

**Masarykova univerzita**

**Lékařská fakulta**

**Kvalita v radiační onkologii a možnosti jejího monitorování**

**HABILITAČNÍ PRÁCE**

MUDr. David Feltl, Ph.D., MBA

Obsah:

1. Kvalita v radiační onkologii.....	4
1.1. Úvod.....	4
1.2. Kvalita v medicíně.....	5
1.3. Kvalita v radiační onkologii.....	7
1.4. Dostupnost.....	7
1.5. Standardnost.....	10
1.6. Bezpečnost .....	16
1.7. Účinnost.....	20
1.8. Shrnutí kapitoly.....	23
2. Nádory hlavy a krku.....	24
2.1. Epidemiologie.....	24
2.2. Etiopatogeneze.....	24
2.3. Diagnostika a diferenciální diagnostika.....	25
2.4. Léčebné modality.....	26
2.5. Chirurgie.....	27
2.6. Zevní radioterapie.....	27
2.7. Brachyterapie.....	29
2.8. Chemoterapie.....	30
2.9. Biologická léčba.....	31
2.10. Léčebné postupy podle jednotlivých lokalit.....	31
3. Projekt HARDROCK.....	35
3.1. Širší souvislosti projektu.....	35
3.2. Popis projektu.....	35
3.3. Struktura a parametry záznamu pacienta v databázi HARDROCK.....	36
3.4. Popis souboru pacientů.....	41
3.5. Diagnostika a rizikové faktory.....	46
3.6. Léčba.....	52
3.7. Výsledky léčby.....	60
3.8. Shrnutí výsledků projektu.....	80

4. Závěr.....	81
5. Literatura .....	82
6. Přílohy	

## **ABSTRACT**

### **Management of quality in radiation oncology**

Quality in medicine has become more important in recent years. There is a strong socio-economical pressure for the precise definition of a certain level of health care, which will then be monitored in time in order to see trends. Quality, unlike clinical or other research, pertains to all patients, not to a selected group.

In radiation oncology, quality is determined by four parameters: availability, standardness, safety, and effectiveness. Author evaluates these parameters from currently available sources (mainly National Cancer Registry) and makes some proposals for better data management in the future. Scientific part of the work presents the project **HARDROCK (Head and Neck Cancer: Assessment of Risk Factors, Stage Distribution, Radiotherapy Optimization, Causes of Relapse – Keypoints)** of the Department of Oncology at the University Hospital Ostrava. The aim of the project was to pursue clinical course, safety and therapeutic results in patients with head and neck cancer after a comprehensive change of treatment standards. Main changes occurred in the radiotherapeutic part of the standards. Most importantly, treatment volumes were adapted to international standards (i.e. increased in most cases), and fractionation regimens have become more aggressive. Data of over 700 patients were then evaluated and treatment results of patients before the change and after the change were compared.

The results revealed comparable safety of the two therapeutic approaches, but significantly higher local control and relapse-free survival in patients treated according to the new protocol. In patients with stage 4 disease, under 80 years of age and with no alcohol abuse, overall survival was also significantly better with the new treatment.

In conclusion, the text proposes tools for quality management in radiation oncology and presents one tangible example of their practical use.

## 1. Kvalita v radiační onkologii

### 1.1. Úvod

Kvalita čili jakost je údaj o vlastnostech nějaké věci, odpověď na otázku „jaký?“. Kvalita patří spolu s kvantitou mezi základní filosofické kategorie, z nichž lze všechny ostatní pojmy odvodit, anebo pod něž je lze aspoň zařadit. Definice základních kategorií pochází od Aristotela; současné užití pojmu kategorie vychází především z filosofie Immanuela Kanta a německého idealismu. Kategorie se chápou jako třídy, do nichž lze libovolné pojmy řadit. Sám Kant ve své proslulé Kritice čistého rozumu uvádí čtyři základní kategorie:

Tabulka Kantových kategorií	
Kvantita (kolik?)	Jednotka
	Množství
	Všechno
Kvalita (jaký?)	Skutečnost (je)
	Negace (není)
	Omezení (je s omezením)
Relace (vztah)	Podstata a případek
	Kauzalita (příčina a následek)
	Vzájemné působení
Modalita	Možnost – nemožnost
	Existence – neexistence
	Nutné – nahodilé

Kvality (barva, vůně, chuť, hebkost...) obvykle pocházejí ze smyslového vnímání a jsou pak nutně podmíněny vnímajícím subjektem i okolnostmi. Na rozdíl od kvantity nelze kvalitu jednoduše vyjádřit číslem nebo poměrem, i když určité „více“ nebo „méně“ u kvality samozřejmě existuje. Kvalita je relativní pojem: mobilní telefon vážící dva kilogramy je „těžký“ zatímco dvoukilogramové jízdni kolo je „lehké“. Novověká filosofie, především David Hume, ovšem pojem kvality podrobila kritice a apelovala na její objektivní definici pomocí měřitelných veličin. Jednou z prvních, kde se to už v předhistorických dobách podařilo, byla váha, původně smyslový vjem tíže nějakého předmětu, který však lze vyjádřit pomocí váhových jednotek a závaží. V průběhu novověku se ukázalo, že také například

teplota, výška tónu, tvrdost a dokonce i barva se dají přesně měřit a vyjadřovat čísly, čili stávají se kvantitami.

Pojem kvality či jakosti se následně přesunul do běžného života, výroby, obchodu, služeb, marketingu. V těchto oblastech znamená ocenění dobrého zboží nebo služby, a to jak v praktických, tak teoretických souvislostech (například kvalita života). Navíc znamená v běžné řeči i něco navíc: na rozdíl od pojmu „dobré zboží“, který je jasně subjektivní, má pojem „kvalitní zboží“ přidech určité objektivitu, měřitelnosti.

V moderním řízení výroby se setkáváme se systémy řízení jakosti (**management jakosti**). Management jakosti je definován jako skupina postojů, procesů a procedur vyžadovaných pro plánování a provádění výroby či služby. Koncepce kvality, tak jak ji známe v současnosti, má kořeny v průmyslové revoluci se zavedením masové výroby zboží. Spolu s masovou produkcí se vytvořily velké týmy pracovníků pracujících společně na specifickém stupni výroby, kde jedna osoba není schopna obsáhnout produkt kompletně od počátku po jeho dokončení. Mezi průkopníky řízení jakosti patří Henry Ford, který zdůrazňoval tvorbu standardů vedoucí k produkci standardního výrobku a založil i první oddělení kvality v továrnách. Aplikování statistických kontrol přinesly později produkční metody světové války. Systém řízení jakosti byl přímým důsledkem díla W. Edwardse Deminga, statistika, po kterém je pojmenována Demingova cena pro kvalitu. Systémem řízení jakosti se míní nejen průběžná kontrola výrobků, ale také odstraňování zjištěných nedostatků, vylepšování výrobků i motivace pracovníků, aby si kvality hleděli. Jednou z nejčastěji užívaných metod je tzv. Shewhartův cyklus (*Plan – Do - Check – Act* čili PDCA).

Kvalita, jako povolání a manažerský proces spojený s funkcemi kvality, byl zaveden v průběhu druhé poloviny 20. století a od té doby rozvíjen. Žádné další povolání nezažilo tolik změn jako profese managementu kvality. Rostla od jednoduché kontroly přes navrhování až k systémovému inženýrství. Činnosti kontroly kvality byly dominantní od 40. let 20. století. V 90. letech se systémy kvality rozvinuly v širokou oblast působení. Podobně jako třeba medicína dosáhl i management kvality statusu uznávané profese.

## 1.2 Kvalita v medicíně

Nejprve je třeba si položit otázku, zda vůbec potřebujeme měřit kvalitu v medicíně, a pokud ano, tak jakou kvalitu a jak ji měřit. Medicína prošla za poslední století prudkým vývojem, který má dva aspekty. Prvním aspektem je vývoj samotného „umění léčit“: obrovský technologický boom přinesl nové přístroje, nové léky, nové pracovní postupy a počet vyléčených pacientů se prokazatelně zvýšil, byť ne zcela rovnoměrně a u všech

diagnóz. Technologie se vyvíjejí dále, stávají se čím dál dražšími a zdravotnické systémy na celém světě již nejsou schopny absorbovat a financovat veškerý medicínský pokrok. Vyvstává tudíž potřeba definovat určitá pravidla pro absorpci nových medicínských poznatků do běžných zdravotnických služeb, tedy svým způsobem standardizaci.

Druhým, asi ještě významnějším aspektem, je pozice zdravotnictví ve společnosti. Pokud si přečteme paměti významných lékařů doby minulé, nelze si nevšimnout určité aureoly nedotknutelnosti, výjimečnosti a vysokého společenského postavení medicíny a jejích aktérů před, řekněme, 80 – 100 lety. Tato „eminence-based medicine“ se postupně vytrácí a mění na současnou medicínu založenou na důkazech. Zároveň se zdravotnictví posunuje na úroveň běžné služby, jakou je třeba banka nebo supermarket. Na rozdíl od jiných služeb je ovšem zdravotnictví „zdarma“, což vyvolává nerovnováhu mezi očekáváním zákazníků (pacientů) a reálnými možnostmi systému. Z tohoto důvodu je možné vnímat dobře definované standardy péče jako významný ochranný faktor zdravotnického personálu z forezního hlediska.

Sečteno a podtrženo, v medicíně existují tlaky na standardizaci, tj. definice toho, co je takzvaně standardní. Známe standardní léčbu definovanou léčebnými standardy, v některých oborech máme národní standardy, jsme informováni o standardech mezinárodních. Kromě toho musíme dodržovat standardy hygienické, bezpečnosti práce, v akreditovaných zařízeních standardy akreditační.

Tvorba léčebných standardů je výlučnou kompetencí odborníků a odborných společností, jejich aplikovatelnost v praxi pak však záleží na finančních, kapacitních a personálních možnostech celého systému zdravotnictví. Snahou odborníků musí být realistická definice systému standardů, tak aby na jedné straně nebyla nastavena laťka extrémně vysoko a většina pracovišť by léčila hůře než standardně, tj. zdánlivě špatně, a na druhou stranu aby nebyly z předběžné opatrnosti činěny nepřijatelné kompromisy, které by ve své podstatě poškozovaly pacienty. Navíc si musíme uvědomit, že kvalita je dána nejslabším článkem řetězu, nikoli článkem nejsilnějším. Kvalita je základna pyramidy, nikoli její vrchol. Renomované, zdánlivě špičkové pracoviště, s řadou výzkumných aktivit, klinickými studiemi, pedagogickou činností apod. na tom může být z hlediska kvality mnohdy hůře než (v dobrém slova smyslu) průměrné pracoviště, třeba jen proto, že nedisponuje adekvátní přístrojovou technikou.

Ze všech uvedených důvodů vyplývá nutnost stanovit v každém oboru omezený počet univerzálních standardů, které by vedly k nastavení určitého nepodkročitelného minima v diagnosticko-léčebné péči. Standardy musejí být dostatečně univerzální, tak aby byly

aplikovatelné napříč zdravotnickými zařízeními a současně definovaly skutečnou kvalitu, nikoli pouze její zdání.

### **1.3 Kvalita v radiační onkologii**

Radiační onkologie je obor, který se zabývá konzervativní léčbou zhoubných nádorů, některých vybraných benigních nádorů a nenádorových onemocnění s akcentem na terapii ionizujícím zářením. Kvalitní radioterapeutické pracoviště musí mít především adekvátní přístrojové vybavení a dostatečné personální zajištění, a to nejen lékaři, ale i fyziky a radiologickými asistenty. Dále musí splňovat všechny podmínky pracoviště nakládajícího se zdroji ionizujícího záření podle atomového zákona, a protože léčbu zářením nelze vytrhávat ze souvislosti celkové péče o onkologického pacienta, musí mít i dostatečné zázemí pro další konzervativní modalitě onkologické terapie – systémovou léčbu, paliativní a podpůrnou terapii. Elektivní charakter oboru pak rovněž přímo vyžaduje aby radioterapeutické pracoviště bylo součástí většího nemocničního celku s rozvinutou mezioborovou spoluprací a fungujícími multidisciplinárními týmy.

Jak tedy nejlépe definovat parametry kvality pro radiační onkologii? Pokud se zamyslíme nad předchozím odstavcem, vychází nám z toho několik nepodkročitelných parametrů. Léčbu zářením nelze provádět bez odpovídajících přístrojů, které musejí být pro pacienta dostupné v časovém horizontu, jenž neohrozí jeho vyhlídky na vyléčení. Pokud se k léčbě dostane a první podmínka je tudíž splněna, musí být léčen adekvátně, podle léčebného protokolu odpovídajícího současnému stavu poznání v oboru. Léčba musí být bezpečná, což platí pochopitelně o jakékoli medicínské terapii, a samozřejmě účinná, jinak by neměla smysl.

V radiační onkologii můžeme tudíž stanovit čtyři základní parametry, které definují jakost v nejširším slova smyslu. Pro management kvality potřebujeme znát:

- **dostupnost**
- **standardnost**
- **bezpečnost**
- **účinnost**

Podívejme se nyní na tyto parametry podrobněji.

#### **1.4 Dostupnost**

Aby měla léčba zářením smysl, musí být především dostupná, tj. indikovaný pacient musí mít jistotu, že se v pravý čas dostane ke správné léčbě. Nedostupnost radioterapie snižuje její kvalitu, protože klesá léčebná zátěž pacientů a léčba maligního nádoru tak není



adekvátní. Nic to sice nevyovídá o kvalitě provedení radioterapie na jednotlivých pracovištích, ale již samotná existence dlouhých čekacích dob zhoršuje léčebné výsledky a tím i kvalitu. Problémem čekacích dob na radioterapii a jejich vztahem k prognóze pacientů se zabývali Chen a kol. (1), kteří provedli revizi literatury z let 1975 – 2005. Autoři našli 44 relevantních klinických studií, z nichž vyplývá, že riziko lokální rekurence se u pooperační radioterapie karcinomu prsu zvyšuje o 11% za každý měsíc čekání nad 6 týdnů po operaci. U pooperační radioterapie nádorů hlavy a krku je to 28% (!), u kurativní samostatné radioterapie stejné lokality odklad léčby o měsíc od diagnózy zvyšuje riziko lokální recidivy o 15%. Naopak vztah mezi incidencí vzdálených metastáz a čekacími dobami na radioterapii se prokázat nepodařilo. Výše popsané riziko lokální rekurence nevedlo u karcinomu prsu ke signifikantnímu zhoršení přežití (risk ratio za měsíc 1,06, confidence interval 0,97 – 1,16), zatímco u nádorů hlavy a krku se přežití skutečně zhoršuje (RR/měsíc 1,16, CI 1,02 – 1,32).

Nejdůležitějším indikátorem dostupnosti radioterapie je počet obyvatel připadajících na jeden lineární urychlovač. Ve vyspělých západních zemích je tento parametr kolem 180.000-200.000 obyvatel na jeden urychlovač. Taková dostupnost léčby se považuje za optimální, neboť zaručuje léčbu prakticky bez čekacích dob.

Jaká je situace v ČR? Stručně řečeno, za posledních pět let byl učiněn dramatický pokrok, a to především v zevní radioterapii, méně pak v brachyterapii. Prvním zásadním krokem byla změna poměru mezi zastaralými kobaltovými ozařovači a moderními lineárními urychlovači. Kobaltové ozařovače jsou naprosto nevhodné pro kurativní léčbu, ale přesto až do roku 2003 na radioterapeutických pracovištích převažovaly. Mezi roky 2003 a 2010 však v důsledku masivních investic do přístrojového vybavení v onkologických centrech došlo ke změně poměru mezi kobaltem a lineárním urychlovačem z 0,96 (mírná převaha kobaltových ozařovačů) na 3,25 (více než trojnásobný počet lineárních urychlovačů oproti kobaltům). Zároveň byly odstaveny i starší megavoltážní přístroje, tzv. betatrony. Celkově se počet lineárních urychlovačů v ČR zvýšil na více než dvojnásobek. Ke zvýšení kvality došlo i v procesu plánování léčby a lokalizace cílového objemu, protože se podstatně zvedl počet simulátorů a plánovacích systémů. V brachyterapii je naproti tomu patrná určitá stagnace, ta je ale daná celkem adekvátním vybavením již v roce 2003. Poptávka po zvýšení kapacity sítě brachyterapeutických oddělení tudíž nebyla nijak zásadní. Kvantitativní skok v přístrojovém vybavení shrnuje Tabulka 1. Tento skok má samozřejmě pozitivní vliv i na dostupnost léčby. V Tabulce 2 je vidět, že počet obyvatel na jeden urychlovač se přiblížil západoevropskému průměru. V současné době tedy můžeme konstatovat, že moderní léčba ionizujícím zářením je v ČR dobře dostupná.

Tab. 1. Vývoj přístrojového vybavení radioterapeutických pracovišť ČR v letech 1999-2008.

Přístroj	1999	2001	2003	2004	2008	2010
Lineární urychlovač	17	18	24	28	35	39
Kobaltový ozařovač	30	28	25	21	16	12
Betatron	3	2	0	0	0	0
Terapeutický RTG	34	28	24	24	24	24
Brachyterapeutický přístroj	15	16	18	21	17	18
Simulátor	17	18	19	22	28	29
Plánovací stanice	36	37	50	55	58	60

Tab. 2.

Přístroj	Průměr EU 2003	ČR 2003	ČR 2010
Poměr urychlovač/kobalt	3,26	0,96	3,25
Počet obyvatel na jeden urychlovač	222 222	416 000	250 000

Uvedme si pro srovnání data z jiných zemí, abychom situaci v ČR dali do nadnárodních souvislostí. Vybavenost zdravotnických systémů ozařovací technikou se zkoumá ve většině zemí světa. Tradičně precizní jsou data z Asie. Konkrétně v Japonsku se takový průzkum provádí periodicky každé 2 roky. V roce 2010 byla publikována data z roku 2007 (2). Celkový počet nových pacientů léčených radioterapií byl 181.000. V desáté nejlidnatější zemi světa bylo v roce 2007 celkem 807 lineárních urychlovačů, 15 kobaltových ozařovačů, 46 Gamanožů a 168 brachyterapeutických systémů. Uvážíme-li, že Japonsko má 127 miliónu obyvatel, připadá jeden lineární urychlovač na 157.000 obyvatel, což je naprosto excelentní číslo, indikující vynikající dostupnost radioterapie.

Data z Francie jsou již 6 let stará, ale přesto poměrně zajímavá (3). Na 179 pracovištích bylo v roce 2005 instalováno celkem 357 ozařovacích přístrojů, z toho 270 lineárních urychlovačů a 87 kobaltových ozařovačů. Pozoruhodné je, že 154 urychlovačů

(57%) bylo starších než 6 let, některé z nich byly staré dokonce 15 a více let, což při standardní desetileté životnosti lineárních urychlovačů poněkud překvapí. Počet obyvatel Francie je 62,6 miliónu, takže na jeden lineární urychlovač připadalo v roce 2005 231.000 obyvatel, tj. i zde byla (a tedy rozhodně i v současnosti je) dobrá dostupnost radioterapie.

Z roku 2005 je i průzkum týkající se radioterapie ve Španělsku, data však byla publikována až o tři roky později (4). V 97 centrech bylo napočítáno 177 ozařovacích přístrojů, z nichž bylo 132 urychlovačů a 45 kobaltů. Publikace uvádí i prozářenost onkologických pacientů (tj. podíl nových pacientů, kteří jsou léčeni radioterapií ze všech nových pacientů z maligním nádorem), která je 61%, tedy relativně slušná. Počet obyvatel na jeden lineární urychlovač byl v roce 2005 348.000 (Španělsko má 46 mil. obyvatel), tedy extrémně mnoho. Sami autoři studie konstatují, že přístrojové vybavení španělské radiační onkologie je velmi špatné a doporučují optimální počet lineárních urychlovačů v rozmezí 266 – 316 (což by odpovídalo 173.000 – 145.000 obyvatel na jeden urychlovač).

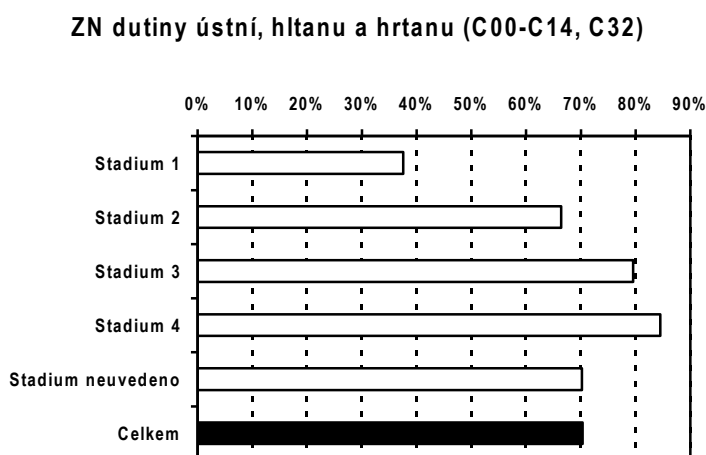
### **1.5 Standardnost**

Pokud je léčba dostupná, nemáme stále záruku, že se k ní dostanou všichni pacienti, kteří ji potřebují. Je totiž nezbytné, aby léčba byla správně indikována. Pokud lékař nepošle pacienta v pravý čas na léčbu, je adekvátní dostupnost radioterapie k ničemu. Správnou indikaci radioterapie správnému pacientovi definuje parametr standardnosti. Je třeba přiznat, že tento parametr je nesmírně obtížně definovatelný a jako široký indikátor kvality je použitelný pouze v kombinaci s dalšími parametry jako je bezpečnost a účinnost. Nejde totiž pouze o správnou indikaci, ale i o správné provedení, tj. techniku, dávku, cílový objem, dobu léčby atd. Přesto by ale nebylo moudré s ohledem na obtížnost definice daného parametru na jeho hodnocení zcela rezignovat. Určité možnosti přece jen existují.

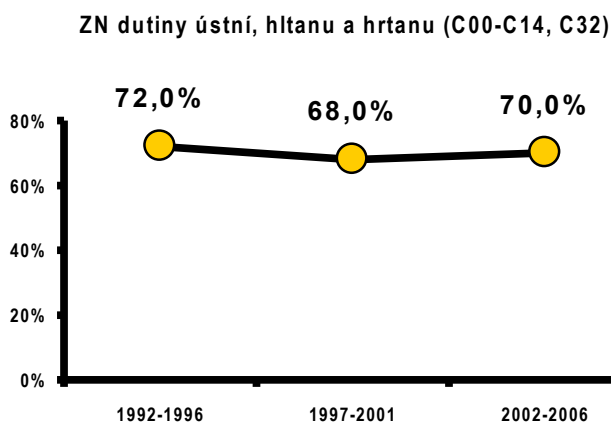
Dobrou cestou při hodnocení standardnosti léčebných postupů je vyhodnocení léčebné zátěže pacientů na základě dat z Národního onkologického registru (NOR). V něm totiž můžeme zjistit takzvanou „prozářenost“ pacientů, tj. podíl pacientů léčených v určité fázi svého onemocnění ionizujícím zářením z celkového počtu nových pacientů. Globálně u solidních nádorů by tento podíl měl činit alespoň 60-70 procent. Nižší podíl ukazuje buď na nedostupnost léčby nebo na její špatnou indikaci. Prozářenost se zákonitě liší u jednotlivých diagnóz, její vývoj v čase jsme schopni analyzovat z dat NOR a na základě těchto dat můžeme definovat diagnózy, kde nízká prozářenost může indikovat systémovou chybu v léčebné péči (např. nerespektování léčebných standardů) a kde je naopak jednoduše a logicky zdůvodnitelná.

