylky uvedené v tabulce pod snímkem.

## Příloha D Posun v oblasti C6

Obr. D<sub>1</sub>



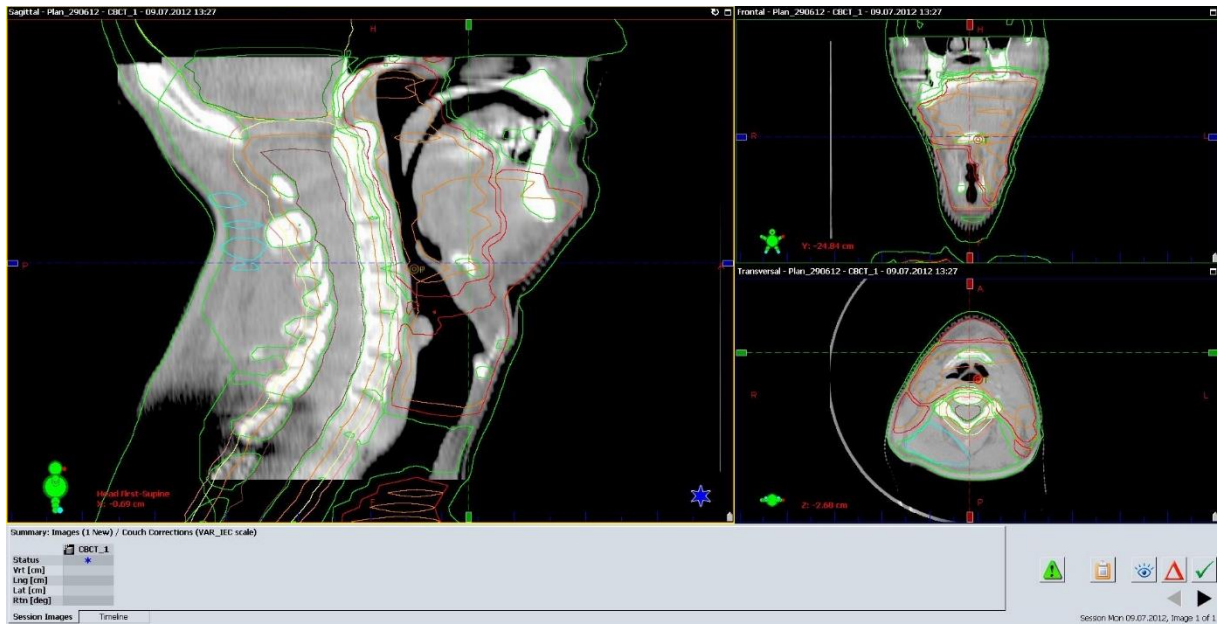
Obr. D<sub>2</sub>



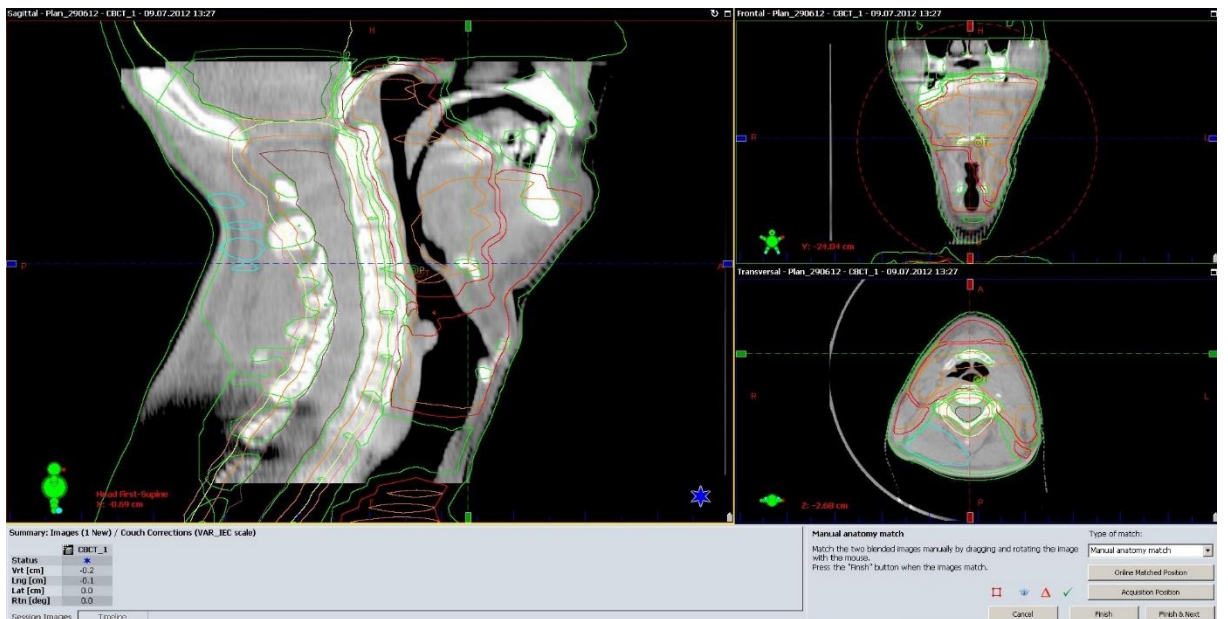
Na obrázku D<sub>1</sub> je snímek, na kterém je oblast C6 připravena na dorovnání se snímkem z plánovacího CT. Na obrázku D<sub>2</sub> je oblast C6 již posunuta o odchylky uvedené v tabulce pod snímkem.

## Příloha E Posun v oblasti jazyky

Obr. E<sub>1</sub>



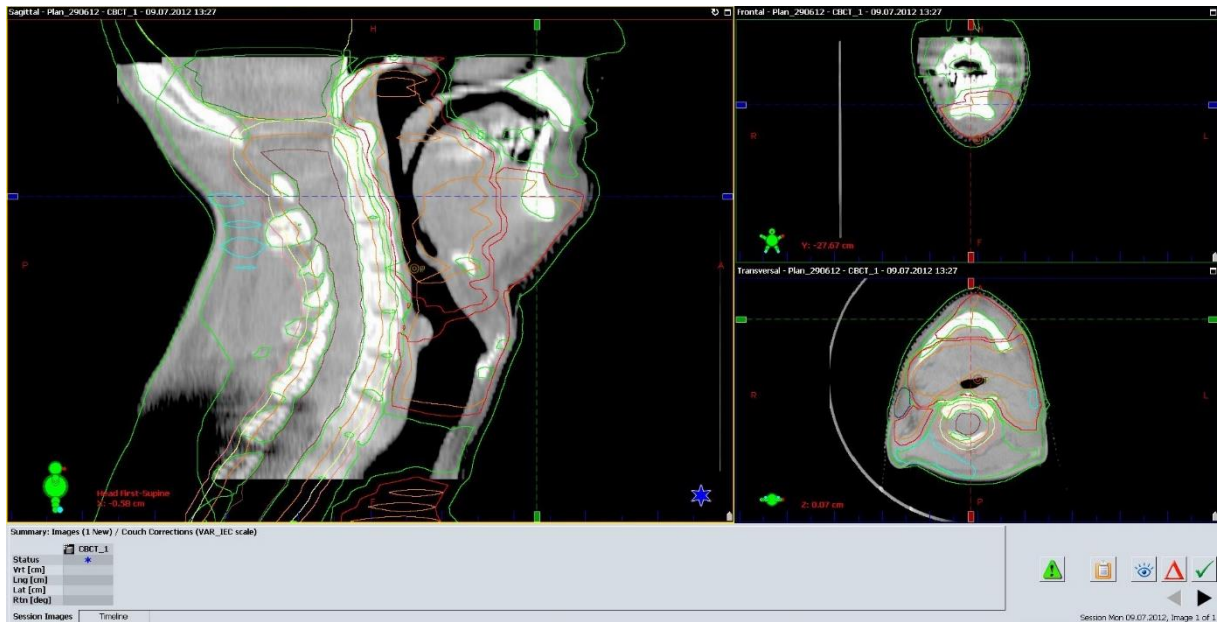
Obr. E<sub>2</sub>



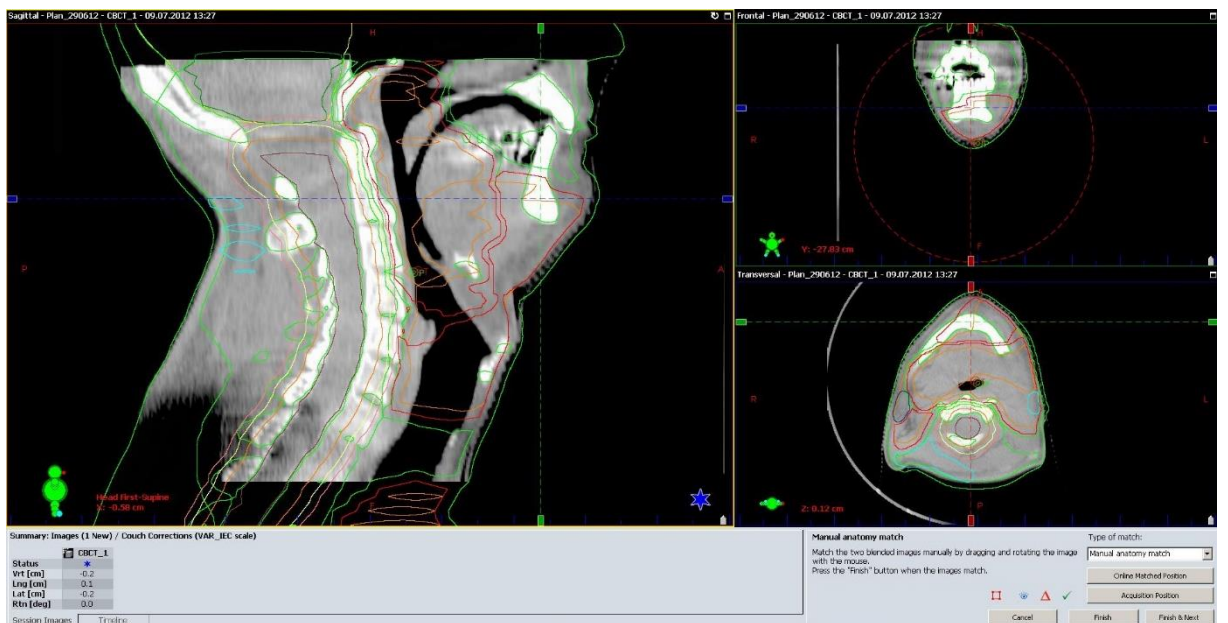
Na obrázku E<sub>1</sub> je snímek, na kterém je oblast jazyky připravena na dorovnání se snímkem z plánovacího CT. Na obrázku E<sub>2</sub> je oblast jazyky již posunuta o odchylky uvedené v tabulce pod snímkem.