Ukažme si nyní několik příkladů. Modelovými diagnózami budou nádory hlavy a krku, karcinom hrdla děložního, karcinom plic a karcinom prostaty. U nádorů hlavy a krku je prozářenost nízká v časných stádiích a velmi vysoká ve stádiích pokročilých. Je to naprosto logické a odráží to operabilitu časných stádií a preferenci radioterapie v pokročilých stádiích. Pokud sledujeme vývoj v čase, vidíme, že trend je stacionární a tuto skupinu diagnóz je možné brát jako pozitivní příklad (Obr. 1.1 a 1.2).

Obr. 1.1 Prozářenost nádorů hlavy a krku dle klinických stádií



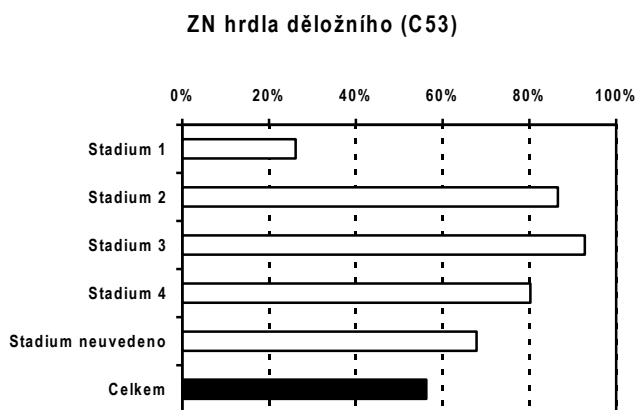
Obr. 1.2 Prozářenost nádorů hlavy a krku v čase



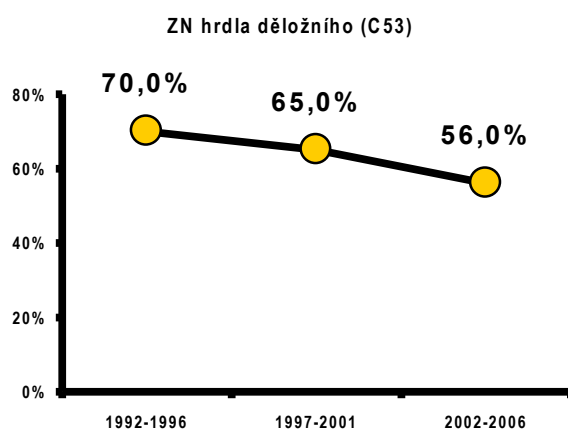
Grafy prozářenosti karcinom hrdla děložního se podobají nádorům hlavy a krku. Pokud si všimneme časových trendů, je v nich patrný pokles prozářenosti a zdánlivě to indikuje

problém. Ve skutečnosti je tato křivka pouze reflexí toho, že dochází k častějšímu záchytu časných stádií choroby a že tak pacientky mohou být léčeny šetrnější operací a nejsou k radioterapii indikovány (Obr. 1.3 a 1.4).

Obr. 1.3 Prozářenost karcinomu hrdla děložního podle klinických stádií

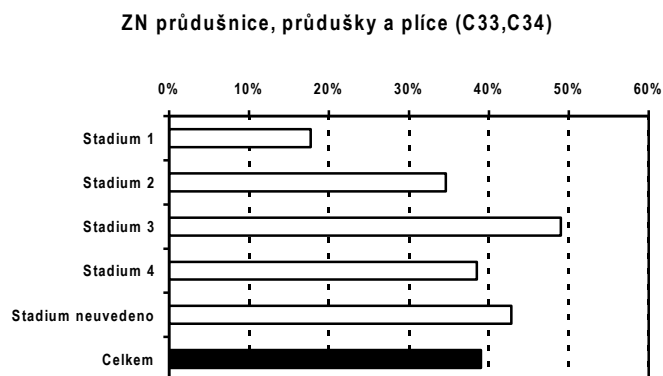


Obr. 1.4 Prozářenost karcinomu hrdla děložního v čase

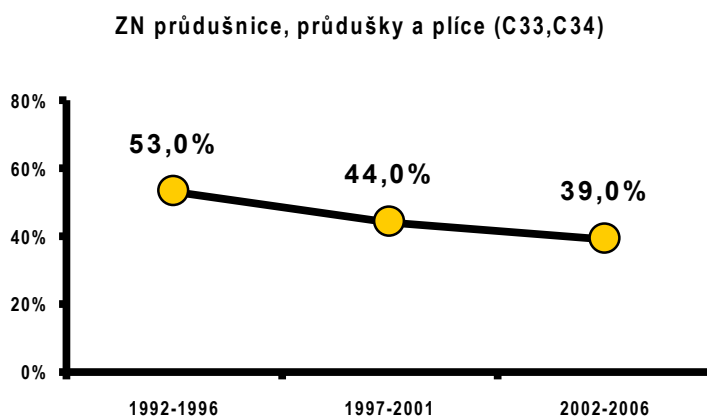


Jinak je tomu u karcinomu plic. Data jsou souhrnně za karcinom malobuněčný a nemalobuněčný, přičemž druhý jmenovaný podstatně převažuje. U karcinomu plic je poměrně zarážející velmi nízká prozářenost u pokročilých stádií 3 a 4 (Obr.1.5), zejména pokud si uvědomíme, že jde o stádia v drtivé většině inoperabilní, kdy standardním postupem je kombinace radioterapie s chemoterapií, případně u pacientů v horším stavu samotná radioterapie. Navíc je vidět trend ke snižování užití radioterapie (Obr.1.6), které rozhodně nemůžeme přičíst na vrub časnější diagnostice, jako je tomu u karcinomu děložního hrdla. Tato data je proto nezbytné podrobit podrobnějšímu zkoumání, abychom zjistili příčinu tohoto neuspokojivého stavu.

Obr. 1.5 Prozářenost karcinomu plic podle klinických stádií

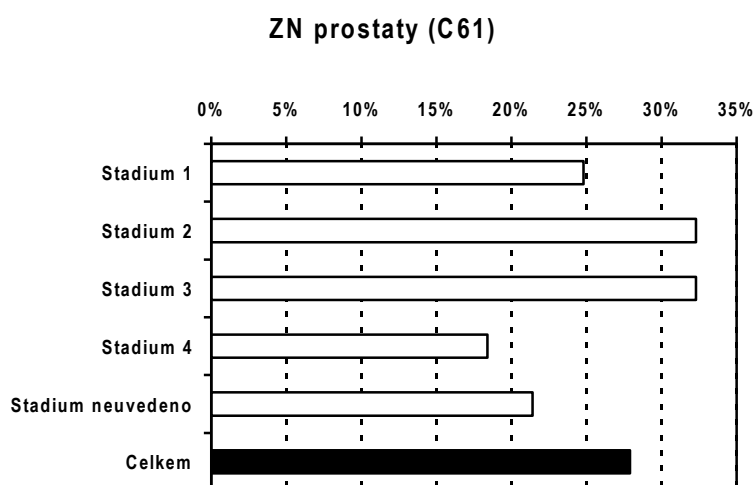


Obr. 1.6 Prozářenost karcinomu plic v čase

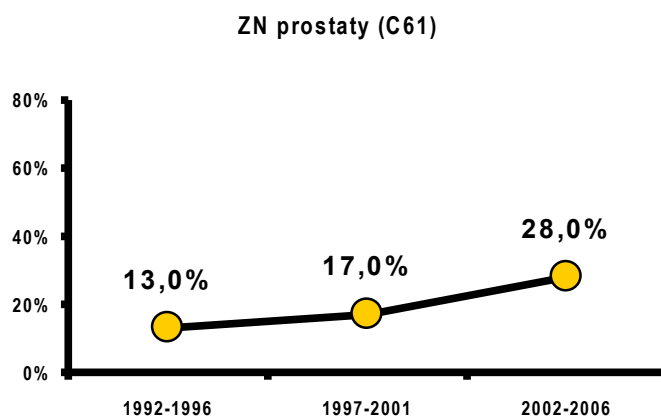


Karcinom prostaty je v časných stádiích léčitelný operací, radioterapií, nebo u vybraných případů i pouhým sledováním. Ve stádiích středně pokročilých a pokročilých pak převažuje radioterapie a systémová, převážně hormonální léčba. Tomu částečně odpovídá i graf prozářenosti podle stádií, byť celková prozářenost je o dost nižší než je ideální stav (Obr.1.7). Trend v čase je ovšem na rozdíl od karcinomu plic velmi pozitivní (Obr.1.8) a nepochybně souvisí s výše uvedenou lepší dostupností radioterapie.

Obr. 1.7 Prozřářenost karcinomu prostaty dle klinických stádií



Obr. 1.8 Prozřářenost karcinomu prostaty v čase



Slabou stránkou dat z NOR je, že z nich nejsme schopni blíže definovat detailní údaje o léčebných postupech na jednotlivých pracovištích. Tyto v zahraničí tak známé publikace typu „Patterns of care“ nebo „Patterns of practice“ v českých poměrech absentují. Data NOR totiž obsahují pouze léčebnou modalitu, ale nikoli konkrétní způsob léčby, například dávku radioterapie nebo typ užitého cytostatika. Chceme-li tedy v české onkologii získat data o „Patterns of practice“, jsme odkázáni pouze na dotazníkové akce nebo lokální projekty. Nicméně data NOR jsou významnou inspirací právě pro cílené sondy do praxe onkologických pracovišť právě na základě globálních a rámcových dat.

Příkladem může být třeba výše zmiňovaný karcinom plic. Údaje z NOR ukazují, že klesá podíl pacientů, kteří jsou léčeni radioterapií. To by samo o sobě nemuselo být nic

alarmujícího, kdybychom věděli, že existuje jiný, účinnější způsob léčby; že došlo ke změně standardních postupů a léčebné výsledky se zlepšují. Bohužel právě u této diagnózy tomu tak není (více v kapitole o účinnosti). Bylo by proto zajímavé podívat se detailně na příčiny. Vzhledem k tomu, že se v posledních letech dramaticky zvýšila spotřeba cytostatik a biologických preparátů, je nanejvýš pravděpodobné, že dochází k nahrazování radioterapie systémovou léčbou, a to i v situacích, kdy to není namístě (stádium III). Uvážíme-li, že pro inoperabilní stádium III, jichž je většina, je radioterapie spolu s chemoterapií standardní léčbou, je méně než poloviční (49%) prozářenost těchto případů nepochopitelná a byla by vysvětlitelná pouze velmi špatným celkovým stavem pacientů, neumožňujícím nic než symptomatickou léčbu. Jednoznačnou odpověď na tyto otázky by ovšem mohly dát pouze průzkumy lokální léčebné praxe, ideálně z dat plátců péče.

Získat data z jiných zemí ke srovnání je velice obtížné, publikací je málo a když už jsou, věnují se většinou léčebné praxi u jedné diagnózy. Cenné srovnání přinesla publikace Ogawy a kol. (5), která detailně porovnávala léčebnou praxi u lokalizovaného karcinomu prostaty léčeného radioterapií v Japonsku, USA a Německu. Autoři zjistili, že japonští pacienti mají v době diagnózy pokročilejší onemocnění než pacienti ve zbylých dvou zemích a tento trend trvá již po desetiletí. Technika radioterapie je v Japonsku vesměs jednodušší, méně často se používají konformní techniky (3D konformní radioterapie, radioterapie s modulovanou intenzitou). Aplikovaná dávka je pak v průměru nižší než v USA a Německu, což je z pohledu radiačního onkologa logické, protože méně přesné techniky ozařování vedou buď k aplikaci nižší dávky nebo k vyššímu procentu komplikací při srovnatelné dávce. V období 2004 – 2008 vzrostl v USA několikanásobně podíl pacientů, kteří jsou léčeni vysokou dávkou záření (nad 70 Gy), zatímco v Japonsku tento trend pozorován nebyl. Na druhou stranu (a rovněž logicky) je v Japonsku podstatně více než v USA či Německu používána hormonální léčba. Bohužel publikace neuvádí to nejdůležitější, a sice data o přežití. Letmým pohledem na publikaci se nabízí hypotéza odvozená z výsledků klíčových studií radioterapie karcinomu prostaty (např. 6), a sice že v Japonsku je nižší lokální kontrola onemocnění, vyšší procento relapsů a tím i častější indikace k hormonální léčbě. Celkově bude japonský přístup pravděpodobně méně účinný a také málo nákladově-efektivní. Jedná se ovšem pouze o domněnku autora tohoto textu, bez přímých důkazů.

Velmi precizní data jsou z Velké Británie. Studie skupiny odborníků sdružených v Radiotherapy Development Board zkoumala dostupnost radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) na radioterapeutických pracovištích v zemi (7). Dotazníkové akce se zúčastnilo 50 z celkově oslovených 58 center, z nichž 38 používá IMRT. Ze všech kurativně



léčených pacientů se IMRT používá u 10% případů, nejčastěji u karcinomu prsu, prostaty a nádorů hlavy a krku. Pracoviště vyplňovala rovněž údaj o optimálním počtu pacientů vhodných pro IMRT. Z výsledků vyplynulo, že kvalifikovaný odhad optimálního užití IMRT je 41.421 pacientů ročně, zatímco reálný stav v roce 2010 byl 9.775 pacientů (24% optima). Tato data jsou velkou inspirací pro podobný průzkum v ČR, zejména jako argumentační nástroj ve vztahu k plátcům péče.

Sečteno a podtrženo, data o standardnosti se v českém zdravotnickém systému do určité míry dají získat z NOR, vývoj prozářenosti pak není údajem, který má sám o sobě vypovídací hodnotu, ale který je třeba dát vždy do souvislosti s účinností, tj. daty o přežití pacientů.

## **1.6 Bezpečnost**

Bezpečnost léčby je v medicíně zásadním indikátorem kvality. Bezpečnost má dva pilíře. Prvním z nich je bezpečnost z hlediska procesního, tj. monitorování dokonaných i nedokonaných pochybení, výstražných událostí, havárií apod. Uvážíme-li rizika spojená s nežádoucí expozicí ionizujícímu záření, ať už pacienta nebo personálu, je tento aspekt bezpečnosti v radiační onkologii zásadní. Druhým pilířem je pak bezpečnost ve smyslu toxicity léčby konkrétní diagnózy.

Procesní bezpečnost v radiační onkologii je ve vyspělém světě velmi přísně a detailně ošetřena patřičnými zákony. V EU je to Směrnice Rady Evropské unie 2006/117 EURATOM, která je (ostatně jako skoro všechno v EU) nadřazena národní legislativě. Vychází z ní i český Zákon č. 18/1997 Sb., o mírovém využívání jaderné energie a ionizujícího záření (atomový zákon). Pracoviště s ionizujícím zářením jsou monitorována pravidelně auditována státními dohlížecími a regulačními orgány (Státní úřad pro jadernou bezpečnost) a je možné konstatovat, že procesní bezpečnost je srovnatelná s vyspělými státy euroamerické civilizace. Problematika procesní bezpečnosti v radiační onkologii přesahuje tématické zaměření této práce, literární údaje ze světa však ukazují, že tento tzv. „risk management“ představuje velmi horké téma, kolem něhož probíhá intenzivní diskuze na stránkách odborného tisku (8-10).

Toxicita konzervativní onkologické léčby je dvojí: časná a pozdní; u mladších pacientů je nezbytné myslet i na toxicitu velmi pozdní, tj. sekundární malignity. Časná toxicita může být velmi závažná a dokonce i potenciálně letální, zejména v interní onkologii u intenzivnějších chemoterapeutických režimů. V radiační onkologii může být časná toxicita důvodem k přerušení či předčasnému ukončení léčby, které pak podstatně snižuje vyhlídky pacienta na vyléčení. Letální však bývá naprosto výjimečně. Pokud se týká pozdní toxicity, ta

je tradičně u pacientů léčených zářením monitorována relativně slušně, u pacientů léčených chemoterapií pak mnohem méně pečlivě, protože se na ni málokdy myslí. Například pacienti léčení kardiotoxickými antracyklinovými cytostatiky mají jen zřídka v poléčeném sledování vyšetřovány kardiální funkce.

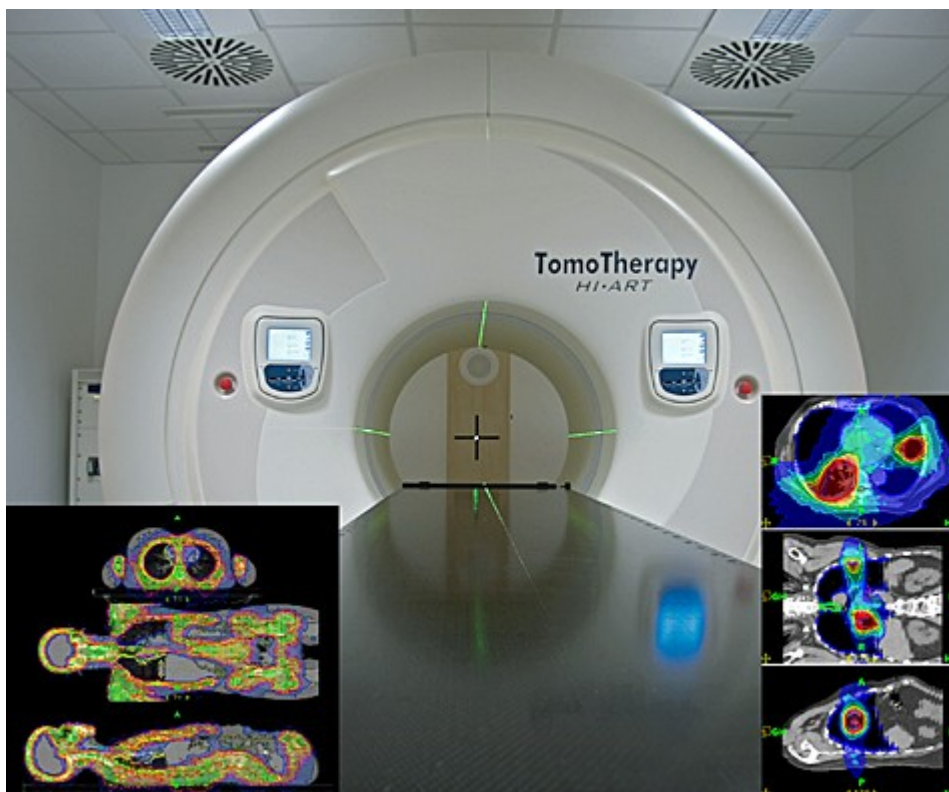
Pro radiační onkologii z toho vyplývá nutnost monitorování vedlejších účinků léčby zářením, a to jak časných, tak zejména pozdních. Pozdní toxicita je v kurativní radioterapii klíčovým ukazatelem bezpečnosti léčby, protože je ireverzibilní a je tudíž nezbytné jí předcházet volbou vhodných dávkově-objemových a časových parametrů léčby. Bezpečnost musí být hodnocena lokálně, na jednotlivých pracovištích a vyhodnocována v čase a vždy v souvislosti s účinností. Je třeba si klást následující otázky: Snižuje se toxicita léčby u určité diagnózy? Pokud ano, jaká je příčina? Jak přispívají moderní techniky radioterapie (modulovaná intenzita, řízení obrazem) ke snižování toxicity? Anebo naopak, pokud se zvyšuje toxicita, souvisí to se zlepšováním léčebných výsledků? Pokud ano, je to medicínsky i eticky obhajitelné; pokud ne, děje se někde chyba.

Hummel a kol. (11) srovnávali nákladovou efektivitu radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) ve srovnání s klasickou 3D konformní radioterapií (3D CRT) v léčbě karcinomu prostaty s důrazem právě na bezpečnost, tj. toxicitu a kvalitu života související s léčbou. Provedli review literatury, kde našli 13 nerandomizovaných srovnání mezi IMRT a 3D CRT; randomizovaná studie neexistuje žádná. Většina studií demonstruje jasné snížení gastrointestinální toxicity u IMRT, přičemž urogenitální toxicita je srovnatelná. Léčebné výsledky jsou prakticky stejné. Kvalita života byla ve skupině pacientů léčených IMRT mírně vyšší. Studie uzavírá, že IMRT přes vyšší cenu nabízí nižší toxicitu při srovnatelném léčebném efektu. Bohužel však publikace neporovnává nákladovou efektivitu obou léčebných postupů.

Stejnou problematikou se z jiného pohledu zabývá Lipsova práce (12). Srovnává v ní kvalitu života u pacientů s konvenční 3D CRT karcinomu prostaty dávkou 70 Gy versus IMRT s eskalací dávky do 76 Gy. Autoři měřili kvalitu života pomocí tří relativně běžně používaných dotazníků RAND-36, EORTC-QLQ-30 a EORTC-QLQ-PR25 (specifický pro karcinom prostaty), a sice před radioterapií, měsíc po léčbě a půl roku po léčbě. V souladu s očekáváním autoři zjistili, že pokud je eskalace dávky záření provedena precizní technikou a do správného cílového objemu, což je případ IMRT, nevede ke zhoršení kvality života, a to ani po měsíci, ani po půl roce. Tato studie může sloužit jako vynikající příklad správně použité medicínské inovace.

Vezmeme-li na základě předchozích dat IMRT jako zlatý standard účinné a šetrné léčby v radiační onkologii (přínejmenším u některých diagnóz), je zajímavé se podívat dál, na nové, tzv. „emerging technologies“ v léčbě zářením, jako je tomoterapie (Obr.1.9) nebo stereotaktická radiochirurgie. Tyto metody se vyznačují extrémní precizností dodání dávky do cílového objemu a jsou tak považovány za další vývojový stupeň radiační onkologie, analogicky posunu od 3D CRT k IMRT. V relevantní literatuře je zatím k dispozici jediné srovnání tomoterapie s IMRT a sice u nádorů hlavy a krku. Studie z jednoho pracoviště vybaveného oběma typy přístrojů (13) srovnávala u 149 pacientů toxicitu léčby a kvalitu života. Tomoterapie měla výrazně lepší rozložení dávky, zejména ve vztahu k šetření kritických orgánů (střední dávka na parotidy 23,5 versus 27,9 Gy,  $p=0,03$ ), tato příznivá dávková distribuce však neznamena vyšší kvalitu života léčených pacientů ve skupině s tomoterapií. Data o srovnání efektivit obou léčebných technologií studie nepublikovala, vzhledem ke stejné dávce do tumoru se však žádný zásadní rozdíl nedá očekávat.

Obr. 1.9 Tomoterapie. Metoda využívající pohybu stolu a současně rotaci zdroje záření kolem pacienta. Dodání dávky do objemu je tedy helikální.



Stereotaktická radiochirurgie je další horkou novinkou oboru. Využívá buď speciálně upravené lineární urychlovače nebo konstrukčně specifické přístroje, určené výhradně ke

stereotaxi (Gamma Knife, CyberKnife). Data týkající se bezpečnosti a kvality života jsou již poměrně zralá – čtyři i více let – ale srovnání je možné pouze s historickými kontrolami, protože žádné randomizované studie neexistují. Vezmeme-li si jako příklad stereotaktickou radiochirurgii karcinomu prostaty přístrojem CyberKnife (Obr.1.10), celá řada prací udává velice nadějně výsledky. Například práce Freemana (14) posuzovala kvalitu života pomocí standardního dotazníku EPIC, specifického pro karcinom prostaty. Ze 150 pacientů měl pouze jeden toxicitu 3.stupně, tj. závažnou (krvácení z rektu). 81 procent pacientů si zachovalo sexuální aktivitu po léčbě. Tato data jsou ve srovnání s historickými kontrolami lepší než u konvenční radioterapie, srovnání je však nepřímé a tedy pouze orientační.