## Příloha F Posun v oblasti dolní čelisti

Obr. F<sub>1</sub>



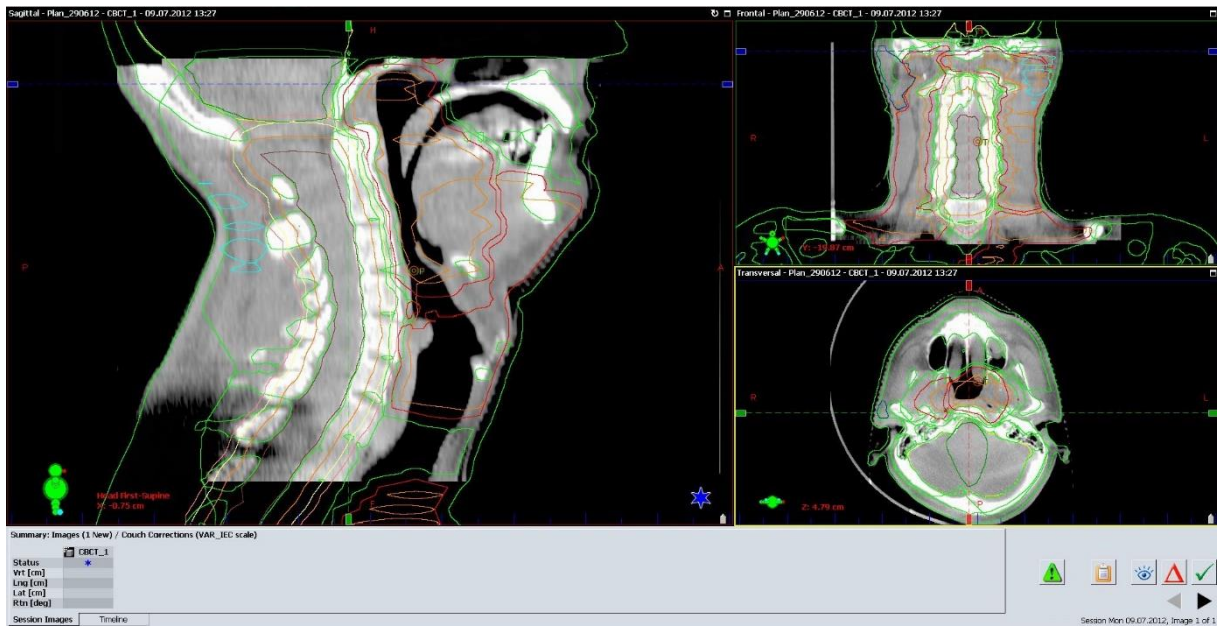
Obr. F<sub>2</sub>



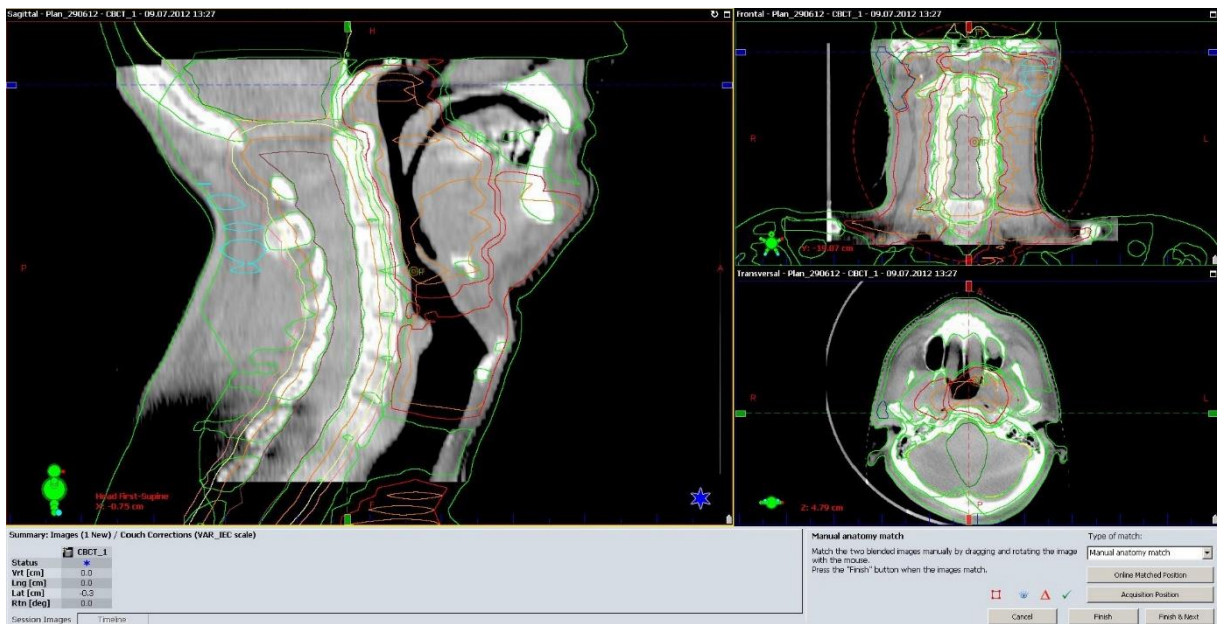
Na obrázku F<sub>1</sub> je snímek, na kterém je oblast dolní čelisti připravena na dorovnání se snímkem z plánovacího CT. Na obrázku F<sub>2</sub> je oblast dolní čelisti již posunuta o odchylky uvedené v tabulce pod snímkem.