Obr. 1.10 Zařízení pro stereotaktickou radiochirurgii CyberKnife.



Čtyřletý follow-up včetně monitoringu kvality života je k dispozici v práci Katze (15). I zde používali autoři k hodnocení kvality života dotazník EPIC. Incidence genitourinární toxicity stupně 2 a vyšší je po 4 letech 4,5%, gastrointestinální toxicity pak 2,2%. Rovněž v této studii, podobně jako v předchozí, přesahuje podíl sexuálně aktivních pacientů po léčbě 80%.

Tato excelentní data svádějí k otázce, zda je tak výjimečně bezpečná léčba i nákladově efektivní. Aktuálně prezentovaná data srovnávala nákladovou efektivitu základních léčebných modalit časného karcinomu prostaty: radikální prostatektomie, stereotaktické radiochirurgie, IMRT a protonové terapie (16). Na základě rizik spojených s terapií (genitourinární toxicita, gastrointestinální toxicita, sexuální dysfunkce) byl vytvořen klasicky používaný Markovův model (17), dle něhož byli pacienti rozděleni do skupin podle všech možných kombinací toxicity, žádné toxicity nebo smrti. Vzhledem k tomu, že účinnost všech léčebných modalit je srovnatelná, jsou dvěma hlavními proměnnými cena léčby a kvalita života. Výsledky studie je sice nutné interpretovat s opatrností, protože jde o ceny v amerických dolarech a adaptované na podmínky zdravotnického systému v USA, přesto jsou velice zajímavé. Nejlevnější léčebnou metodou je chirurgie (což se dalo očekávat), ale pacienti léčení stereotaktickou radiochirurgií mají vyšší kvalitu života než pacienti operovaní. Radiochirurgie je zároveň nákladově efektivnější než IMRT i protonová terapie.

Pracoviště autora zahájilo ve spolupráci s Institutem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně v roce 2007 projekt s názvem HARDROCK (**H**ead and **N**eck **C**ancer: **A**ssesment of **R**isk **F**actors, **S**tage **D**istribution, **R**adiotherapy **O**ptimalization, **C**auses of **R**elapse – **K**eypoints). Cílem projektu je podrobně monitorovat v čase léčebné výsledky a toxicitu terapie u nádorů hlavy a krku od roku 2004 dále. Pracoviště v roce 2006 změnilo standard léčby a jedním z hlavních cílů proto bylo ukázat dopad změny na prognózu pacientů. Jedním z dalších důležitých cílů bylo i monitorování bezpečnosti terapie. Podrobné výsledky projektu, které jsou patrné právě v parametrech bezpečnosti a účinnosti budou prezentovány v samostatné kapitole.

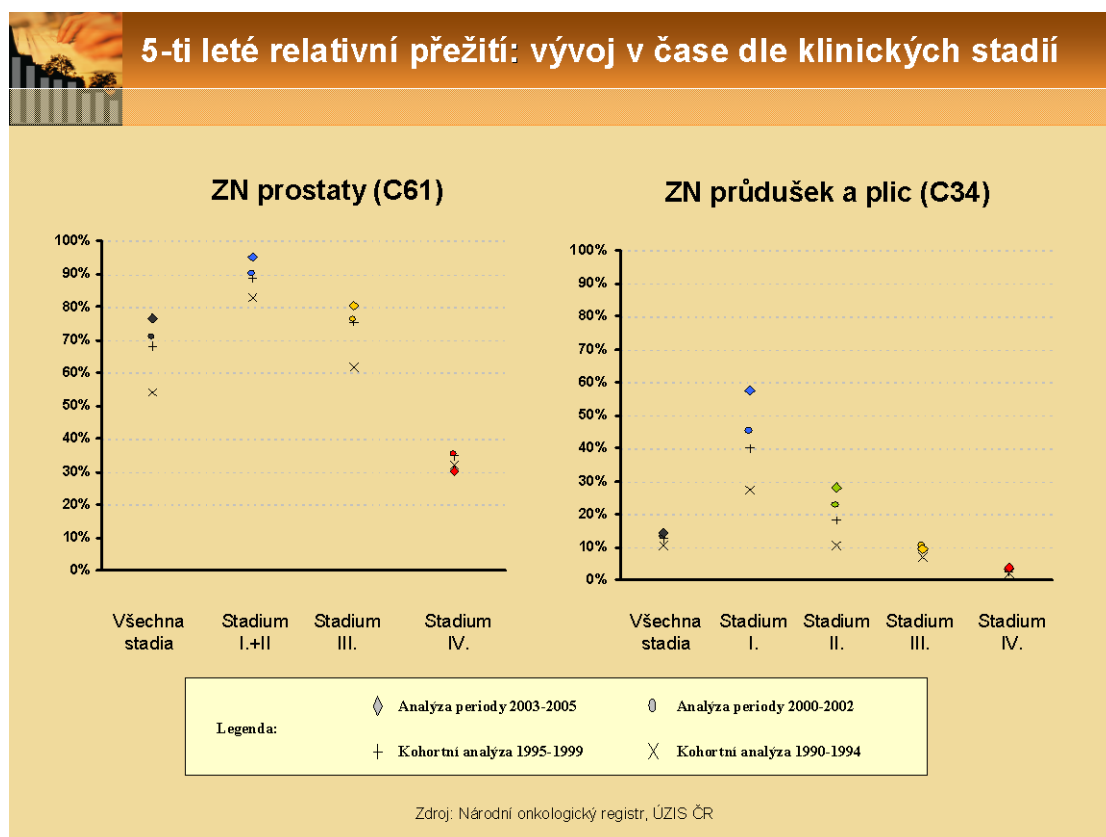
## 1.7 Účinnost

Účinnost léčby je asi nejlépe pochopitelným a nejvíce akceptovatelným indikátorem kvality vůbec. Je ale třeba zmínit dva klíčové faktory nezbytné k hodnocení účinnosti léčby, v našem případě radioterapie: za prvé, hodnocení se musí týkat všech pacientů s danou diagnózou, ne pouze určité selektované skupiny. A za druhé, výsledky musejí být monitorovány v čase aby byly patrné trendy. Pokud totiž patientskou populaci selektujeme, výsledky budou samozřejmě jiné, většinou lepší, než když zahrneme do hodnocení opravdu všechny. Přitom kvalita a její měření se týká všech pacientů, ne pouze těch které si vybereme. Časové trendy jsou zásadní, protože s jejich pomocí jsme schopni hodnotit přínos nových léčebných strategií, nových léků, přístrojů a podobně.

Účinnost léčby můžeme hodnotit buď globálně, na základě dat o mortalitě z NOR, anebo lokálně, na jednotlivých pracovištích. Oba přístupy mají své opodstatnění a navzájem se výborně doplňují. Globální hodnocení ukáže komplexní trend v čase a vliv intervencí do systémů (například nárazové zlepšení přístrojového vybavení, viz Dostupnost) na mortalitu. Lokální projekty pak pomáhají podrobně analyzovat místní léčebnou praxi a její vývoj.

V kapitole o standardnosti byly zmíněny některé modelové diagnózy. Podívejme se nyní, jak vypadá vývoj mortality v čase u několika z nich.

Obr. 1.11 Pětileté přežití u karcinomu prostaty a plic



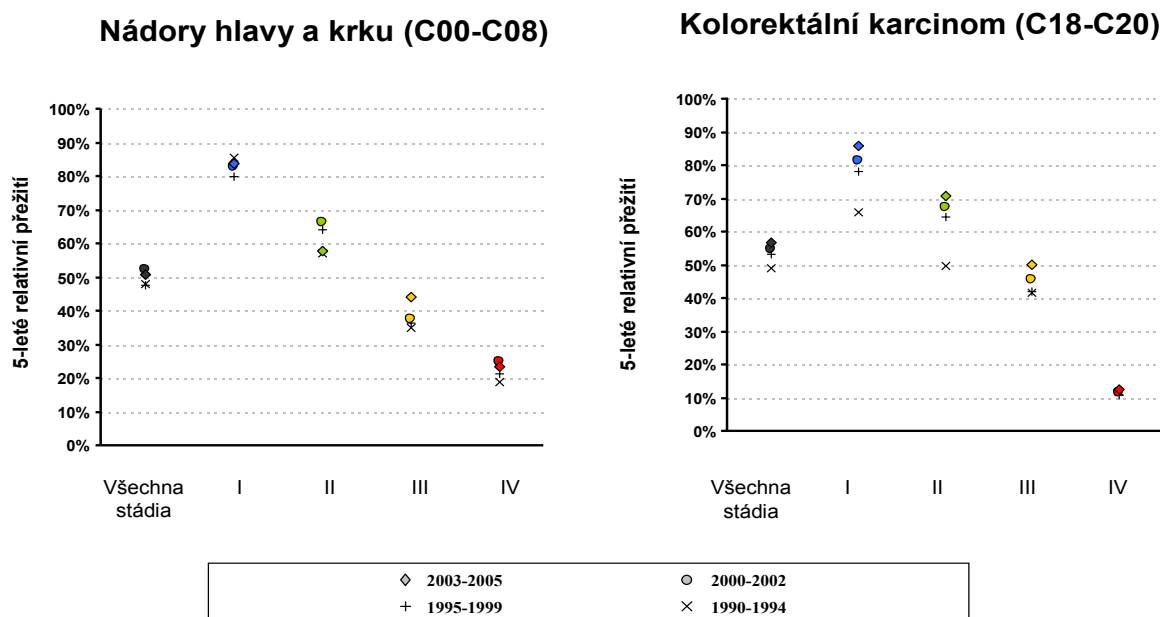
U karcinomu plic jako jedné z nejmaligntějších chorob vůbec vidíme velmi citelné zlepšení výsledků v časných stádiích (Obr.1.11). Léčbou volby je operace, její mnohem méně účinnou alternativou je konvenční radioterapie. Zlepšení jde nepochybně na vrub zdokonalení operativy a úspěch lze přičíst hrudním chirurgům. Naopak v pokročilejších stádiích je pokrok velmi malý a mortalita zůstává prakticky stejná. To je přinejmenším důvod k zamyšlení a zvážení skutečného přínosu konzervativní léčby karcinomu plic a postavení jednotlivých léčebných modalit. Klesající prozářenost jdoucí ruku v ruce s nárůstem užívání systémové

chemoterapie zvyšují náklady na léčbu, mortalita se však nesnižuje. Zajímavý a netradiční úhel pohledu na celou problematiku vnáší práce australských autorů (18), která se zabývá faktory ovlivňujícími preference pacientů ohledně chemoterapie u pokročilého nebo metastatického karcinomu plic. Samotná práce je přehledem pěti publikovaných studií citovaných v MEDLINE. Pacienti vesměs souhlasí s chemoterapií, pokud jim nabídne prodloužení života alespoň o 6 měsíců. U kratšího benefitu je souhlas pacientů mnohem menší; v takovém případě souhlasí pacienti mladší, vzdělanější, s horší kvalitou života před začátkem chemoterapie a rovněž pacienti s nezaopatřenými členy rodiny.

U karcinomu prostaty je situace naštěstí mnohem optimističtější. Ve všech klinických stádiích dochází ke zlepšení přežití, v intermediárních stádiích jde o zcela mimořádné zlepšení (Obr.1.11). V těchto stádiích je na výběr mezi radikální prostatektomií a kurativní radioterapií. Uvědomíme-li si klíčovou roli radioterapie v léčbě tohoto nádoru a obrovské zlepšení dostupnosti této metody v posledních deseti letech, je souvislost celkem jednoznačná a je možné s vysokou mírou pravděpodobnosti říci, že jedním z přímých důsledků zlepšení dostupnosti radioterapie je lepší přežití pacientů s karcinomem prostaty.

Dalšími zajímavými příklady změny přežití v čase jsou dvě poměrně časté diagnózy: kolorektální karcinom a nádory hlavy a krku. Pokud se vrátíme zpět ke grafům karcinomu plic a prostaty, vidíme, že kolorektální karcinom se nachází někde na půl cesty mezi výše jmenovanými diagnózami (Obr.1.12). Konkrétně je v časných stádiích patrný dramatický posun k lepšímu, a tedy znovu zásluha chirurgů. Ve stádiích intermediárních není zlepšení tak významné, jako u karcinomu prostaty, ale vyšší, než u karcinomu plic. Rovněž ve stádiu IV (generalizace) je vidět určitý, byť nevelký, pokrok, který můžeme přičíst účinnější systémové léčbě. Posun je znovu o něco vyšší než u karcinomu plic, ale ne tak velký jako u karcinomu prostaty.

Obr. 1.12 Pětileté přežití u nádorů hlavy a krku a kolorektálního karcinomu



Nádory hlavy a krku jsou specifickou diagnózou hned z několika pohledů. Za prvé nejde o jedno onemocnění, ale o skupinu chorob mající podobné charakteristiky a podobnou léčebnou strategii. Za druhé, onemocnění má výrazně lokoregionální charakter, metastazuje relativně pozdě a v menšině případů. Z toho vychází i klasifikace stádií, kdy stádium IV nemusí nutně znamenat generalizaci, ale “pouhou“ velkou lokální pokročilost. Zde skrývá i klíč k pochopení pozoruhodného zlepšení výsledků právě ve stádiu IV. Zlepšení je vidět i ve stádiích intermediárních, II a III, naopak stádium I zůstává prakticky beze změny (Obr.1.12). V léčbě hrají prim lokální léčebné metody, operace (zejména v časných stádiích) a radioterapie. Prozářenost zůstává v posledních dvaceti letech víceméně stejná (viz kapitola Standardnost), takže se dá hypotézovat, že buď vzrostl objem operativy, nebo ozařujeme účinněji. S jistotou se však odpověď ze samotných dat NOR nedozvíme, k tomu musejí přispět lokální projekty; jeden z nich prezentuje tato práce.

### 1.8 Shrnutí kapitoly

V radiační onkologii jsou indikátory kvality velmi dobře definovány. Pro jejich hodnocení je v našich podmínkách možné použít data Národního onkologického registru, je však nezbytné současně iniciovat lokální projekty managementu jakosti, protože data NOR neobsahují detaily léčebné strategie a taktiky. Bez lokálních dat proto není možné zjistit příčiny některých trendů patrných z NOR – klesající prozářenost karcinomu plic, dramatické



zlepšení přežití u intermediárního stádia karcinomu prostaty apod. Vzhledem k tomu, že pro určité segmenty onkologické péče existují i velmi kvalitní zahraniční data, je možné je použít jako benchmark pro český management jakosti v radiační onkologii.

## **2. Nádory hlavy a krku**

### **2.1 Epidemiologie**

Nádory hlavy a krku jsou poměrně častým onemocněním, v Evropě a Severní Americe tvoří kolem pěti procent všech nově diagnostikovaných zhoubných novotvarů. V roce 2002 byla incidence nádorů hlavy a krku v Evropě 36 případů na 100.000 obyvatel ročně u mužů a 7 na 100.000 u žen. Mortalita byla v témže roce poloviční: 18, respektive 3 případy na 100.000 obyvatel za rok (19). Pod tímto obecným názvem se skrývají malignity spadající do kompetence otorinolaryngologie, tj.nádory dutiny ústní, faryngu, laryngu, dutiny nosní, paranazálních dutin a rovněž nádory slinných žláz. Téměř polovinu nově diagnostikovaných případů tvoří nádory laryngu.

Incidence nádorů hlavy a krku v našich zeměpisných šířkách za posledních 30 let vzrostla téměř na dvojnásobek, z 6 případů až na 11 případů na 100 000 obyvatel za rok (20). Tento razantní nárůst jde především na vrub nádorů orofaryngu a hypofaryngu, zatímco incidence karcinomu laryngu je prakticky stacionární. Mortalita zůstává stále poměrně vysoká, určitého snížení se podařilo docílit u nádorů dutiny ústní, orofaryngu a laryngu; naopak mortalita na karcinom hypofaryngu stále roste paralelně s incidencí.

### **2.2 Etiopatogeneze**

Nádory hlavy a krku jsou typickými exogenními tumory, v etiopatogenezi hrají zásadní roli vnější vlivy. Detailní etiopatogeneze není jako u většiny maligních nádorů známa, určitý podíl nádorů lze prokazatelně přičíst kancerogenním působení papilomavirů (HPV). Přes 50% buněk karcinomů orofaryngu, zejména v oblasti patrové tonzily a kořene jazyka, obsahuje papilomavirovou DNA. HPV-pozitivní karcinomy mají lepší prognózu než karcinomy HPV-negativní, a to vzhledem k nižší frekvenci mutace p53 (21, 22). Dobře definovanými rizikovými faktory jsou kouření (cigaret, doutníků i dýmky), konzumace alkoholu, malnutrice (především karence vitamínů A a C), nedostatečná hygiena dutiny ústní a věk nad 45 let.

Molekulárně biologické analýzy dokázaly, že karcinogeny obsažené v alkoholu a tabáku mají přímou souvislost s maligní proliferací; prevalence a spektrum mutací p53 je ve

skupině kuřáků a konzumentů alkoholu signifikantně vyšší než u abstinentů a nekuřáků, věk je rizikovým faktorem logicky pro délku expozice karcinogenním substancím. Kuřáci a konzumenti alkoholu mají často nález mnohočetných nádorů a prekanceróz v celém aerodigestivním traktu, tzv. plošnou kancerizaci (23). Tyto léze pocházejí ze společného klonálního progenitoru vzhledem k nálezům stejných typů mutací.

Genetická predispozice k nádorům hlavy a krku nepochybně existuje a je velmi výrazná u karcinomu nazofaryngu endemicky se vyskytujícího v jihovýchodní Asii. Avšak i karcinomy běžné v Evropě mají zdokumentovanou jistou genetickou vazbu, poslední výzkumy poukazují např. na zvýšené riziko vzniku nádorů hlavy a krku u nositelů mutace na promotoru genu pro matrix metaloproteázu (MMP) 1 a 3 (24). Hereditární vliv je však ve srovnání s příspěvkem exogenních faktorů zanedbatelný.

Nejčastějším histologickým typem nádorů hlavy a krku je epidermoidní karcinom. Jedná se o ektodermový maligní nádor, vznikající maligní transformací buněk sliznice horního aerodigestivního traktu. Je charakterizován především lokálně invazivním až destruktivním růstem a lymfogenním metastazováním do regionálních lymfatických uzlin. Vzdálené metastázy tvoří poměrně vzácně, i u lokálně velmi pokročilých nálezů nepřekračuje jejich incidence 20 procent. Ostatní typy maligních nádorů hlavy a krku nacházíme nejčastěji v nasofaryngu (nediferencovaný karcinom, dříve nazývaný Schminckeho–Régaudův nádor nebo lymfoepiteliom) a ve slinných žlázách (adenokarcinomy, adenoidně-cystické karcinomy, smíšené mukoepidermoidní karcinomy).

### **2.3 Diagnostika a diferenciální diagnostika**

Klinický obraz u nádorů hlavy a krku je ve většině případů charakterizován nenápadnou, postupně se rozvíjející symptomatologií. Nejčastějším symptomem bývá u karcinomu laryngu chrapot, typicky trvající několik měsíců, u karcinomů dutiny ústní a orofaryngu dominuje dysfagie a odynofagie, u nádorů nasofaryngu pocit ucpaného nosu či zaléhání ucha, v pokročilých stádiích pak diplopie. Velmi častým symptomem je nebolestivá rezistence na krku, kterou si pacient sám nahmatá a jejíž postupné zvětšování ho dovede k lékaři. Rezistence na krku znamená zpravidla zvětšené krční uzliny, může se však jednat i o primární nádor slinných žláz, nejčastěji parotidy.

K podezření na maligní nádor ORL oblasti by lékaře měly vést chronické obtíže popsané v předchozím odstavci, které mají setrvalou tendenci nebo se pozvolna zhoršují. Nejčastějším případem podcenění klinické symptomatologie je chronický chrapot u kuřáka. Pokud chrapot trvá déle než 2-3 měsíce, je nutné vždy provést důkladné ORL vyšetření.

Diferenciálně diagnosticky je především třeba vyloučit infekční etiologii; pacienti mívají občas subfebrilie, kašel, často jsou v malnutrici. V úvahu připadá i tuberkulóza, jejíž incidence v posledních letech prudce roste a postihuje podobnou sociální skupinu pacientů.

Diagnostický algoritmus začíná samozřejmě podrobnou anamnézou se zaměřením na rizikové faktory. Typickým pacientem s nádorem hlavy a krku je muž ve věku nad 50 let se základním vzděláním a nižším sociálním statusem, ale výjimek je mnoho a zdaleka nelze tuto charakteristiku brát jako univerzální. Fyzikální vyšetření může samo o sobě odhalit patologické změny v dutině ústní, části orofaryngu či slinných žlázách a pochopitelně i zvětšené lymfatické uzliny na krku a v nadklíčku. Nepostradatelné je podrobné ORL vyšetření; při sebemenším podezření na maligní tumor je namístě provést endoskopii v celkové anestézii s odběrem vzorku na histologické vyšetření.

Potvrdí-li se histologicky diagnóza maligního nádoru, je třeba provést další diagnostické procedury k určení stadia onemocnění. Jedná se především o CT hlavy a krku, které odhalí rozsah choroby, invazi do přilehlých anatomických struktur a zvětšené hluboké krční či retrofaryngeální uzliny, které jsou nepřístupné palpaci. U nádorů s těsným vztahem ke kosti, což se týká především nazofaryngu a baze lebni, je namístě provedení MRI k posouzení intrakraniální propagace. Standardem pro všechny pacienty je rtg plic, protože plíce jsou primárním cílovým orgánem pro vzdálené metastázy. Na základě těchto vyšetření je stanoveno stadium podle TNM klasifikace a od něj se odvíjí léčebná strategie.

## **2.4 Léčebné modalit**

Nádory hlavy a krku jsou charakterizovány především lokálním a regionálním šířením s relativně malou incidencí vzdálených metastáz. Z toho vyplývají i zásady léčebné strategie, kde musí být především kladen důraz na lokální kontrolu onemocnění. Klíčovou roli tedy hrají lokální léčebné metody - chirurgie a radioterapie. Význam chemoterapie nebo biologické léčby spočívá v simultánním podání s radioterapií a tím zesílení jejího účinku. Základním pravidlem úspěšné léčby v onkologii obecně, tedy i u nádorů hlavy a krku, je multidisciplinární přístup. Strategie léčby musí být stanovena týmem odborníků zahrnujícím otorinolaryngologa, radiačního nebo klinického onkologa, patologa a radiologa. Mezioborová spolupráce zajistí přesnou diagnózu a optimální indikaci a sekvenci jednotlivých léčebných modalit.

## 2.5 Chirurgie

Chirurgie je základní léčebnou metodou nádorů hlavy a krku. U časných stadií se užívá samostatně, v lokálně pokročilých stadiích je většinou doplňována pooperační radioterapií. Hlavními přednostmi chirurgické léčby jsou jednak samotné odstranění nádorové masy jedním zákrokem bez nutnosti šesti-až sedmítýdenní léčby radioterapií, jednak přesné stanovení rozsahu choroby v definitivním histologickém preparátu, a konečně u některých lokalit i výhodný profil toxicity oproti radioterapii (např. absence xerostomie). U radiorezistentních typů nádorů (především karcinomy slinných žláz) je operace jednoznačnou metodou volby a nemá rovnocennou alternativu.