## Příloha G Posun v oblasti clivu

Obr. G<sub>1</sub>



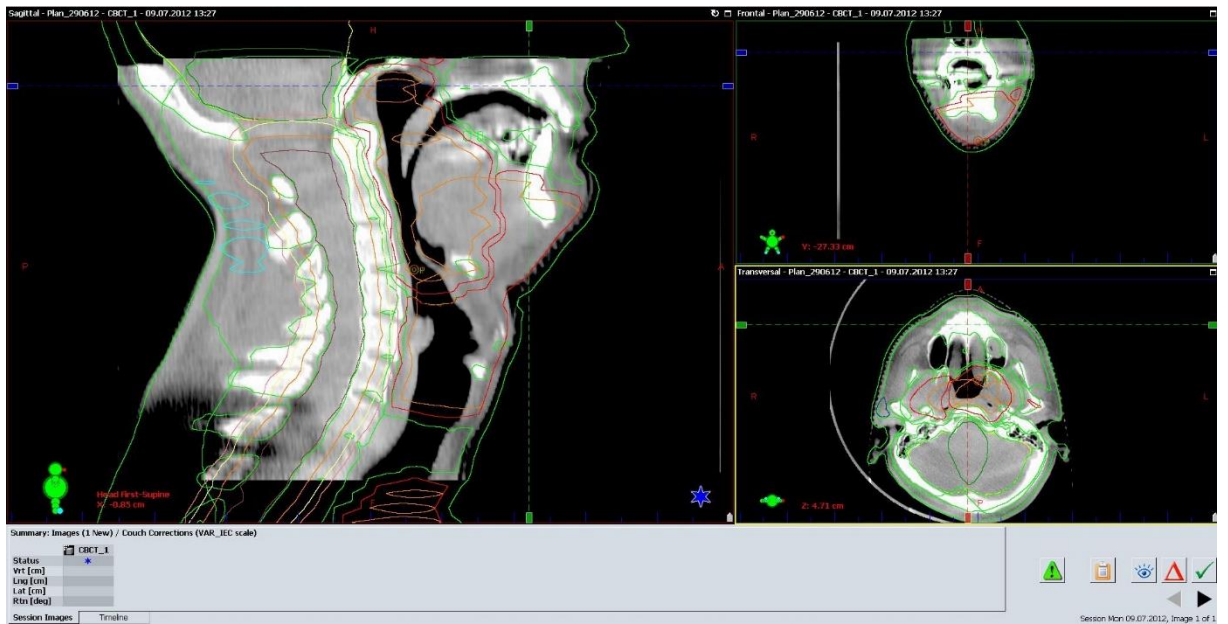
Obr. G<sub>2</sub>



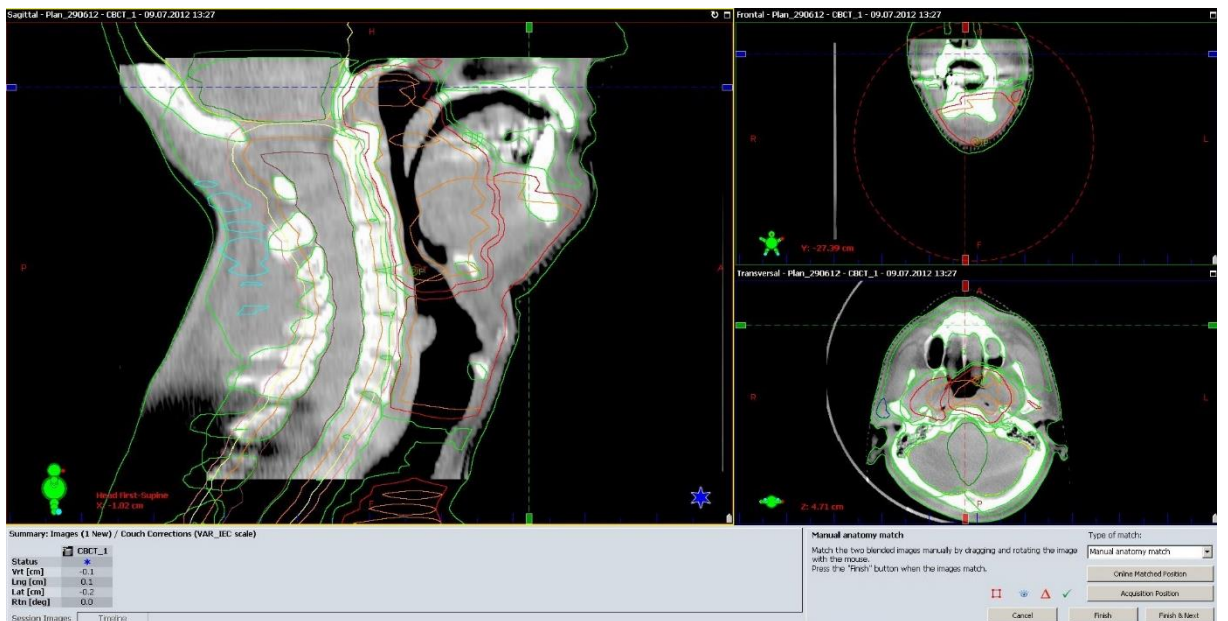
Na obrázku G<sub>1</sub> je snímek, na kterém je oblast clivu připravena na dorovnání se snímkem z plánovacího CT. Na obrázku G<sub>2</sub> je oblast clivu již posunuta o odchylky uvedené v tabulce pod snímkem.

## Příloha H Posun v oblasti tvrdého patra

Obr. H<sub>1</sub>



Obr. H<sub>2</sub>



Na obrázku H<sub>1</sub> je snímek, na kterém je oblast tvrdého patra připravena na dorovnání se snímkem z plánovacího CT. Na obrázku H<sub>2</sub> je oblast tvrdého patra již posunuta o odchylky uvedené v tabulce pod snímkem.