Limitem chirurgické léčby je naopak její akutní zátěž pro organismus, speciálně u kachektických pacientů s četnými přidruženými chorobami, kterých je mezi pacienty s nádory hlavy a krku mnoho. Dále nemůže chirurgie na rozdíl od radioterapie nabídnout pacientovi zachovu orgánů, což je zejména u laryngu jeden z klíčových ukazatelů kvality života. U pokročilých stadií choroby je chirurgická léčba mnohdy velmi mutilující a vede často k výraznému snížení životního komfortu pacienta.

## 2.6 Zevní radioterapie

Nejúčinnější konzervativní léčebnou modalitou u nádorů hlavy a krku je radioterapie. U většiny nádorů dosahuje stejných léčebných výsledků jako chirurgie; její hlavní výhodou je možnost prezervace orgánů, což je klíčové především u karcinomu jazyka nebo laryngu. Epidermoidní karcinomy, které tvoří většinu nádorů hlavy a krku, patří mezi relativně radiosenzitivní zhoubné nádory. Totéž platí pro nediferencované karcinomy, vyskytující se převážně v nosohltanu. Naopak adenokarcinomy, které dominují ve slinných žlázách, jsou mnohem radiorezistentnější a samotná radioterapie dosahuje horších výsledků než chirurgická léčba.

K dosažení optimální účinnosti a přijatelné toxicity je účinná dávka ionizujícího záření rozdělena do menších denních frakcí. Typickou frakcionací jsou 2 Gy jednou denně, 5 dnů v týdnu, do celkové dávky 70 Gray (Gy). Výsledky léčby klasickou frakcionací ovšem nejsou příliš uspokojivé, proto se v praxi velmi často užívají takzvané **alternativní frakcionační režimy**. Jednou z možností je akcelerovaná radioterapie, tj. zrychlený kurz léčby, kdy se aplikuje stejná léčebná dávka za kratší čas (70 Gy za 6 týdnů apod.) a tím se předchází repopulaci nádorových buněk během ozařovacího kurzu (25).

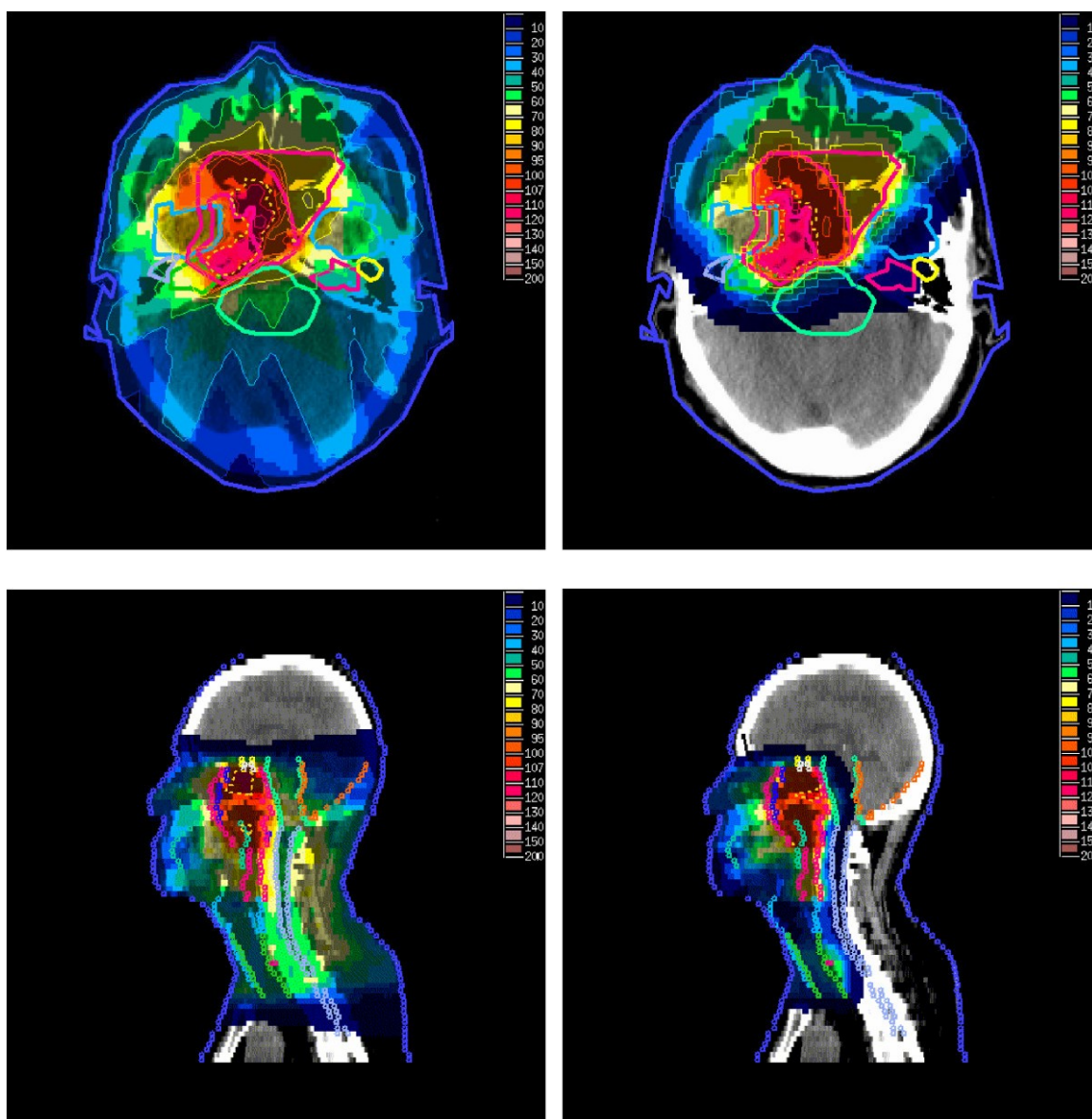
Bylo prokázáno, že akcelerovaná radioterapie je účinnější než klasická radioterapie ve smyslu lokální kontroly onemocnění (26, 27). Další možností je hyperfrakcionace, což jsou

dvě frakce ozáření denně. Rozdělení dávky záření do dvou frakcí dosáhneme možnosti navýšit celkovou dávku bez zvýšení rizika pozdní toxicity (např. 2 krát 1,15 Gy denně, celková dávka 80,5 Gy za 7 týdnů). Navíc u rychle proliferujících nádorů (mezi něž patří i nádory hlavy a krku) se zvýšením počtu frakcí dosáhne i vyššího počtu „zásahů“ radiosenzitivních buněk a tím vyšší efektivity buněčného zabíjení. I hyperfrakcionace prokázala vyšší účinnost než konvenční frakcionace ve velkých klinických studiích (26,28). Cenou za zlepšení léčebných výsledků je ovšem vyšší akutní toxicita.

Hlavními limitacemi zevní radioterapie jsou jednak její nižší účinnost u adenokarcinomů a jednak tolerance zdravých tkání. Limitujícím orgánem je především krční mícha, jejíž toleranční dávka se pohybuje kolem 45-48 Gy; při kurativní radioterapii je třeba užít techniky, které míchu šetří. Zásadním pokrokem v radioterapii bylo zavedení takzvané radioterapie s modulovanou intenzitou (intensity modulated radiotherapy - IMRT). Užitím více ozařovaných polí, z nichž každé je ještě dále rozděleno na oblasti s různou intenzitou svazku, je možné dosáhnout absolutně precizního rozložení dávky v cílovém objemu. Je tudíž možné ozářit tumor plnou kurativní dávkou a zároveň dokonale šetřit nejen krční míchu, ale i parotidy, případně další struktury jako mozkový kmen nebo oči (Obr.2.1). IMRT zvýšila léčebné možnosti radioterapie tím, že umožnila kurativně ozářit i tumory ležící v anatomicky nepříznivých lokalitách v blízkosti kritických orgánů. Zároveň zásadním způsobem zlepšila kvalitu života pacientů, protože šetření parotid redukuje velmi nepříjemnou trvalou xerostomii u ozářených pacientů.

Léčebné výsledky radioterapie jsou extrémně závislé na kvalitě provedení. K dokonalému ozáření pacienta je nutné patřičné přístrojové vybavení (lineární urychlovač s IMRT, software pro kalkulaci dávky záření, simulátor a CT k zaměření cílového objemu) a kvalifikovaný personál (lékař, fyzik, radiologický asistent). Jedná se o řetězec procedur, z nichž každá musí být provedena s maximální precizností, jinak dramaticky klesá kvalita a zhoršují se léčebné výsledky.

Obr. 2.1 Distribuce dávky u IMRT v oblasti nasofaryngu a maxilárního sinu. Teplejší odstíny barev znamenají vyšší dávku



## 2.7 Brachyterapie

Brachyterapie znamená zavádění zářičů přímo do nádoru (intersticiální brachyterapie) nebo do jeho bezprostřední blízkosti (intrakavitální brachyterapie, muláž). Jedná se o mimořádně efektivní metodu, která umožňuje aplikaci velmi vysoké dávky záření přímo do nádoru, s maximálním šetřením zdravých tkání v okolí. Brachyterapie je ovšem limitována jednak velikostí cílového objemu a rovněž technickou nedostupností určitých lokalit (hypofarynx, larynx). U časných nádorů především v dutině ústní lze brachyterapii použít i jako jedinou léčebnou metodu, u pokročilých nádorů ji lze využít v kombinaci se zevní radioterapií jako závěrečné navýšení dávky přímo do tumoru (tzv. boost dose).

## 2.8 Chemoterapie

Chemoterapie se u nádorů hlavy a krku užívá ve dvou základních indikacích. Za první jako samostatná paliativní léčba metastatického onemocnění a za druhé jako léčba lokálně pokročilých nádorů v kombinaci s radioterapií. Přínos paliativní chemoterapie u metastatických nádorů hlavy a krku je minimální, výjimkou jsou nediferencované karcinomy (převážně nazofaryngu), které jsou částečně chemosenzitivní. Základem léčby jsou platinové deriváty, především cisplatina, dále 5-fluorouracil, případně metotrexát, z novějších pak taxany (paklitaxel či docetaxel).

Význam chemoterapie v kombinaci s radioterapií u lokálně pokročilých nádorů je podstatně vyšší. Zkušenosti jsou se všemi možnostmi kombinace chemoterapie a radioterapie, tj. podání **neoadjuvantní** (chemoterapie následovaná radioterapií), **konkomitantní** (současné podávání chemoterapie a radioterapie) a **adjuvantní** (radioterapie následovaná chemoterapií).

### Neoadjuvantní chemoterapie

Teoretickou výhodou neoadjuvantní chemoterapie je zmenšení rozsahu primárního nádoru a případná eradikace mikroskopických vzdálených metastáz. U nádorů hlavy a krku je význam neoadjuvance před radioterapií přinejlepším sporný; přesvědčivých důkazů o její účinnosti je minimum (29). Novější režimy založené na kombinaci docetaxelu, cisplatinu a fluorouracilu vykazují lepší účinnost (30) ve srovnání se samotnou cisplatinou a fluorouracilem, ale rozhodně by neměly být preferovány před konkomitantním podáváním.

### Konkomitantní radiochemoterapie

Smyslem konkomitantní radiochemoterapie je především zesílení lokálního efektu radioterapie; profylaxe vzdálených metastáz má u nádorů hlavy a krku poměrně omezený význam vzhledem k výrazně lokálnímu charakteru nádorového růstu u nádorů hlavy a krku. Jedná se o velmi široce využívaný léčebný postup u lokálně pokročilých nádorů. Ve srovnání se samostatnou konvenčně frakcionovanou radioterapií je konkomitantní radiochemoterapie účinnější (31).

Srovnání s akcelerovanou nebo hyperfrakcionovanou radioterapií není k dispozici. Toxicita konkomitantní radiochemoterapie je ovšem výrazně vyšší než samotné radioterapie, takže je nutno tuto léčbu vyhradit pro pacienty ve velmi dobré kondici. V konkomitantním podání se testovala celá řada cytostatik, a to v monoterapii i kombinaci, nejpříznivější poměr mezi účinností a toxicitou má cisplatina v monoterapii. Typicky se podává jedenkrát týdně během ozařování, lze ji ovšem podávat i ve vyšší dávce v třítýdenním režimu.

## **Adjuvantní chemoterapie**

Aplikace chemoterapie po ukončení radioterapie se užívá v jediné indikaci, kterou je karcinom nasofaryngu. Zde přineslo konkomitantní a následně adjuvantní podávání kombinace cisplatiny a 5-fluorouracilu zlepšení prognózy ve smyslu zlepšení lokální kontroly i prodloužení přežití (32). Samotná adjuvance je cílena spíše na eliminaci okultních vzdálených metastáz než na zlepšení lokální kontroly, protože ozářený objem má poškozenou mikrovaskularizaci a průnik cytostatik do ozářených tkání je dost omezený. U ostatních lokalit kromě nazofaryngu nemá adjuvantní chemoterapie žádný význam.

### **2.9 Biologická léčba**

Pod pojmem biologická léčba rozumíme terapii látkami cílenými proti strukturám specifickým pro nádorovou tkáň. Epidermoidní karcinomy hlavy a krku potřebují pro svůj růst epidermální růstový faktor (EGF) a jsou proto typické vysokou expresí jeho receptoru (EGFR). Byla vyvinuta monoklonální protilátka anti-EGFR (C225, cetuximab, Erbitux), která je schopna vysoce specificky blokovat EGFR a bránit tak nádorové proliferaci.

Cetuximab byl testován jednak u metastatického onemocnění, jednak u lokálně pokročilých nádorů v konkomitanci s radioterapií. V obou případech byla prokázána velmi dobrá efektivita. Kombinace radioterapie a cetuximabu se ukázala být výrazně účinnější než akcelerovaná radioterapie ve smyslu zlepšení lokální kontroly i celkového přežití (33). Toxicita je vyšší, ale tolerovatelná. Výhodou cetuximabu je fakt, že jej lze bez problémů kombinovat s akcelerovanou radioterapií. Léčba radioterapií s cetuximabem je tak pravděpodobně nejúčinnější terapií lokálně pokročilých epidermoidních karcinomů hlavy a krku, problémem je ovšem finanční náročnost terapie.

V terapii lokálně recidivujících nebo metastatických nádorů je cetuximab v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem účinnější než samotná dvojkombinace zmiňovaných cytostatik (klinická studie EXTREME). Bylo dosaženo prodloužení celkového přežití, doby do progresu i léčebné odpovědi (34). Indikace byla schválena mezinárodními regulačními autoritami a lze ji u pacientů v dobrém celkovém stavu indikovat.

### **2.10 Léčebné postupy podle jednotlivých lokalit**

#### **Dutina ústní, tvář, přední dvě třetiny jazyka**

Nádory v oblasti dutiny ústní mají tendenci k lokálně destruktivnímu růstu. Šíří se především ipsilaterálně, málokdy překračují střední čáru. Do lymfatických uzlin metastazují relativně pozdě a většinou rovněž ipsilaterálně. Časná stadia se léčí operačně lokální excizí;



alternativně je možné užít brachyterapii, protože dutina ústní je dobře přístupná intersticiální aplikaci jehel či plastových trubiček. Lokálně pokročilá operabilní stadia léčíme resekci tumoru a blokovou disekcí krčních lymfatických uzlin. V případě nálezu postižení uzlin v histologickém preparátu nebo u pozitivního okraje resekce je indikována pooperační radioterapie. Alternativou operace u lokálně pokročilých nádorů je kurativní radioterapie. Můžeme užít buď alternativní frakcionační režimy nebo konkomitantní radiochemoterapii, případně radioterapii s cetuximabem.

### **Orofarynx (kořen jazyka, patrová tonzila, měkké patro, zadní stěna orofaryngu)**

Nádory orofaryngu mají mírně odlišné biologické chování než nádory dutiny ústní. Vzhledem k bohaté lymfatické drenáži této oblasti mají sklon k časnějšímu metastazování do krčních uzlin, navíc velmi často bilaterálně. Není tedy výjimkou malý primární nádor s masivním postižením uzlin, což je u nádorů dutiny ústní ojedinělé. Nejsou výjimkou ani situace, kdy primární nádor není klinicky vůbec manifestní a nalezne se až při biopsii kořene jazyka nebo v definitivním histologickém preparátu po tonzilektomii. Většina nádorů ORL oblasti s takzvaně neznámým primárním zdrojem se nakonec najde v orofaryngu.

Léčebný postup je podobný jako u nádorů dutiny ústní. Časná stadia jsou léčena chirurgicky; rozsah operačního výkonu se pochopitelně liší podle anatomické lokality a rozsahu tumoru. Brachyterapie se užívá zřídka, protože anatomická přístupnost orofaryngu je poměrně špatná. Operaci můžeme nahradit zevní radioterapií, vždy je třeba zvážit toxicitu obou léčebných přístupů. Například časný nádor tonzily lze velmi elegantně vyřešit operací s excelentním léčebným výsledkem i funkčním dopadem. Radioterapie by znamenala vyšší zátěž i chronickou toxicitu. Naopak karcinom kořene jazyka je lépe léčit radioterapií, protože operační výkon by byl pro pacienta silně mutilující. Lokálně pokročilé karcinomy orofaryngu se typicky léčí alternativními frakcionačními režimy radioterapie, případně konkomitantní radiochemoterapií. Optimální je užití biologické léčby cetuximabem spolu s radioterapií.

### **Larynx - glottis**

Nádory glottické části laryngu mají oproti jiným karcinomům hlavy a krku určitá specifika. Vyvíjejí se relativně pomalu, velmi často vznikají z prekanceróz typu polypů nebo leukoplakie. Mají časnou klinickou symptomatologii (chrapot) a relativně pozdě metastazují do spádových lymfatických uzlin. Proto jsou často diagnostikovány v časných klinických stadiích. U těchto iniciačních stadií hraje dominantní roli radioterapie, která kromě výborných léčebných výsledků nabízí pacientovi i zachování hlasu a zanedbatelnou chronickou toxicitu.

Časná stadia glotických karcinomů lze léčit i chirurgicky se stejně dobrými výsledky, ale schopnost mluvení je operací trvale poškozena. Lokálně pokročilé glotické karcinomy léčíme buď operací (totální laryngektomií s blokovou disekcí krčních uzlin) a většinou i pooperační radioterapií, nebo radikální akcelerovanou radioterapií, eventuelně s přidáním konkomitantní chemoterapie či biologické léčby.

### **Larynx - supraglottis, subglottis**

Supraglottické nádory se vyskytují podstatně častěji než nádory subglotické. Obě lokality však mají společné charakteristiky, které je odlišují od nádorů glotických. Je to především agresivnější růst, časně šíření do uzlin, v případě pokročilých nádorů subglotických i invaze do mediastina a postižení mediastinálních uzlin. Léčebná strategie se podobá ostatním ORL malignitám: v časných stadiích (která ovšem nacházíme výjimečně) operace nebo alternativně radioterapie, v lokálně pokročilých stadiích operace s adjuvantní radioterapií nebo samostatná radioterapie plus minus chemoterapie či biologická léčba.

### **Hypofarynx**

Karcinomy hypofaryngu patří mezi ORL malignity s vůbec nejhorší prognózou. Vyznačují se vysokou malignitou, velmi časným lymfogenním metastazováním, častým výskytem pokročilých inoperabilních stadií a relativně vysokou rezistencí k radioterapii. Hypofarynx je po orofaryngu druhým nejčastějším místem nálezu takzvaných „nádorů bez primárního zdroje“ v orofaciální oblasti. Je-li karcinom hypofaryngu operabilní, preferuje se operace před radioterapií. Novějším, ale nikoli všeobecně uznávaným léčebným přístupem je neoadjuvantní chemoterapie s následnou operací. Pooperačně prakticky vždy následuje radioterapie nebo radiochemoterapie. Inoperabilní nádory, jichž je většina, se léčí radiochemoterapií nebo kombinací radioterapie s biologickou terapií.

### **Nasofarynx**

Karcinom nasofaryngu vybočuje z řady ORL malignit hned z několika důvodů. Histologicky se může jednat buď o klasický epidermoidní karcinom nebo o nediferencovaný karcinom, dříve zvaný lymfoepiteliom (karcinom Schminckeho-Régaudův). Tento typ se vyskytuje endemicky v jihovýchodní Asii a byla u něj prokázána virová etiologie. Virus Epstein-Barr (EBV) ve spojení s určitým genotypem nositele a stravovacími návyky (konzumace nasolených ryb) se stávají kancerogenními faktory spouštějícími nádorové

bujení. Karcinomy nazofaryngu se však vyskytují i v našich zeměpisných šířkách a je proto třeba znát léčebnou strategii i pro ně.

Biologické chování karcinomu nazofaryngu je odlišné od ostatních nádorů hlavy a krku. Liší se především vyšším sklonem ke vzdálenému metastazování, a to kromě plic i do skeletu, jater či mozku. Proto je léčbu nutno cílit i na prevenci vzdálené diseminace. Časná stadia, kdy metastatický potenciál choroby je nízký, léčíme úspěšně samostatnou radioterapií; s výhodou je možné užít kombinovanou zevní radioterapii s brachyterapií. U lokálně pokročilých stadií je standardem konkomitantní radiochemoterapie s cisplatinou. Biologická léčba se u nádorů nosohltanu nepoužívá. Po ukončení konkomitance se pokračuje adjuvantní chemoterapií v kombinaci cisplatinou/5-fluorouracil, která vede ke snížení pravděpodobnosti tvorby vzdálených metastáz. Metastatický karcinom nazofaryngu může být poměrně chemosenzitivní, proto má paliativní chemoterapie smysl. Přes relativně vysoké procento léčebných odpovědí však nelze očekávat jiný než přechodný paliativní efekt.

### **Slinné žlázy**

Nádory slinných žláz jsou samostatnou kapitolou orofaciálních malignit. Histologické typy nádorů jsou poměrně pestré a jejich biologické chování je odlišné. Maligní nádory nacházíme nejčastěji v parotidě, méně časté jsou karcinomy submandibulární žlázy, ještě vzácněji se vyskytují nádory malých slinných žláz. Histologicky můžeme ve slinných žlázách nalézt jednak epidermoidní karcinom, dále různé druhy adenokarcinomů (mucinózní, adenoidně cystický apod.) a rovněž smíšené tumory (mukoepidermoidní karcinom). Vzácně se mohou vyskytovat i nádory mezenchymové, většinou z myxoidní tkáně.

Charakteristickým rysem nádorů slinných žláz je jejich nižší radiosenzitivita. Od tohoto faktu se odvíjí léčebná strategie, která preferuje operační výkon i u pokročilých tumorů. Radioterapie není rovnocennou náhradou chirurgie, chemoterapie má marginální význam. V posledních letech pozvolna padá mýtus o naprosté radiorezistenci těchto nádorů a přibývá zpráv o pozitivním efektu radioterapie na velké inoperabilní tumory se slušnými daty o léčebné odpovědi i přežití (35). Přesto je však nutné preferovat chirurgickou léčbu, je-li technicky proveditelná a medicínsky únosná.

### **2.10 Shrnutí kapitoly**

Nádory hlavy a krku patří mezi častá maligní onemocnění. Většina onemocnění je diagnostikována v lokálně pokročilých stádiích, kdy prognóza není příliš dobrá a mortalita je vysoká. Klíčovou roli v terapii hrají lokální léčebné metody, chirurgie a radioterapie.

Vzhledem k nepříliš uspokojivým výsledkům standardní terapie je nezbytné hledat cesty k jejímu dalšímu zlepšování pomocí kombinace lokální terapie se systémovou léčbou a rovněž důslednou kontrolou kvality provedení vlastní terapie.

### **3. Projekt HARDROCK**

#### **3.1. Širší souvislosti projektu**

Klinika onkologická (do roku 2007 Radioterapeutická klinika) Fakultní nemocnice Ostrava se zabývá léčbou nádorů hlavy a krku tradičně již desítky let. V regionu je incidence této skupiny nádorů (diagnostické skupiny C00 – C14 a C32) dle dat NOR nejvyšší v republice. V roce 2006 pracoviště radikálním způsobem změnilo léčebný protokol ve své radioterapeutické části. Konkrétně se jednalo o změnu v definici cílového objemu radioterapie, frakcionačních schématech a celkové době léčby. Protože se jednalo o přechod k intenzivnějším ozařovacím režimům, u nichž bývá vyšší toxicita, zajímalo nás, jestli se tato změna promítne do léčebných výsledků. Jinými slovy, když zvyšujeme toxicitu, měli bychom zvýšit i úspěšnost, jinak by změna byla samoúčelná. Proto byl v roce 2007 zahájen projekt HARDROCK (**H**ead and **N**eck **C**ancer: **A**ssesment of **R**isk **F**actors, **S**tage **D**istribution, **R**adiotherapy **O**ptimalization, **C**auses of **R**elapse – **K**eypoints), který měl ambice na tyto otázky odpovědět.

#### **3.2. Popis projektu**

Projekt je koncipován jako retrospektivní sběr klinických dat v lokálně provozovaném databázovém systému, který splňuje požadavky na základní verzi elektronické zdravotnické dokumentace onkologického pacienta. V parametrickém a logicky uspořádaném systému je sledována diagnostická identifikace onemocnění, základní sada prognostických faktorů, postup a výsledky léčby včetně detailního sledování komplikací a rizikových událostí.

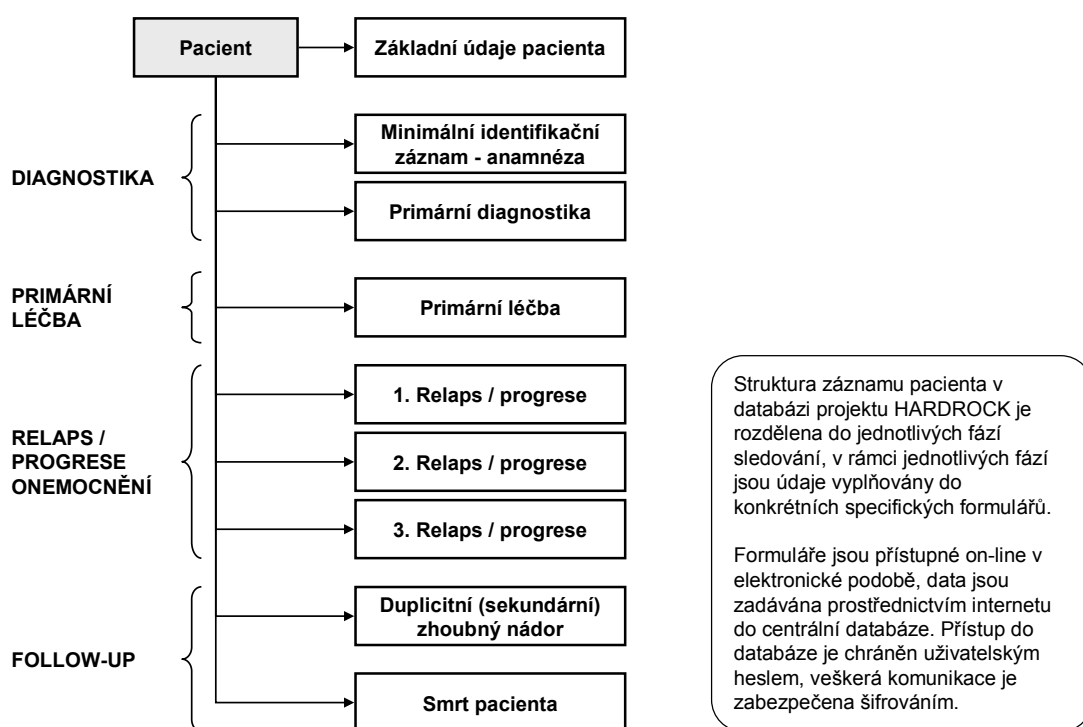
Cílovými parametry hodnocení jsou krátkodobé i dlouhodobé výsledky léčby pacientů s nádory hlavy a krku hodnocené standardními ukazateli dosažené léčebné odpovědi a přežití. Zvláštní důraz je kladen na hlavní léčebné modalitty, tedy chirurgii a radioterapii, a na komplikace, které jsou s nimi spojeny. Informační zázemí projektu je řešeno v otevřeném a on-line dostupném systému tak, aby po úvodní fázi bylo možné nabídnout spolupráci i dalším pracovištím v ČR. Výsledky projektu metodicky přispějí k exaktnímu hodnocení diagnostiky a léčby pacientů s touto chorobou a napomohou optimalizaci léčebné péče.

### 3.3. Struktura a parametry záznamu pacienta v databázi HARDROCK

Ve spolupráci s Institutem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně byla vytvořena parametrická dokumentace pacienta. Její rozvržení je znázorněno na Obr.3.1, kompletní struktura je pak v Příloze 1.

Obr. 3.1 Struktura záznamu pacienta v databázi.

#### Struktura záznamu pacienta v databázi projektu HARDROCK



Online formulář má dvě části – minimální identifikační záznam a minimální průběžný záznam. **Minimální identifikační záznam** (Obr.3.2) je jednou z komponent definující základní rámec elektronické dokumentace. Zahrnuje především vstupní identifikaci pacienta a nemoci v základní sadě parametrů, zjistitelných při vstupu pacienta do zdravotnického zařízení. Tyto záznamy lze považovat za univerzálně platné a získatelné od všech pacientů se zhoubným nádorem (ZN). Jejich účel je částečně popisně statistický a částečně provozní. Součástí těchto záznamů je rovněž popis stavu pacienta při první návštěvě zařízení. Většina parametrů zařazených do této sady se nemění v čase (identifikátory pacienta, ZN v minulosti, apod.). V modulární skladbě celé parametrické dokumentace patří tyto záznamy k povinným a stojícím nad detailními popisy léčby, výkonů, komplikací i samotných výsledků léčby.

Minimální vstupní identifikace určuje, u koho byl diagnostikován ZN a v jakém stavu dané zdravotnické zařízení péči o pacienta započalo. Záznam dále umožňuje vyhodnocení obecných a univerzálně dostupných základních rizikových faktorů a vyhodnocení vstupních anamnestických vyšetření.

Obr. 3.2 Minimální identifikační záznam

The screenshot shows the TrialDB web application in Microsoft Internet Explorer. The browser address bar displays the URL: [https://trials.cba.muni.cz/trialdb/interface\\_forms/trialdb.asp?name=starttrialdb](https://trials.cba.muni.cz/trialdb/interface_forms/trialdb.asp?name=starttrialdb). The page title is "HardRock nádory krku" and the user is logged in as "Lenka Šnajdrová".

The interface includes a search section for "Pacient/ID" with a dropdown menu showing options like "HR\_TEST", "HR-01-001-BK", etc. Below the search are buttons for "Hledej" and "Hledej další". To the right, there is a "Fáze" (Phase) section with a list of stages: "Diagnostika", "Primární léčba", "Relaps/progrese", and "Úmrtí".

Below the search and phase sections are several navigation buttons: "Otevřít nový formulář", "Zobraz vyplněné", "Zařazení v registru", "Osobní údaje", "Vyhledej pacienta", "Nový pacient", and "Změna hesla".

The main content area displays "Pacient:HR-TEST" and a table with the following data:

Event	Formulář	Datum vyplnění	Datum poslední změny	Problém	Stav	Zobraz/Edituj	Verze pro tisk
Diagnostika	Primární diagnostika	16.04.2007	15.05.2007		Nevyplnitelné	>	<a href="#">HTML</a> <a href="#">Excel</a>
Diagnostika	Minimální identifikační záznam	06.04.2007	12.04.2007		Rozpracované	>	<a href="#">HTML</a> <a href="#">Excel</a>
Primární léčba	Primární léčba	12.04.2007	18.04.2007		Rozpracované	>	<a href="#">HTML</a> <a href="#">Excel</a>
1. Relaps/progrese	Relaps onemocnění	12.04.2007				>	<a href="#">HTML</a> <a href="#">Excel</a>
1. Relaps/progrese	Progrese onemocnění	12.04.2007				>	<a href="#">HTML</a> <a href="#">Excel</a>
Úmrtí	Smrt pacienta	12.04.2007				>	<a href="#">HTML</a> <a href="#">Excel</a>
Úmrtí	Smrt pacienta	12.04.2007	12.04.2007		Rozpracované	>	<a href="#">HTML</a> <a href="#">Excel</a>

**Minimální průběžný záznam** (Obr.3.3) je nejvýznamnější komponentou v navržené modulární skladbě parametrické dokumentace. Vedle minimálního identifikačního záznamu představuje druhou část základního rámce dokumentace a tedy „jádro“, ke kterému budou ostatní záznamy vztahovány. Průběžný záznam vymezuje jednotlivé fáze léčebné péče, definuje jejich vstupní a výstupní charakteristiky a rámcový plán léčby. Jde o nepostradatelné informace, které v podobně ucelené a parametrické podobě nelze získat z žádné další části dokumentace. Vzhledem k centrální pozici v celém systému představuje průběžný záznam i významný spojovací prvek pro data z různých fází léčby. Vazba na průběžný záznam vždy určí, ve které fázi léčebné péče byl parametr hodnocen a tedy také jakou má interpretační váhu. Minimální průběžný záznam se skládá z následujících částí:

- Primární diagnostika.
- Primární léčba.
- Relaps onemocnění.
- Progrese onemocnění.
- Smrt pacienta.

Základní jednotkou záznamu je fáze zdravotní péče (FZP). Lze ji vymezit jako úsek léčby definovaný především následujícími minimálními atributy (univerzální parametrizace se týká všech ucelených FZP: primární terapie, relaps, progrese):

- Časovými charakteristikami (zahájení, konec).
- Léčebním plánem/schématem/postupem: ideálně prospektivně nastaveným dle standardu.
- Údaji o dodržení plánu (postupu) léčby a vymezením závažných příčin nedodržení.
- Údaji o případné redukci dávek protinádorové léčby nebo o časovém rozložení dávek.
- Hodnocením výsledku: standardní léčebná odpověď nebo jiný ukazatel léčebné odpovědi.

Obr. 3.3 Minimální průběžný záznam

The screenshot shows a web browser window with the URL <https://trials.cba.muni.cz>. The page title is "Primární diagnostika" and it includes a version and modification date: "Version 1, Modified-04.04.2007, Generated-04.10.2007".

**Patient Information:**

ID Pacienta: HR-TEST	Iniciály:	Pohlaví: M	Věk: 5	Rasa: běloch	Fáze: Diagnostika
Lékař: Petr Brabec	Studie: HardRock	Datum vyplnění: 10.4.2007	Datum poslední změny: 12.4.2007		

**Navigation and Status:**

- Významné datумы
- Primární diagnostika
- M: výčet postižených orgánů dle TNM
- Stav pacienta před zahájením léčby
- Histopatologická klasifikace
- pM: výčet postižených orgánů dle TNM

**Významné datумы (Significant Dates):**

- Datum konečného stanovení diagnózy ZN: 5.5.2000
- Datum stanovení histopatologické klasifikace: 31.5.2000

**Primární diagnostika (Primary Diagnosis):**

- Dg slovně: [Text input field]
- Kód diagnózy: C06 - Zhoubný novotvar jiných a neurčených částí úst
- Topografie: C318 - Přesah.léze vedlejších dutin nosních
- Histologie: [Dropdown menu]
- Morfologie: [Dropdown menu]
- Grade: [Dropdown menu]
- cT: T2
- T: laterality: [Dropdown menu]
- cN: N1
- cM: M1

**Footer:**

Rozpracované | Odeslat | Předchozí | Další | Zavřít | Smazat | Tisk | Excel | Nápověda | Přihlášený uživatel: Lenka Šnajdrová

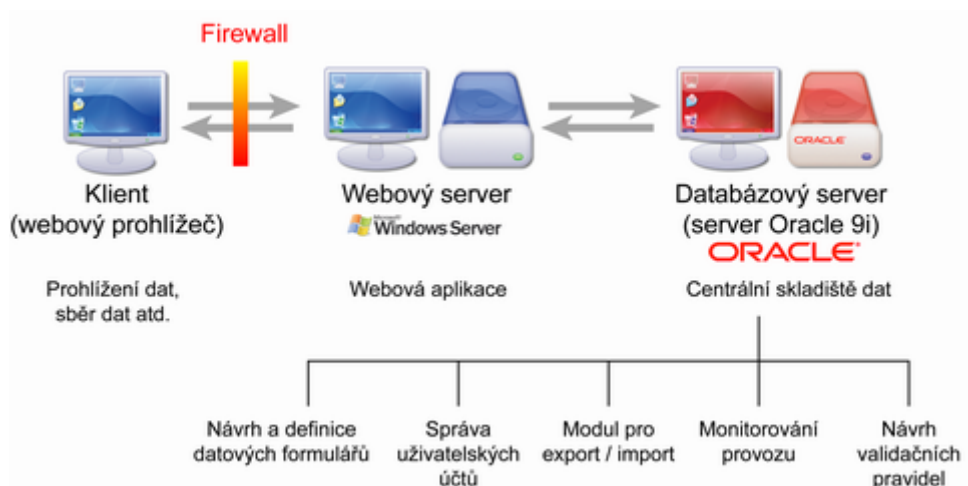
Přestože předkládaná práce není z oboru informačních technologií, ale medicíny, je nezbytné se zmínit i o softwarové podpoře sběru dat, zejména s ohledem na velmi citlivou problematiku ochrany osobních údajů. Uvážíme-li že v databázi je celkem 774 velmi podrobných patientských záznamů (viz Příloha 1), které jsou sdíleny přes web mezi Fakultní nemocnicí Ostrava a Institutem biostatistiky a analýz (IBA) MU Brno, je třeba věnovat těmto citlivým datům maximální pozornost.

Databázový systém byl původně založen na modifikované verzi systému TrialDB (36-38). Systém je navržen jako robustní základna pro sběr dat z velkého množství klinických studií či provozování velkého množství klinických registrů. Jedná se o on-line aplikaci přístupnou uživatelům pomocí internetového prohlížeče. IBA poskytuje také softwarové zázemí projektu díky originálnímu analytickému nástroji, tzv. COBRA (Comprehensive Data Browser). COBRA dokáže komunikovat s databází projektu a poskytuje standardní statistický reporting nebo analytické výstupy specifické pro jednotlivé uživatele - vše ve formě finálních tabulek a grafů. COBRA funguje jak v lokálně instalované, tak i v internetové verzi. Hlavními součástmi systému jsou nástroje pro:

- uživatelsky příjemnou definici a tvorbu formulářů využívaných pro sběr dat,
- administraci uživatelských účtů a přístupových práv,
- export a import dat,
- tvorbu validačních pravidel a reportů,
- monitorování systému.

Mezi hlavní výhody tohoto systému patří centralizovaná správa, jednotný vzhled formulářů pro sběr dat ve všech registrech a snadný vývoj nových, rozšiřujících funkcí.

Obr.3.4 Schéma IT základny projektu HARDROCK





## **Základní vlastnosti systému**

- Systém je uživatelsky snadno pochopitelný, veškeré zadávání probíhá přes webové formuláře, které jsou obdobou papírových CRF.
- Údaje do registru lze zadávat z jakéhokoli počítače připojeného na internet a vybaveného prohlížečem MS Internet Explorer 5.5 nebo vyšším (musí podporovat chráněnou komunikaci se 128bitovým šifrováním).
- K používání on-line registru není nutné instalovat na počítač žádný další software.
- K registru mají přístup pouze pověřené osoby na základě svého přihlašovacího jména (login) a hesla.
- Údaje v registru jsou anonymizované, tzn. pacienti jsou vedeni pod kódy (ID), které neumožňují jejich osobní identifikaci. Tak jsou splněna platná pravidla o ochraně osobních údajů.
- Veškeré přenosy dat jsou šifrované. To zabraňuje jejich případnému zneužití během přenosu.
- Všechna zadávaná data jsou shromažďována na centrálním počítači – serveru, kde jsou bezpečně uložena v databázi spravované v systému ORACLE 9i.
- Data lze oprávněným uživatelům vyexportovat jako lokální databázi pro další zpracování.
- Vyplněné formuláře si uživatel může vytisknout nebo uložit do počítače ve formátu MS Excel.

## **Využívané technologie**

Tenký klient – internetový prohlížeč:

- Internet Explorer 5.5 nebo vyšší
- Sběr dat, jejich prohlížení, editace, atd.
- Analytické funkce
- Klientské skripty usnadňující zadávání dat

Web server (aplikační server):

- Microsoft Windows 2003 Server
- Microsoft IIS
- Webovská aplikace
- Skripty na straně serveru
- Jazyk ASP

Databázový server

- SUSE Linux Enterprise Server

- Databáze Oracle
- Centrální úložiště dat
- Definice a design formulářů pro sběr dat
- Definice a administrace uživatelských účtů a práv
- Validáční pravidla

### **Zabezpečení dat**

Bezpečnost dat v registru patří mezi klíčové oblasti, které je třeba věnovat zvýšenou pozornost. Uživatelům systému je povolen přístup samozřejmě pouze po zadání platného uživatelského jména a hesla. Mezi klíčové funkce při správě uživatelských účtů pak patří systém uživatelských práv. Uživatelům je možné přiřadit různé úrovně oprávnění tak, aby měli přístup pouze k určitým funkcím či části systému. Systém také provádí automatické odhlášení uživatele po určité době jeho nečinnosti. Tato funkce se snaží zamezit např. zneužití nehlídaného počítače, pokud se uživatel systému zapomene odhlásit. Pro přenos dat mezi uživatelem a centrální databází je použit zabezpečený šifrovaný protokol tak, aby bylo zamezeno možnosti odposlechnout komunikaci mezi klientem a serverem (tedy např. odposlechnout přihlašovací údaje uživatele). Veškerá komunikace mezi klientem a serverem proto probíhá pomocí zabezpečeného protokolu HTTPS, který využívá šifrování pomocí SSL (Secure Socket Layer). Další bezpečnostní opatření, která slouží k maximálně ochraně dat, jsou přijata na straně provozovatele systému a týkají se zabezpečení sítě provozovatele a samotného serveru. Mezi tato opatření patří např. firewally oddělující databázový i aplikační server od internetu, pravidelné monitorování systému, sledování změn v konfiguraci, fyzické zabezpečení serverovny a další. Samozřejmostí jsou také opatření, která brání případnému zničení nebo poškození dat v případě neočekávaných událostí, které přímo nesouvisí s informačními technologiemi. Do této kategorie můžeme zařadit např. protipožární systém, klimatizaci v serverovně a další. Konfigurace systému i data v něm uložená jsou samozřejmě pravidelně zálohovány, takže v případě havárie systému může být neprodleně obnovena funkčnost systému včetně dat.

### **3.4. Popis souboru pacientů**

K datu hodnocení projektu (9/2010) bylo do registru provedeno celkem 774 patientských záznamů. Pacienti byli považováni za hodnotitelné, pokud měli zhoubný nádor v diagnostické kategorii C00-C14 nebo C32 a zahájili specifickou protinádorovou léčbu v roce 2004 a dále. Do registru byli vkládáni VŠICHNI pacienti, nedocházelo k žádné selekci,

aby výsledky reflektovaly reálnou léčebnou praxi („patterns of practice“) a nepopisovaly předem vybranou skupinu, což v sobě vždy skrývá riziko bias.

Nábor pacientů byl relativně homogenní, bez zásadnějších výkyvů (Obr.3.5), v každém roce bylo diagnostikováno a léčeno přes 100 pacientů (rozmezí 125 – 167). 94,2 procent pacientů pochází z Moravskoslezského kraje, tudíž je možné říci, že data jsou velmi silně regionální. Vyhodnocení regionálních dat sice nebylo primárním cílem projektu, nicméně mohou posloužit pro případné budoucí epidemiologická srovnání napříč republikou nebo porovnání s blízkým přeshraničním polským Slezskem. Základní charakteristiky souboru pacientů jsou poměrně typické a nijak se nevyvíkají obvyklým epidemiologicko-demografickým datům v České republice (20). Mezi pacienty převažují muži, jichž je přes 80 procent. Ženy jsou v době diagnózy typicky o něco starší než muži (medián věku 62 versus 58 let,  $p=0,001$ , Mann-Whitney U test). Zajímavé je, že v období 2004-5 byl podíl žen 14%, po roce 2006 pak 21% ( $p=0,05$ , Fisher exact test). S rostoucím podílem žen roste statisticky významně i jejich věk (55 versus 62 let,  $p=0,04$ , Mann-Whitney U Test), zatímco u mužů tento trend nepozorujeme. Více na Obr. 3.6 – 3.8.

Distribuce podle diagnóz se dá označit za klasickou (Obr.3.9). Dominují tři velké skupiny diagnóz, které se třídí podle sousedících lokalit: ret a dutina ústní (C00, C02-C06), hltan – orofarynx a hypofarynx (C01, C09-C10, C12-C14) a larynx (C32). Menší podíl mají nádory slinných žláz, nasofaryngu, dutiny nosní a paranazálních dutin. Data se prakticky shodují s republikovými údaji, bez zřetelných specifík. Pokud rozdělíme tuto distribuci podle sledovaného období, konstatujeme, že nádory hltanu - orofarynx, hypofarynx - jsou v obou obdobích zastoupeny nejvíce (35% a 33%). Následují nádory rtu a dutiny ústní (34% a 29%) a nádory hrtanu (19% a 26%). Zastoupení skupin diagnóz se dle časových období statisticky významně neliší (Mann-Whitney U test  $p=0,085$ ).

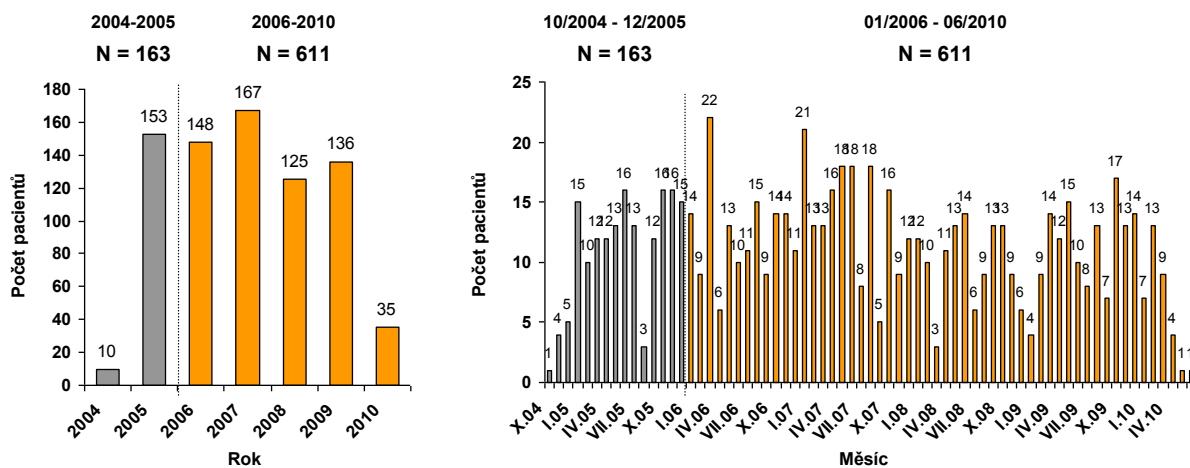
Obr. 3.5 Časový průběh nábory pacientů

## Celkový obsah databáze projektu HARDROCK

Celkový počet nově diagnostikovaných pacientů za období  
10/2004 - 06/2010:

**N = 774**

Pacienti dle data stanovení diagnózy:



V databázi je zaznamenáno celkem 774 nově diagnostikovaných pacientů z období 10/2004 – 06/2010 (u 4 pacientů nejsou úplné základní údaje a nejsou do analýz zahrnuti). Ročně je diagnostikováno 125 až 167 pacientů, měsíčně 1 až 22 pacientů. V roce 2006 došlo ke změně organizace pracoviště, z období 10/2004-12/2005 je zaznamenáno 163 pacientů, z období 01/2006-06/2010 pak 611 pacientů.



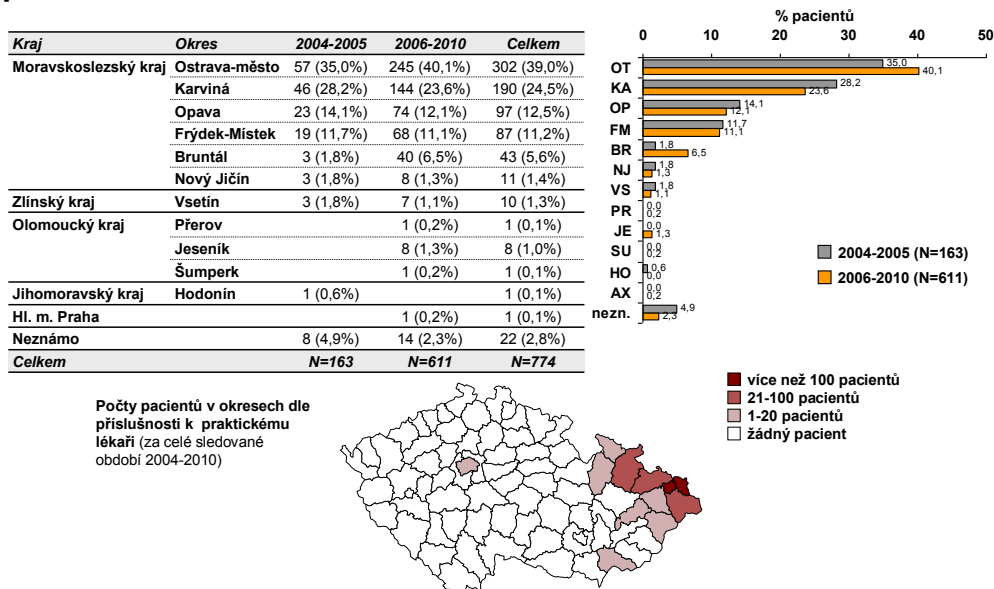
PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



Obr. 3.6 Spádovost pacientů zařazených do databáze.

### Pacienti projektu HARDROCK – kraj a okres dle příslušnosti k praktickému lékaři



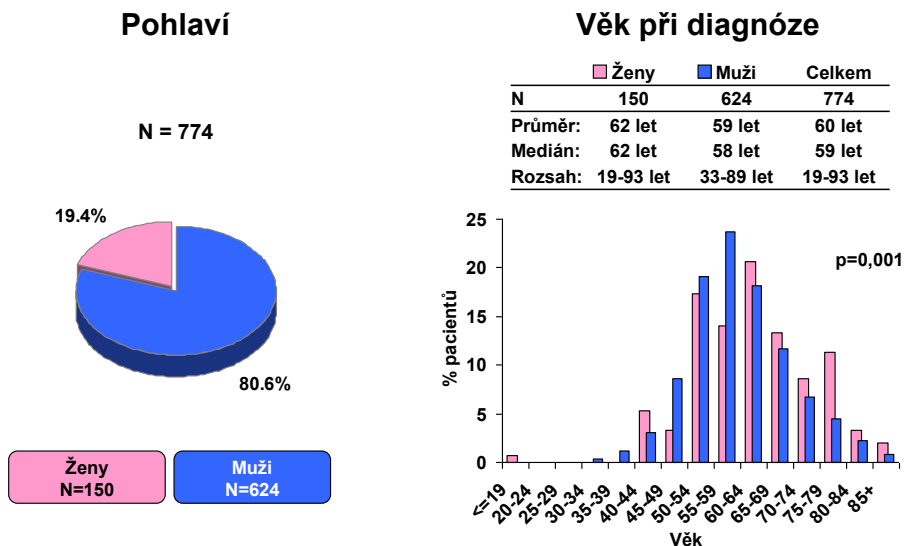
PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



Obr. 3.7 Zastoupení pacientů podle věku a pohlaví

### Celkový obsah databáze projektu HARDROCK – věk a pohlaví pacientů



Mezi pacienty je výrazně vyšší zastoupení mužů (80,6%) než žen (19,4%). Střední věk mužů při diagnóze je 58 let, žen 62 let a tento rozdíl je statisticky významný (Mann-Whitney U Test,  $p=0,001$ ).

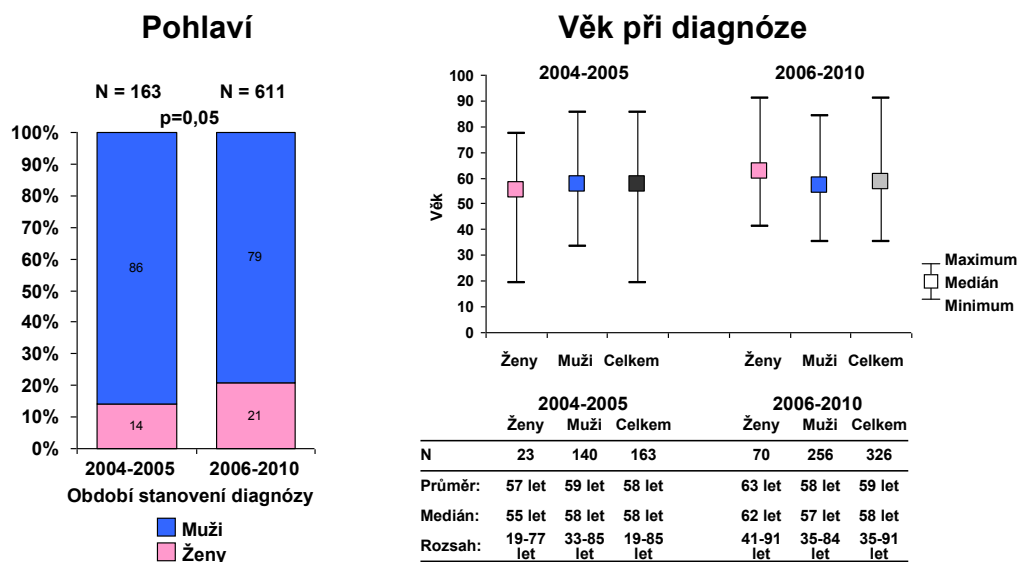
PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



Obr. 3.8 Rozdíly v procentuálním zastoupení žen a mužů v obdobích do roku a po roce 2006.

## Pacienti projektu HARDROCK dle období stanovení diagnózy – pohlaví a věk



Zastoupení žen mezi pacienty diagnostikovanými v období 2004-2005 je 14%, v období 2006-2010 pak 21%. Tento rozdíl je statisticky hraničně významný (Fisher exact test,  $p=0,05$ ). Věk při diagnóze u mužů a u všech pacientů celkem je srovnatelný v obou obdobích, věk žen je v období 2004-2005 je statisticky významně nižší ve srovnání s obdobím 2006-2010 (55 a 62 let, Mann-Whitney U Test,  $p=0,04$ ).



PROJEKT HARDROCK

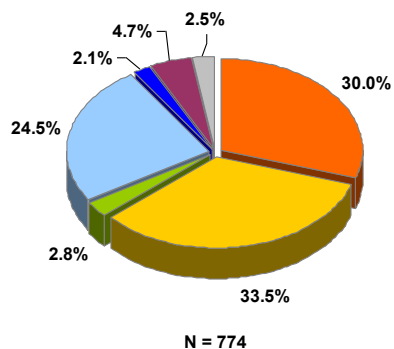
Báze: všichni pacienti (N = 774)



Obr. 3.9 Distribuce diagnóz v registru

## Celkový obsah databáze projektu HARDROCK – skupiny diagnóz

Skupiny diagnóz dle TNM klasifikace



	N	%
Ret, dutina ústní (C00, C02-C06)	232	30,0%
Hltan - orofarynx, hypofarynx (C01, C09-C10, C12-C14)	259	33,5%
Nosohltn - nazofarynx (C11)	22	2,8%
Hrtan (C32)	190	24,5%
Dutina nosní a dutiny paranazální (C30-C31)	16	2,1%
Slinné žlázy (C07-C08)	36	4,7%
Sekundární a neurčený ZN (C77)	19	2,5%
	774	100,0%

Nádory hltanu - orofarynx, hypofarynx představují 33,5% nádorů hlavy a krku, nádory rtu a dutiny ústní 30% a nádory hrtanu 24,5%. Nosohltn, nosní a paranazální dutiny, slinné žlázy a sekundární a neurčené nádory představují minoritní skupiny diagnóz se zastoupením 2-5%. Toto členění dle TNM klasifikace bude používáno ve většině dalších analýz.



PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



### 3.5 Diagnostika a rizikové faktory

Diagnostické procedury u nádorů hlavy a krku jsou popsány v kapitole 2.3. Aby mohla být stanovena správná léčebná strategie, je třeba jednak stanovit rozsah nádoru a jednak posoudit stav pacienta a tedy jeho schopnost tolerovat případnou kurativní léčbu, která je u nádorů ORL oblasti poměrně agresivní a toxická. Diagnostika začíná anamnézou a fyzikálním vyšetřením pacienta, obligátní je samozřejmě ORL vyšetření. Další diagnostický postup se řídí stavem pacienta: u paliativní strategie (Karnofsky pod 70% (39)) se již nepokračuje v podrobném stagingu, zatímco u pacientů s potenciálně kurativní léčbou je standardem CT krku a RTG plic; pacienti s nádory nasofaryngu ve stádiích 3 a 4 mají navíc provedenou i scintigrafii skeletu a sonografii jater. Samozřejmostí je histologická verifikace nálezu.

V našem souboru nebyly diagnostické údaje žádným překvapením a dokonale vystihovaly typické charakteristiky této skupiny diagnóz.

#### 3.5.1 TNM klasifikace a zařazení do stádií

Nejvíce nádorů hlavy a krku je diagnostikováno v rozsahu T4 dle TNM klasifikace (40) (43%), ve stádiu T1 nebo T2 je diagnostikováno 33% nádorů, ve stádiu T3 21%. Podíl T4 dosahuje u některých diagnóz až přes 60% (ZN dásně, ústní spodiny, paranazálních dutin, orofaryngu a hypofaryngu), naopak převažující podíl T1+T2 je zaznamenán pouze u nádorů rtu. U 33% nádorů hlavy a krku nejsou zaznamenány lokální metastázy do mízních uzlin (N0). U některých diagnóz je podíl N0 až 50 i více procent (tumory hrtanu, nosních a paranazálních dutin, slinných žláz). Nejnižší podíl N0 je u sekundárního a neurčeného maligního nádoru (5%) a nádoru pyriformního sinu (8%). Vzdálené metastázy jsou zjištěny pouze u 5% pacientů. Vyšší podíl vzdálených metastáz je pozorován pouze u nádorů slinných žláz (29%) a pyriformního sinu (17%). Lokalizace vzdálených metastáz je typická: pokud jsou pacienti generalizovaní, pak ve 47% případů jsou místem metastatického rozsevu plíce, následuje s 13% skelet (preferenčně ze zhoubných nádorů slinných žláz).

Pro zajímavost jsme posuzovali i lateralitu nálezů, tam kde má tento parametr smysl. Z pohledu lateralit je výskyt pravostranných a levostranných nádorů hlavy a krku srovnatelný (38% a 36%), u 25% nádorů se lateralita neurčuje. Tento parametr pak již v dalších analýzách nepoužíváme, přestože se objevují sporadické, snad i trochu kuriózní publikace na toto téma (41). V citované publikaci turečtí autoři zjistili vyšší výskyt pravostranných nádorů u praváků a levostranných u leváků a dále pak vyšší incidenci leváků mezi pacienty s epidermoidními

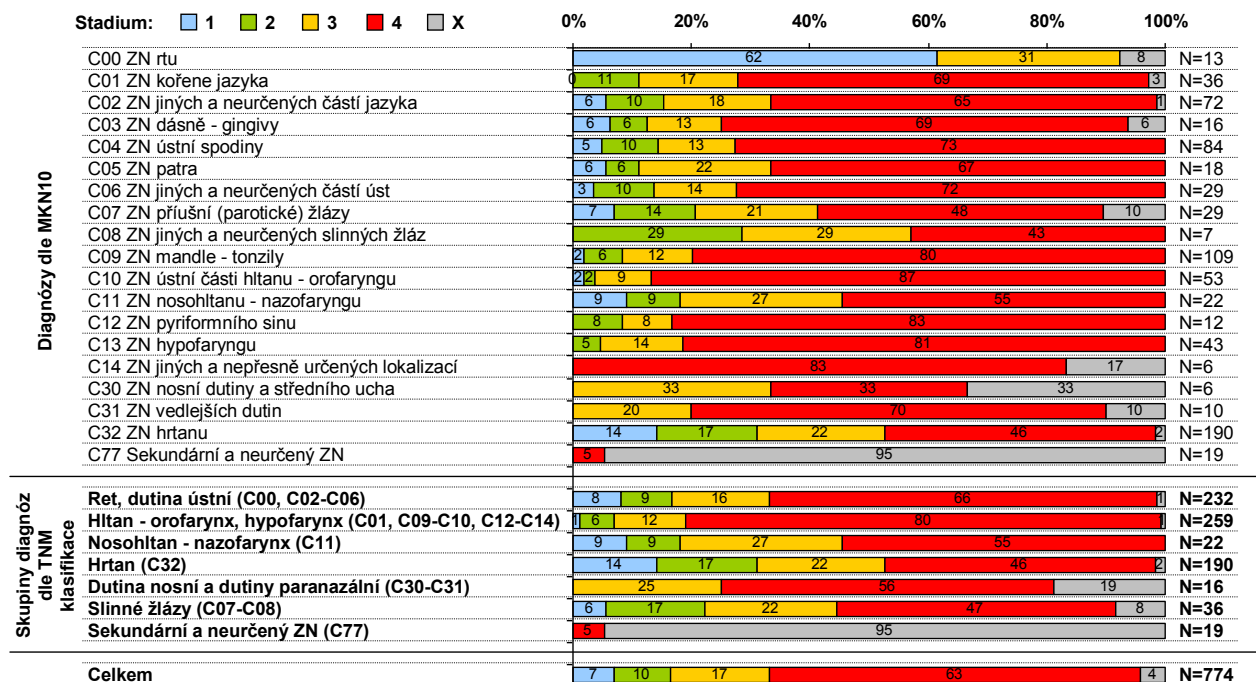
karcinomy hlavy a krku oproti běžné populaci. Závěry této publikace nemůžeme potvrdit ani vyvrátit, neboť jsme podobný průzkum neprováděli.

Z kombinace TNM parametrů je určeno klinické stádium. Skoro dvě třetiny pacientů jsou diagnostikovány ve stádiu 4, nejpříznivější stadia 1 a 2 tvoří pouze 17% všech pacientů (Obr.3.10). Z toho jasně vyplývá, a uvidíme to ostatně i dále na léčebných výsledcích, že časná diagnostika by vedla ke dramatickému snížení mortality na nádory hlavy a krku. Bohužel symptomatologie těchto malignit je často pozdní a nezdědka je prvním projevem rovnou uzlinová metastáza nad 3 cm, která již sama o sobě řadí onemocnění do nejpokročilého stádia 4.

Detailnější pohled na distribuci klinických stádií prozradil, že mezi muži a ženami není v tomto parametru signifikantní rozdíl. Rovněž pacienti léčení ve srovnávaných obdobích 2004-5 a 2006-10 vykazují srovnatelný poměr zastoupení klinických stádií. Pro hodnocení léčebných výsledků a jejich srovnávání je to jeden z klíčových údajů.

Obr. 3.10 Stádium onemocnění

## Diagnostika nádorů hlavy a krku – stádium onemocnění



V pokročilém stadiu 4 je diagnostikována většina nádorů hlavy a krku (63%). Podíl prognosticky výrazně příznivějších stadií 1 a 2 je jen 17%, lokálně pokročilých nádorů ve stadiu 3 je diagnostikováno také 17%. Výjimku tvoří nádory rtu, kde je podíl stadia 1 62%.



### 3.5.2 Histologické typy nádorů

Drtivou většinu nádorů tvoří epidermoidní karcinom (91%), minoritně jsou zastoupeny další typy jako je adenokarcinom nebo nediferencovaný karcinom nasofaryngeálního typu dříve nazývaný lymfoepiteliom (Obr.3.11). Většina nádorů hlavy a krku (72%) je dobře nebo středně diferencovaných (G1+G2), špatně nebo nediferencované nádory (G3+G4) tvoří 18%. U některých diagnóz jako nosohltan a slinné žlázy jsou stupně G3+G4 zastoupeny výrazněji (30-64%). Zajímavé je, že grading nádorů hlavy a krku celkem se v obdobích 2004-2005 a 2006-2010 statisticky významně liší (Mann-Whitney U test  $p=0,008$ ) a sice tak, že v prvním sledovaném období jsme měli pacienty s lépe diferencovanými nádory než v období následujícím (Obr.3.12). Hypotéza o tom, že příčinou je jiná distribuce postižených anatomických lokalit v souboru (např. více nádorů laryngu či orofaryngu, kde se častěji vyskytuje nižší grade nádoru) je vyvrácena již zmíněnou analýzou v kapitole 3.4., kde rozdíl v postižení různých anatomických lokalit nebyl statisticky signifikantní. Domníváme se, že jde o epidemiologický trend, který si zaslouží další samostatný výzkum.

Obr. 3.11 Histologické typy nádorů

### Diagnostika nádorů hlavy a krku – histologický typ nádoru

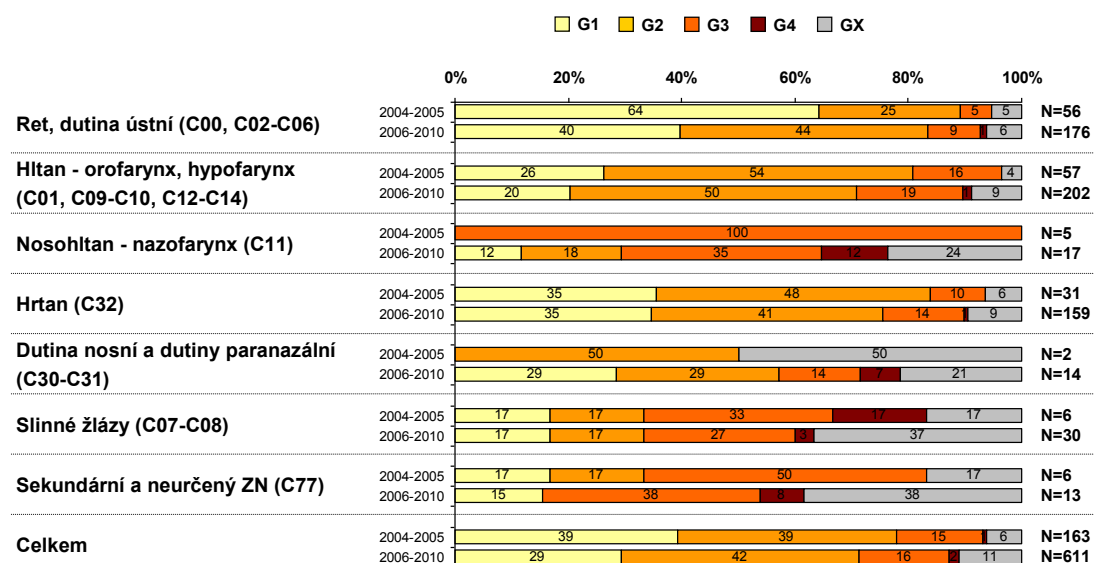
	Epiderm oidní	Nediferen covaný	Lymfo epiteliom	Adeno karcinom	Jiný	Neznámo		
Diagnózy dle MKN10	C00 ZN rtu	12 (92,3%)		1 (7,7%)			N=13	
	C01 ZN kořene jazyka	34 (94,4%)		1 (2,8%)	1 (2,8%)		N=36	
	C02 ZN jiných a neurčených částí jazyka	70 (97,2%)		1 (1,4%)		1 (1,4%)	N=72	
	C03 ZN dásně - gingivy	16 (100,0%)					N=16	
	C04 ZN ústní spodiny	83 (98,8%)				1 (1,2%)	N=84	
	C05 ZN patra	15 (83,3%)			3 (16,7%)		N=18	
	C06 ZN jiných a neurčených částí úst	27 (93,1%)			1 (3,4%)	1 (3,4%)	N=29	
	C07 ZN příušní (parotické) žlázy	7 (24,1%)	1 (3,4%)		12 (41,4%)	9 (31,0%)	N=29	
	C08 ZN jiných a neurčených slinných žláz	2 (28,6%)	1 (14,3%)		1 (14,3%)	3 (42,9%)	N=7	
	C09 ZN mandle - tonzily	106 (97,2%)		3 (2,8%)			N=109	
	C10 ZN ústní části hltanu - orofaryngu	51 (96,2%)	1 (1,9%)	1 (1,9%)			N=53	
	C11 ZN nosohltanu - nazofaryngu	14 (63,6%)	2 (9,1%)	4 (18,2%)		2 (9,1%)	N=22	
	C12 ZN pyramidálního sinu	12 (100,0%)					N=12	
	C13 ZN hypofaryngu	41 (95,3%)				2 (4,7%)	N=43	
	C14 ZN jiných a nepřesně určených lokalizací	5 (83,3%)				1 (16,7%)	N=6	
	C30 ZN nosní dutiny a středního ucha	4 (66,7%)				1 (16,7%)	N=6	
	C31 ZN vedlejších dutin	4 (40,0%)			3 (30,0%)	3 (30,0%)	N=10	
C32 ZN hrtanu	184 (96,8%)		1 (0,5%)	2 (1,1%)	3 (1,6%)	N=190		
C77 Sekundární a neurčený ZN	18 (94,7%)			1 (5,3%)		N=19		
Skupiny diagnóz dle TNM klasifikace	Ret, dutina ústní (C00, C02-C06)	223 (96,1%)		1 (0,4%)	5 (2,2%)	3 (1,3%)	N=232	
	Hltan - orofarynx, hypofarynx (C01, C09-C10, C12-C14)	249 (96,1%)	1 (0,4%)	5 (1,9%)	1 (0,4%)	3 (1,2%)	N=259	
	Nosohltan - nazofarynx (C11)	14 (63,6%)	2 (9,1%)	4 (18,2%)		2 (9,1%)	N=22	
	Hrtan (C32)	184 (96,8%)		1 (0,5%)	2 (1,1%)	3 (1,6%)	N=190	
	Dutina nosní a dutiny paranazální (C30-C31)	8 (50,0%)			3 (18,8%)	4 (25,0%)	1 (6,2%)	N=16
	Slinné žlázy (C07-C08)	9 (25,0%)	2 (5,6%)		13 (36,1%)	12 (33,3%)	N=36	
	Sekundární a neurčený ZN (C77)	18 (94,7%)			1 (5,3%)		N=19	
<b>Celkem</b>	<b>705 (91,1%)</b>	<b>5 (0,6%)</b>	<b>11 (1,4%)</b>	<b>25 (3,2%)</b>	<b>27 (3,5%)</b>	<b>1 (0,1%)</b>	<b>N=774</b>	

Většina nádorů hlavy a krku (91%) je epidermoidního typu, ostatní typy nádorů jsou zastoupeny minoritně. U některých diagnóz jsou výrazněji zastoupeny adenokarcinomy (nádory slinných žláz) případně lymfoepiteliomy (ZN nosohltanu).



Obr. 3.12 Patologický grading nádorů a jeho vývoj v čase

## Diagnostika nádorů hlavy a krku – stupeň diference (grade)



Grading nádorů hlavy a krku celkem se v obdobích 2004-2005 a 2006-2010 statisticky významně liší (Mann-Whitney U test  $p=0,008$ ).



PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



### 3.5.3 Anamnestická data a celkový stav souboru pacientů

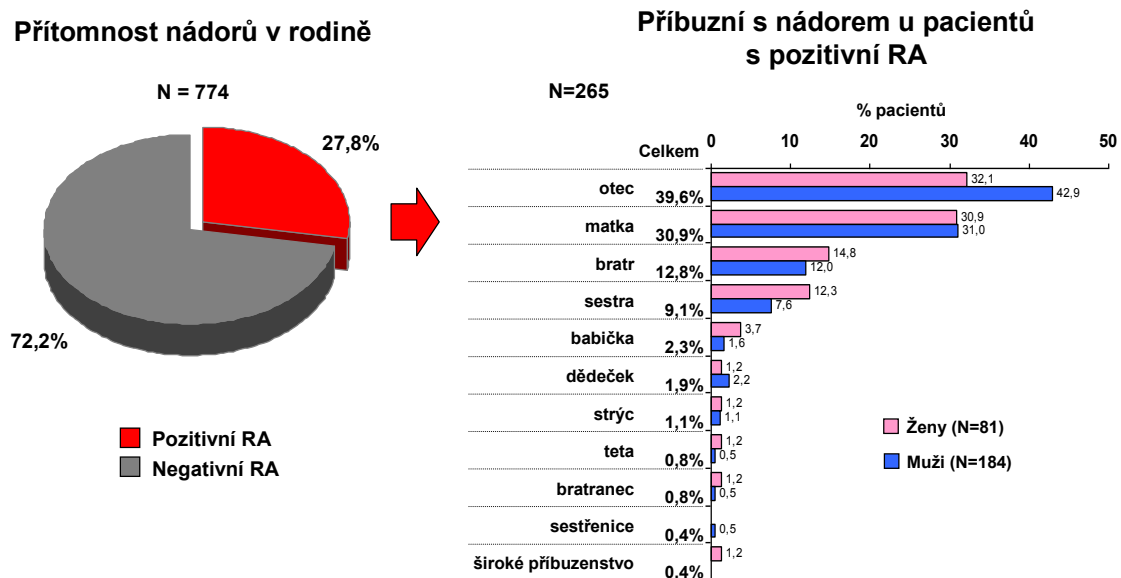
Projekt HARDROCK podrobně sbírá a hodnotí veškerá anamnestická data, která by mohla mít souvislost s léčebnou strategií pacientů, léčebnou odpovědí, tolerancí terapie, prognózou, anebo jsou prostě jenom zajímavá epidemiologicky. Typický pacient s nádorem ORL oblasti by měl být kuřák, konzument alkoholu, tyto pacienti jsou častěji svobodní, žijí sami (42-44). Naopak dědičná zátěž je jako rizikový faktor relativně zanedbatelná (45). Jak se s touto typologií pacientů shoduje náš soubor?

Mezi pacienty s nádorem hlavy a krku je 28% s pozitivní rodinnou anamnézou zhoubných nádorů. Zastoupení pozitivních rodinných anamnéz je stejné v obou sledovaných obdobích, tj. 2004-5 a 2006-10. U žen s nádorem hlavy a krku je zastoupení pozitivních rodinných anamnéz významně vyšší než u mužů (41% vs. 25%). Tento rozdíl se vzpírá racionálnímu vysvětlení. Podíváme-li se na podrobné údaje o rodinné anamnéze (Obr.3.13), je zřejmé, že ženy si pravděpodobně lépe pamatují výskyt malignit v rodině, jiný důvod nám nepřipadá možný.

Pozitivní rodinná anamnéza u více než čtvrtiny pacientů na první pohled implikuje genetické faktory u této skupiny onemocnění. Musíme si ale uvědomit, že při incidenci 295 nových případů na 100.000 obyvatel ČR ročně (46) se pozitivní onkologická rodinná anamnéza z logiky věci musí vyskytovat u všech zhoubných nádorů.

Obr. 3.13 Rodinná anamnéza

## Diagnostika nádorů hlavy a krku – rodinná anamnéza zhoubných nádorů



Nejčastěji postiženým příbuzným u pacientů s nádorem hlavy a krku s pozitivní rodinnou anamnézou je otec (40%), dále matka (31%), bratr (13%) a sestra (9%).



PROJEKT HARDROCK

Báze: 1. všichni pacienti (N = 774); 2. pacienti se nádorem v rodině (N=265)



V osobní anamnéze nacházíme nějaký typ komorbidity u většiny pacientů. Kolem poloviny pacientů má onemocnění kardiovaskulární soustavy, nejčastěji arteriální hypertenzi nebo ischemickou chorobu srdeční. Přes 18 procent mužů má nemoc dýchací soustavy oproti pouhým 7% žen. Naopak ženy mají častěji v osobní anamnéze zhoubný nádor než muži (7% a 4%).

Většina pacientů s nádorem hlavy a krku je aktivními nebo bývalými kuřáky (celkem 85%). Zastoupení aktivních nebo bývalých kuřáků se neliší mezi obdobími stanovení diagnózy, nicméně podíl aktivních kuřáků je v období 2006-2010 nižší (64 vs 67 %). U méně četných diagnóz (nádory nosohltanu, nosních a paranasálních dutin a slinných žláz) je podíl kuřáků výrazně nižší (33-56%). U žen je oproti mužům menší zastoupení aktivních nebo

bývalých kuřáků (66 vs. 89 %) a tento rozdíl je statisticky vysoce významný (chi-kvadrát test,  $p < 0,001$ ).

Konzumace alkoholu je v projektu HARDROCK sledována s ohledem na současný stav (nyní, dříve, nikdy), v případě konzumace alkoholu nyní nebo dříve je dále sledována míra konzumace. Vzhledem ke zjištěným počtům v jednotlivých skupinách byly pro další analýzy obě členění sloučeny do jedné kategorizace (skupiny aktuálních konzumentů /N=667, 86,2%/ a bývalých konzumentů /N=28, 3,6%/ byly sloučeny). Mezi pacienty s nádorem hlavy a krku je 37% pravidelných nebo závislých konzumentů alkoholu. Zastoupení pravidelných nebo závislých konzumentů je významně vyšší u pacientů diagnostikovaných v letech 2004-2005 ve srovnání s pacienty z let 2006-2010 (52% vs. 33%). Vzhledem k disproporčnímu výskytu pacientů závislých na alkoholu jsme vyhodnotili přežití skupiny „bez závislosti“ zvlášť, abychom zabránili možnému negativnímu vlivu tohoto faktoru na léčebné výsledky. Mohlo by se totiž stát, že kvůli vysokému výskytu alkoholiků v letech 2004-5 budou léčebné výsledky falešně horší a my to budeme přičítat nižší účinnosti terapie a ne alkoholismu (blíže viz Výsledky). U mužů je zastoupení pravidelných nebo závislých konzumentů taktéž významně vyšší než u žen (42% vs. 15%). U hlavních diagnostických skupin nádorů hlavy a krku je zastoupení závislých a pravidelných konzumentů alkoholu 32-45 %. U méně četných diagnóz (nádory nosohltanu, nosních a paranazálních dutin a slinných žláz) je podíl závislých a pravidelných konzumentů nižší (6-14%).

Rodinný stav pacientů s nádory hlavy a krku se dle literárních údajů liší od pacientů s jinými typy maligních nádorů (47-49). Pacienti jsou mnohem častěji svobodní či rozvedení; prognostický význam tohoto faktu se však prokázat nepodařilo, na rozdíl např. od karcinomu měchýře, kde jedna poměrně kuriózní publikace dokazuje, že ženatí pacienti po cystektomii mají lepší prognózu než svobodní (50). V našem souboru bylo ženatých či vdaných 55% pacientů, rozvedených, svobodných nebo ovdovělých pak zbývajících 45%. Zastoupení těchto skupin se neliší mezi obdobími stanovení diagnózy. U žen je oproti mužům vyšší zastoupení ovdovělých (32 vs. 6 %), nižší podíl svobodných (1 vs. 12 %) a nižší podíl sezdaných (47 vs. 57 %). Celkový rozdíl v zastoupení skupin mezi muži a ženami je statisticky vysoce významný (chi-kvadrát test,  $p < 0,001$ ).

Celkový stav pacienta byl v projektu skórován podle Karnofského na stupnici 0-100 (39). 35 % pacientů s nádorem hlavy a krku mělo před zahájením léčby Karnofského index (KI) 90 a více % (tedy samostatně aktivní), ve stavu vyžadujícím cizí pomoc (KI 60 – 50 %) bylo 8 % pacientů. Mezi jednotlivými diagnostickými skupinami je v zastoupení KI kategorií statisticky významný rozdíl – v lepším stavu jsou pacienti s nádory nasofaryngu a

laryngu oproti pacientům s tumory dutiny ústní, oro- a hypofaryngu. 26 % pacientů s nádory hlavy a krku má před zahájením léčby váhový úbytek 10 či více procent. Rozdíly v zastoupení pacientů s váhovým úbytkem mezi skupinami diagnóz jsou statisticky významné: až třetina pacientů s nádory dutiny ústní a orofaryngu má váhový úbytek zatímco u nádorů laryngu je to 20% a u nasofaryngu dokonce pouhých 9%.

Mezi ženami a muži s nádorem hlavy a krku není statisticky významný rozdíl v zastoupení kategorií Karnofski indexu, u žen je nepatrně vyšší podíl pacientek s hodnotami 90 a více % KI ve srovnání s muži (41% vs. 34%). V zastoupení pacientů s váhovým úbytkem deset a více procent také není mezi muži a ženami významný rozdíl. Střední hodnota body mass indexu (BMI) pacientů s nádory hlavy a krku je 23,4 kg/m<sup>2</sup>. Mezi jednotlivými skupinami diagnóz je statisticky významný rozdíl (Kruskal-Wallis ANOVA, p<0,001). Nejvyšší hodnoty byly zjištěny u pacientů s nádorem nosohltanu a slinných žláz, nejnižší pak u nádorů rtu a dutiny ústní.

Mezi pacienty s nádorem hlavy a krku diagnostikovanými v letech 2004-2005 a pacienty z let 2006-2010 je ovšem statisticky významný rozdíl v zastoupení kategorií Karnofski indexu. U pacientů z let 2006-2010 je vyšší podíl s hodnotami 90 a více % KI než u pacientů z let 2004-2005 (39% vs. 23%). Rovněž v zastoupení pacientů s váhovým úbytkem 10 a více procent je významný rozdíl, 33% u pacientů z let 2004-2005 a 24% u pacientů z let 2006-2010. Z uvedeného vyplývá, že pacienti z let 2004-2005 byli před léčbou celkově v horším stavu, než pacienti z let 2006-2010. Jak uvidíme dále v kapitole o léčbě, podíl pacientů indikovaných k léčbě s kurativním záměrem zůstal stejný, ale intenzita léčby se v kurativní skupině zvýšila.

### **3.6 Léčba**

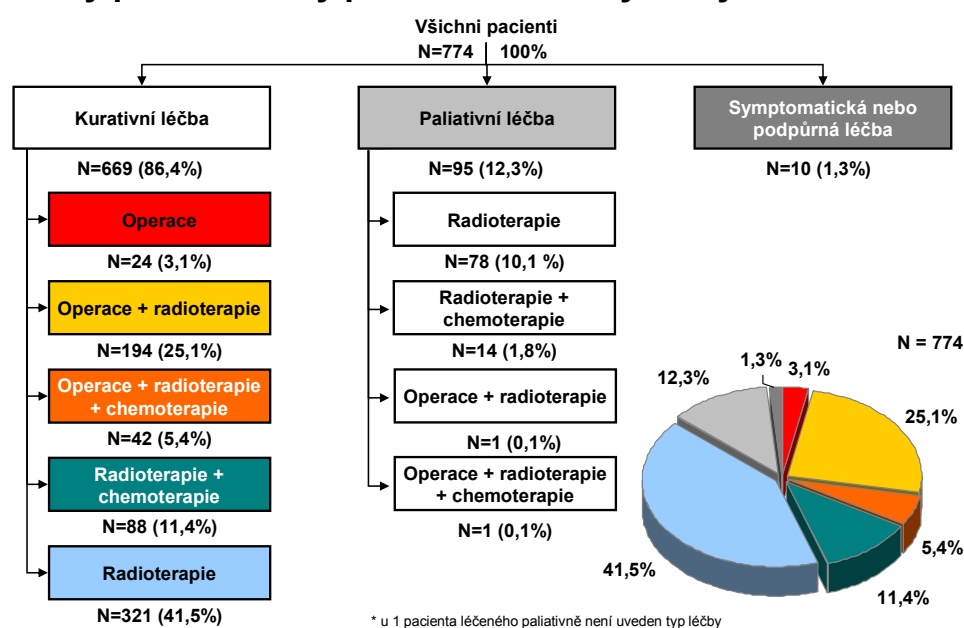
#### **3.6.1 Strategie léčby**

Na základě údajů o pacientovi a nádoru je stanovena léčebná strategie. Strategické rozhodování se děje primárně na linii kurativní/potenciálně kurativní, aktivní paliativní nebo symptomatická terapie. Kurativní či potenciálně kurativní je terapie, jež si klade za cíl vyléčení pacienta nebo alespoň signifikantní prodloužení přežití. Aktivní paliativní terapie používá specifické protinádorové léčebné modalitty (operace, radioterapie, chemoterapie), ale se záměrem ulevit pacientovi od potíží. Pacient je sice nevléčitelně nemocný, ale jeho stav je takový, že toleruje specifickou protinádorovou léčbu. Symptomatická terapie pak protinádorové léčebné modalitty neužívá a pouze tlumí pacientovy obtíže.

Data z našeho souboru ukazují, že drtivá většina pacientů (86%) je schopna podstoupit kurativní či potenciálně kurativní léčbu. 3% pacientů podstupují pouze operaci, 25% je operováno s následnou pooperační radioterapií a 5% operováno s adjuvantní radiochemoterapií. Samotnou radioterapii podstupuje 41% pacientů, 11% pacientů je léčeno radiochemoterapií. Celkem je radioterapií léčeno 96% pacientů, z toho 12% paliativně (viz Obr. 3.14). Prozářenost našich pacientů s nádory hlavy a krku je tedy 96%, což je výrazně nad republikovým průměrem (70% v letech 2002-2006, viz kapitola 1.5).

Obr. 3.14 Léčebná strategie pacientů s nádory hlavy a krku v projektu HARDROC K

### Celkový přehled léčby pacientů s nádory hlavy a krku II.



Celkem 86% pacientů s nádory hlavy a krku je kurativně léčeno. 3% pacientů podstupují pouze operaci, 25% je operováno s následnou adjuvantní radioterapií a 5% operováno s další radioterapií + chemoterapií. Pouze radioterapii podstupuje 41% pacientů, 11% pacientů je léčeno radioterapií a chemoterapií. Celkem je radioterapií léčeno 96% pacientů, z toho 12% paliativně.



PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



Podrobný pohled na léčebnou strategii prozradí, že v období 2006-10 klesl podíl operovaných pacientů, naopak vzrostl podíl pacientů, kteří byli léčeni radiochemoterapií. Vzhledem k tomu, že pacienti v tomto období byli v lepším stavu než pacienti z let 2004-5, souvisí tento posun se změnou léčebného protokolu a vůbec paradigmatu terapie: konzervativní léčba začala být preferována v souvislosti se změnami způsobu provedení radioterapie – viz další kapitola. Od roku 2006 se rovněž zlepšilo přístrojové vybavení pracoviště a začaly být dostupné moderní metody radioterapie, jako je radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) a radioterapie řízená obrazem (IGRT). V období 2004-

2005 bylo 39% pacientů léčeno operativně, v období 2006-2010 to bylo jen 32%. Samotnou radiochemoterapii podstoupily v letech 2004-2005 pouhá dvě procenta pacientů, v letech 2006-2010 již 14%. V zastoupení léčebných kombinací je pak mezi sledovanými obdobími i mezi ženami a muži statisticky významný rozdíl (chi-kvadrát test,  $p < 0,001$ ). Operativně byl léčen větší podíl žen než mužů (41% vs. 31%). Vzhledem k tomu, že incidence nádorů podle anatomických lokalit je mezi muži a ženami srovnatelná stejně jako jejich celkový stav, může být rozdíl dán komorbiditami, které absolutně či relativně kontraindikují operaci. U mužů byl popsán podstatně vyšší výskyt přidružených respiračních chorob (viz kapitola 3.5.3), což je u operací v ORL oblasti faktor zvyšující operační riziko (51).

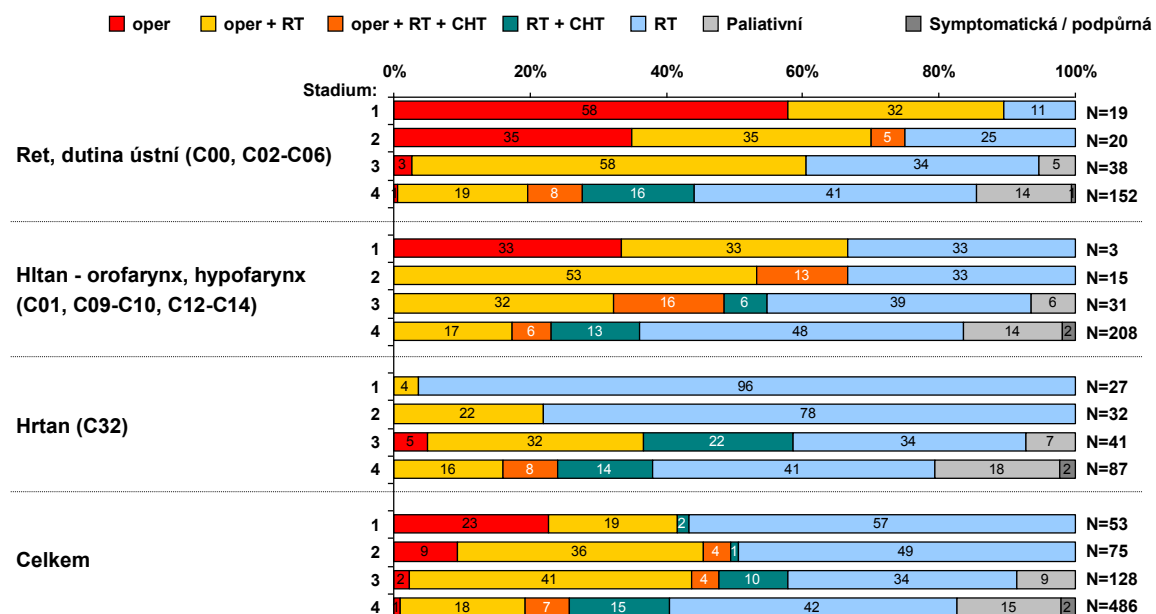
Operativní léčba je uplatňována především u nádorů rtu a dutiny ústní (43%, u ZN rtu až 92%) a u nádorů slinných žláz (59%). U nádorů hltanu, hrtanu a nosních a paranazálních dutin je operováno 23-50% pacientů, u nádorů nosohltanu pouze 5%. Užití chemoterapie je srovnatelné u všech skupin diagnóz. U nádorů hlavy a krku celkově je podíl operací nejvyšší u stadia 2 (49%) a klesá s rostoucím stádiem (stádium 3: 47%, stádium 4: 26%). Výjimkou jsou nádory hrtanu, kde podíl operací roste s rostoucím stádiem 1-3. Ve stádiu 1 s výjimkou laryngu je operováno 42%, tj. méně než ve stádiu 2. To je dáno vysokým podílem zachovné léčby u časných stádií některých lokalit, kdy operace má mutilující efekt, zatímco radioterapie zachovává orgán i jeho funkci (larynx, orofarynx, ret) S rostoucím stádiem pak roste podíl chemoterapií (2, 5, 14 a 22 % u stadií 1-4). Paliativní léčba je aplikována pouze u stadií 3 a 4, symptomatická/podpůrná léčba pouze u stadia 4 (Obr.3.15).

### 3.6.2 Radioterapie

Jak již bylo uvedeno, radioterapii (RT) absolvovalo 96% pacientů v databázi, jde tedy o klíčovou léčebnou modalitu, jejíž kvalita a způsob provedení prakticky rozhoduje o osudu pacienta. V roce 2006 došlo na pracovišti k radikální změně způsobu radioterapie, který se týkal cílových objemů, techniky RT, jednotlivé i celkové dávky i délce trvání ozařovací série. Základní změny v taktice RT shrnuje Tabulka 3.

Obr. 3.15 Strategie léčby podle anatomické lokality a stádia onemocnění

## Celkový přehled léčby pacientů s nádory hlavy a krku - hlavní diagnózy dle stádia onemocnění



U nádorů hlavy a krku celkově je podíl operací nejvyšší u stádia 2 (49%) a klesá s rostoucím stádiem (st. 3 47%, st. 4 26%, st. 1 42%). Výjimkou jsou nádory hrtanu, kde podíl operací roste s rostoucím stádiem 1-3. S rostoucím stádiem pak roste podíl chemoterapií (2, 5, 14 a 22 % u stádií 1-4). Paliativní léčba je aplikována pouze u stádií 3 a 4, symptomatická / podpůrná léčba pouze u stádia 4.



PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



Tabulka 3. Hlavní změny v taktice radioterapie v jednotlivých časových obdobích projektu

Parametr	2004-2005	2006-2010
<b>Cílový objem</b>	většinou před míchu	mezinárodní standardy (52-54)
<b>Technika RT</b>	3D konformní RT	zavedení IMRT
<b>Dávka/čas</b>	normofrakcionace nebo klasická hyperfrakcionace	normofrakcionace s chemoterapií nebo akcelerovaná radioterapie

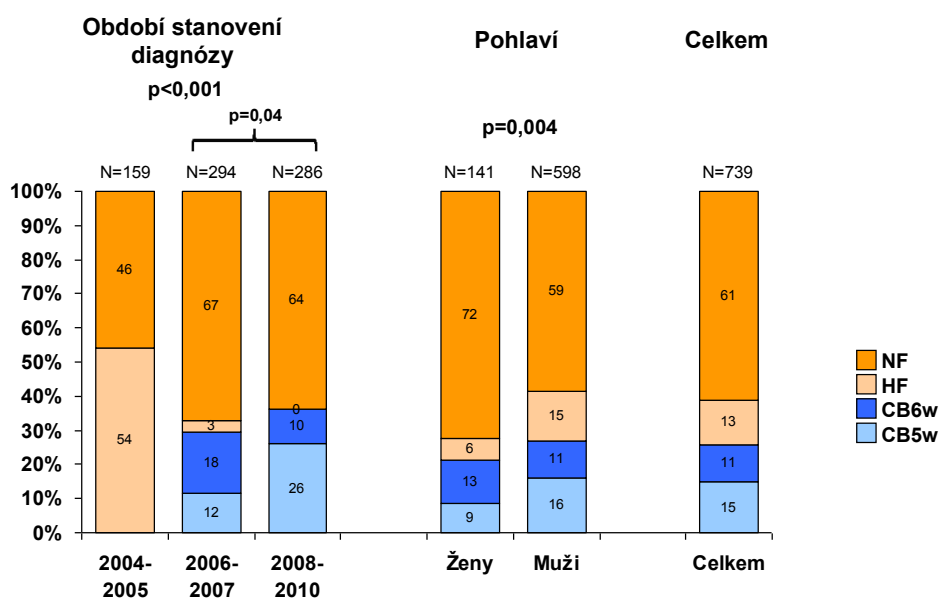
Jak se tyto změny projeví v našem souboru? V letech 2004-5 bylo 54% pacientů léčeno normofrakcionací a 46% klasickou hyperfrakcionací dle Horiota (28), tj. 80,5 Gy v 70 frakcích 2x denně, 7 týdnů. V období následujícím se situace významně změnila a vývoj implementace nového léčebného protokolu je názorně vidět, pokud rozdělíme období



2006-2010 na dvouleté cykly. V letech 2006-7 se zaváděly akcelerované režimy radioterapie: nejprve relativně opatrně akcelerovaný režim 6-týdenní konkomitantní boost (CB6w) a pak i mnohem agresivnější 5-týdenní konkomitantní boost (CB5w). Podíl jednotlivých léčebných strategií názorně ukazuje Obr.3.16. Zastoupení jednotlivých strategií se mezi lety 2006-2007 a 2008-2010 statisticky významně liší (Mann-Whitney U test  $p=0,04$ ). Rozdíly v užití normofrakcionace mezi muži a ženami jdou na vrub vyššího procenta operovaných žen, kdy pro pooperační radioterapii je normofrakcionace standardem.

Obr.3.16 Taktika radioterapie podle časových period

### Radioterapie u pacientů s nádory hlavy a krku – taktika léčby



V období 2004-2005 byly u radioterapie používány pouze strategie NF a HF. CB5w a CB6w strategie jsou používány až v letech 2006-2010. Zastoupení jednotlivých strategií se mezi lety 2006-2007 a 2008-2010 statisticky významně liší (Mann-Whitney U test  $p=0,04$ ). Zastoupení strategií radioterapie je u mužů a žen rozdílné, u žen se více užívá NF oproti mužům (72% vs. 59%) a méně se užívá HF (6% vs. 15%).



PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti léčení radioterapií (N = 739)



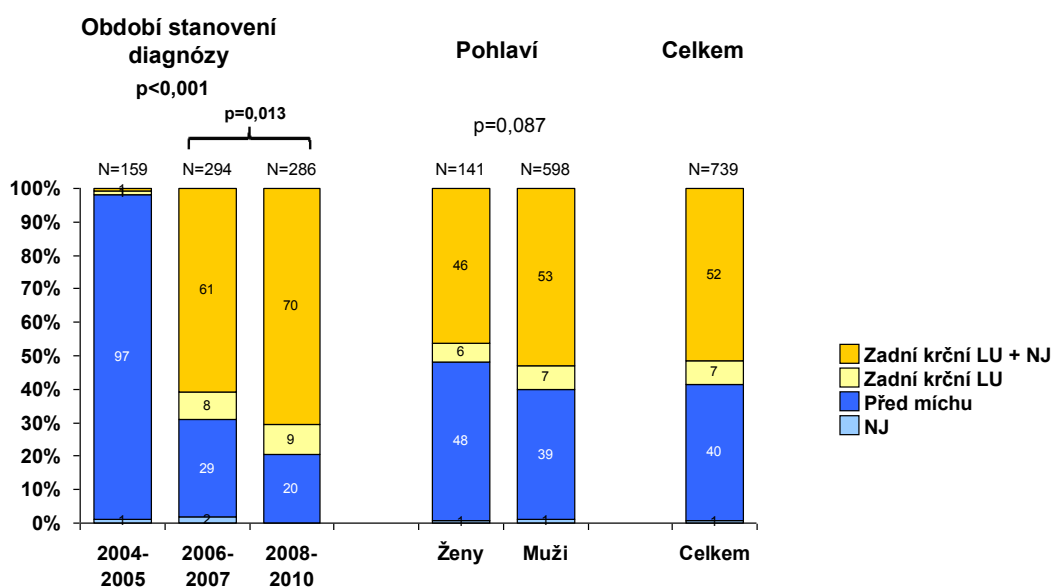
Technika dodání dávky do cílového objemu se v průběhu let významně změnila: do roku 2006 se ozařovalo výhradně 3d konformní radioterapií (3D CRT), poté se zaváděly techniky radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT). Její podíl byl v letech 2006-7 pouhých 8%, ale v období 2009-10 to bylo již plných 48%. Uvážíme-li, že na jedné straně aplikujeme intenzivnější frakcionační režimy a na druhé straně je dodáváme do cílového objemu šetrnějším způsobem s větším potenciálem ochrany kritických orgánů, bude zajímavé

posoudit, zda v toxicitě léčby převáží šetřící aspekt IMRT nebo toxicita akcelerované frakcionace. Podrobná data o toxicitě jsou v kapitole 3.7.

Cílové objemy prošly rovněž zásadní změnou. V období 2004-2005 byly používány téměř výhradně objemy pro RT před míchu. Zadní krční uzliny s nebo bez nadklíčků (NJ) jsou používány až v letech 2006-2010, kdy naprosto převažují (Obr.3.17). Použité objemy se mezi lety 2006-2007 a 2008-2010 statisticky významně liší (Mann-Whitney U test  $p=0,013$ ), což je primárně dáno postupným náběhem nových léčebných postupů v průběhu roku 2006. Data lokální kontroly a přežití pacientů v kapitole 3.7 prozradí, zda redukovanými objemy radioterapie lze dosáhnout podobných výsledků jako objemy extenzivními, stanovenými dle mezinárodních standardů a případně u kterých diagnóz či stádií.

Obr. 3.17 Cílové objemy radioterapie

### Radioterapie u pacientů s nádory hlavy a krku – objem pro RT



V období 2004-2005 byly používány téměř výhradně objemy pro RT před míchu. Zadní krční LU s nebo bez NJ jsou používány až v letech 2006-2010 a to dominantně. Použité objemy se mezi lety 2006-2007 a 2008-2010 statisticky významně liší (Mann-Whitney U test  $p=0,013$ )  
Zastoupení objemů pro radioterapie je u mužů a žen stejné.

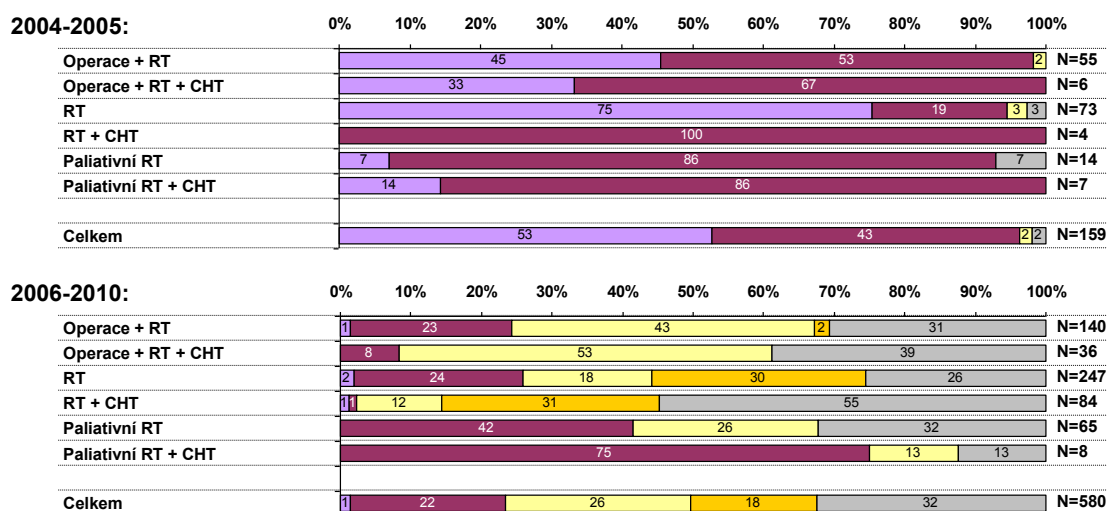
Rozklíčujeme si nyní použití jednotlivých frakcionačních režimů a technik podrobněji. Jak již bylo uvedeno, převažovala v letech 2004-5 hyperfrakcionace a 3D CRT. Hyperfrakcionace byla dominantně používanou metodou u samostatné radioterapie, s chemoterapií se nekombinovala, protože radiochemoterapie v tomto časovém úseku prakticky nebyla

používána (pouze 4 pacienti). Pozoruhodné je, že téměř u poloviny pacientů byla hyperfrakcionace aplikována i v pooperační indikaci, což je poměrně neobvyklý postup s velmi malou oporou v odborné literatuře (55). V letech 2006-10 jsme svědky razantního přechodu na akcelerované ozařovací režimy, které se stávají metodou volby u samostatné radioterapie nebo radiochemoterapie, přičemž u radiochemoterapie je nadpoloviční většina pacientů ozařována IMRT. Naopak u adjuvantní léčby převládá v souladu s mezinárodními doporučeními normofrakcionace, a to nejčastěji technikou 3D CRT. Paliativní radioterapie užívá ve větší míře redukovaných cílových objemů a nejčastěji užívá normofrakcionaci. Podrobné informace jsou na Obr. 3.18.

Obr. 3.18 Cílový objem, taktika a technika radioterapie

## Radioterapie u pacientů s nádory hlavy a krku – hlavní typy dle cílového objemu, taktiky a techniky

■ Před michu, HF, 3D   
 ■ Před michu, NF, 3D   
 ■ Zadní krční LU (+NJ), NF, 3D   
 ■ Zadní krční LU (+NJ), CB5w/CB6w, 3D   
 ■ jiné



V období 2006-2010 je záření zadní krční LU s použitím CB5w/CB6w strategie a 3D techniky používáno téměř výhradně u samostatné kurativní radioterapie, případně u samostatné kurativní radioterapie v kombinaci s chemoterapií.

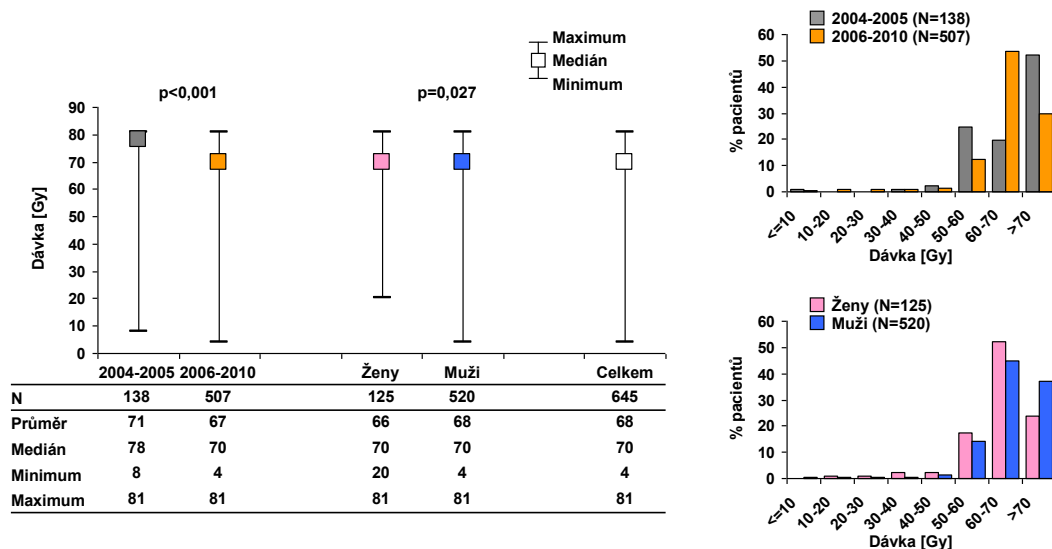
Podívejme se nyní na celkovou aplikovanou dávku a čas trvání ozařovací série. Jak známo, při normofrakcionaci předepíše radiační onkolog dávku 60-70 Gy za 6-7 týdnů, tj. 42-49 dní. Pro pooperační radioterapii vzhledem k léčení mikroskopické choroby většinou stačí dávka nižší než u radioterapie kurativní. U hyperfrakcionace je dávka ještě vyšší (80,5 Gy) a aplikována rovněž za 7 týdnů. Akcelerované ozařovací režimy pracují s 5-6 týdenním

ozařovacím cyklem (35-42 dní), předepsaná dávka je kolem 70 Gy, její radiobiologická účinnost je však vyšší vzhledem ke kratší době, za níž je podána.

V našem souboru jsme podrobně rozebrali vztah mezi předepsanou dávkou a dobou trvání ozařovací série. Z analýzy jsme vyjmuli pacienty s paliativní léčbou, kde radiobiologické parametry nehrají žádnou roli. Střední dávka radioterapie je u těchto pacientů 46 Gy. U pacientů kurativně léčených radioterapií je mezi skupinami dle použité léčby statisticky významný rozdíl v celkové dosažené dávce záření (Kruskal-Wallis ANOVA,  $p < 0,001$ ). U operovaných pacientů je střední dávka 66 Gy, u pacientů bez operace pak 70-72 Gy. Srovnání předepsané dávky podle klinických stádií neprokázalo statisticky významný rozdíl, tj. dávka je u pacientů ve všech klinických stádiích srovnatelná. Porovnáme-li aplikovanou dávku podle časových období (2004-5 versus 2006-10), logicky nám vyjde, že v prvním zmiňovaném období byla aplikovaná dávka statisticky signifikantně vyšší, a to vzhledem k často používané hyperfrakcionaci (Obr.3.19).

Obr. 3.19 Dosažená celková dávka podle časového období

### Kurativní radioterapie u pacientů s nádory hlavy a krku – celková dosažená dávka



U pacientů kurativně léčených radioterapií je mezi obdobími 2004-2005 a 2006-2010 statisticky významný rozdíl v celkové dosažené dávce záření (Mann-Whitney test,  $p < 0,001$ ). V období 2004-2005 byla střední hodnota 78 Gy, v období 2006-2010 pak 70 Gy. Mezi ženami a muži je také zjištěn statisticky významný rozdíl v celkové dávce (Mann-Whitney test,  $p = 0,027$ ), střední hodnoty jsou však stejné (70 Gy). Rozdíl je způsoben odlišným rozložením proměnných.

Celková doba léčby je parametrem bezprostředně souvisejícím s aplikovanou dávkou, což je jeden z nejdůležitějších postulátů radiobiologie (56). Doba ozařovací série u pacientů

léčených radioterapií se významně liší mezi skupinami dle aplikované léčby. Medián celkové doby ozařování je 44 - 49 dnů. Nejkratší je pochopitelně u paliativně léčených pacientů (29 dnů), z ostatních je pak nejkratší u radiochemoterapie, dále u samostatné radioterapie, nejdelší pak u pooperační radioterapie.

Trvání ozařovací série u pacientů kurativně léčených radioterapií se mezi všemi stádii onemocnění liší. Střední doba záření je 43 -51 dnů, přičemž nejkratší je u stádia III (medián 46 dní) a IV (medián 47 dnů), u stádií I a II je pak medián celkové doby 51, respektive 50 dní. Tyto rozdíly pravděpodobně reflektují vyšší podíl akcelerovaných frakcionačních režimů u pacientů v pokročilých stádiích onemocnění.

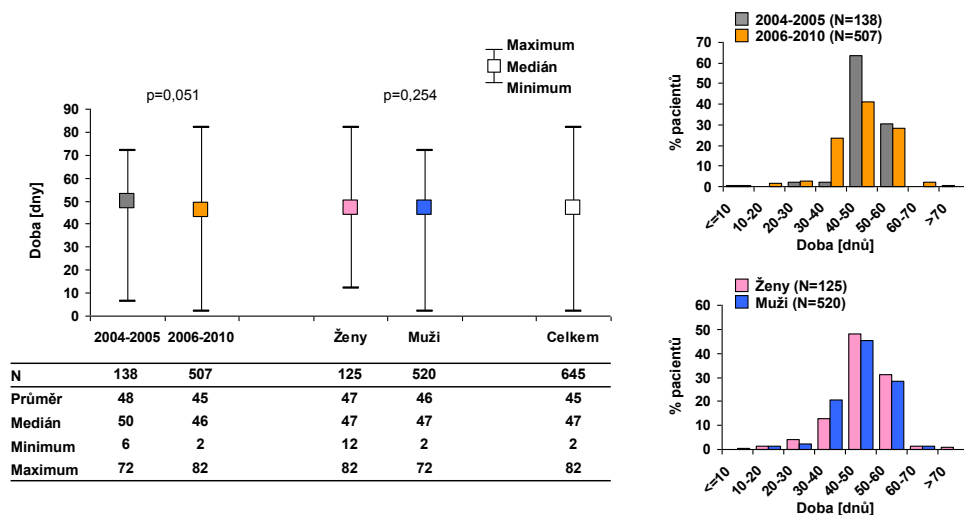
Z pohledu celkové doby léčby je nejzajímavější srovnání dvou časových období: před změnou a po změně léčebného standardu. Střední doba trvání ozařovací série se zkrátila z 50 na 46 dnů (Mann Whitney U test,  $P=0,051$ ), viz Obr.3.20. Srovnáme-li dobu trvání léčby podle diagnostických skupin, žádný statisticky signifikantní rozdíl nenajdeme. To je logické, léčebná strategie se podobá napříč diagnózám. Relativně nejdelší doba trvání radioterapie je u karcinomu nasofaryngu (medián 49 dnů) a u nádorů slinných žláz (medián 48 dnů). Radioterapie těchto skupin nádorů je dle mezinárodních doporučení převážně normofrakcionovaná, u karcinomu nasofaryngu konkomitantně s chemoterapií, u nádorů slinných žláz pak nejčastěji pooperačně.

### **3.7 Výsledky léčby**

Při vyhodnocení výsledků je třeba vzít v úvahu tři aspekty, které jsou důležité z pohledu ústředního tématu této práce, a sice hodnocení kvality. Za prvé, zda terapeutický plán navržený konkrétnímu pacientovi je realistický, tj. jestli se nevyskytují výrazné diskrepance mezi léčbou plánovanou a léčbou skutečně provedenou. Za druhé, pokud došlo ke změně v léčebném protokolu, jaká je toxicita nové terapie ve srovnání s terapií původní. A konečně za třetí, jaké jsou výsledky léčby, tedy léčebná odpověď a přežití. Jinými slovy, zda jsme pacientům změnou vůbec pomohli (přežití) a pokud ano, pak za jakou cenu (toxicita).

Obr. 3.20 Celková doba trvání ozařovací série podle časových období projektu

### Kurativní radioterapie u pacientů s nádory hlavy a krku – celková doba



Střední doba záření u pacientů kurativně léčených radioterapií je 47 dnů. Doba záření je delší v období 2004-2005 oproti 2006-2010. Rozdíl je hraničně statisticky signifikantní.



PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti kurativně léčení radioterapií (N = 645)



#### 3.7.1 Compliance léčby

Literární údaje potvrzují, že compliance je jedním ze zásadních faktorů ovlivňujících léčebné výsledky u nádorů hlavy a krku (57-59). Čím pokročilejší stádium a čím náročnější léčba, tím nižší je compliance. Ve studii italských autorů bylo úplné dodržení léčebného plánu u radiochemoterapie 55 procent (57), studie ale nezkoumala vliv compliance na léčebné výsledky. Tato analýza je k dispozici ve studii jiné (58), kde úplné dodržení léčebného plánu je popsáno u 65% pacientů. V multivariační analýze je compliance nezávislým prediktivním faktorem pro lokoregionální kontrolu nádoru. Klíčový význam dodržení léčebného protokolu zdůrazňuje i nedávno publikovaná analýza studie TROG 02.02 (59). Celkové přežití pacientů s dodržným léčebným protokolem bylo 70% zatímco u pacientů s modifikacemi v protokolu pouhých 50% (hazard ratio (HR), 1.99;  $P < .001$ ); dvouletá lokoregionální kontrola 78% versus 54%; HR, 2.37.

Vzhledem k tomu, že před zahájením léčby je u každého pacienta multidisciplinárním týmem stanoven léčebný plán, konfrontovali jsme tento plán s realitou, abychom stanovili compliance v závislosti na faktorech pacienta, tumoru, léčebné modalitě, strategii a taktice léčby. Léčebný plán byl zcela dodržen u 76% léčených pacientů s nádory hlavy a krku. Nejvyšší podíl dodržení plánu je u pacientů léčených operací (92%), operací s následnou

radioterapií (84%) a samotnou radioterapií (81%). Radiochemoterapie má compliance 60%. Nejvyšší podíl nedodržení plánu je u pacientů léčených kombinací operace, radioterapie a chemoterapie (48%). Pokud bychom použili stejná kritéria jako autoři studie TROG 02.02 a jako dodržení plánu brali i splnění dávky radioterapie s časovým zpožděním, pak by compliance u operace s adjuvantní radioterapií bylo dokonce 93% a u samotné radioterapie pak 91%. U radiochemoterapie by se compliance zvýšila na 67%.

Při srovnání compliance nebyl nalezen rozdíl mezi obdobími 2004-2005 a 2006-2010. Intenzifikace frakcionačních režimů radioterapie tedy nevedla k vyššímu procentu nedokončených léčebných cyklů, což je z pohledu řízení kvality pozitivní zpráva. Pravděpodobnost nedodržení léčebného plánu se zvyšuje s rostoucím stádiem onemocnění: od 9% ve stádiu I až po 18% ve stádiu IV. Je to logické: pacienti v pokročilých stádiích jsou v celkově horším stavu a současně mají náročnější léčbu, často se skládající z více léčebných modalit. Pokud analyzujeme compliance podle diagnóz, je nejvyšší procento nedodržení plánu u nádorů nosofaryngu: 38% pacientů nemělo splněnou dávku radioterapie nebo byla předčasně ukončena chemoterapie, dalších 13% pacientů pak mělo léčbu splněnou, ale s časovou prodlevou. Uvážíme-li, že standardní léčba nádorů nosohltanu se skládá z kurativní radiochemoterapie s následnou adjuvantní radioterapií (60), není výsledek nikterak překvapivý. U ostatních lokalit se compliance pohybuje mezi 70 – 90 procenty a tento rozdíl není statisticky významný.

Příčiny nedodržení léčebného plánu shrnuje Tabulka 4. Navzdory specifickým sociálním charakteristikám pacientů s nádory hlavy a krku pouhých 5% z nich odmítlo navrženou léčbu. U dalších 11% případů došlo k progresi nádoru během terapie, což přimělo lékaře ke změně terapeutického plánu. Pětina pacientů (22%) má jako důvod nedodržení léčebného plánu uveden „jiný“, což je poměrně heterogenní skupina faktorů – porucha ozařovacího přístroje vedoucí k neplánovanému prodloužení radioterapeutické série, změna plánu léčby po operaci apod. Většina pacientů má v souladu s očekáváním jako příčinu nesplnění léčebného plánu komplikace nebo přidružené morbidity. Vzhledem k tomu, že nežádoucí účinky mají poloviční podíl na nedodržení plánu, je nezbytné podrobně analyzovat toxicitu léčby, čemuž je věnována následující kapitola.

Tabulka 4. Příčiny nedodržení léčebného plánu

## Důvody nedodržení léčebného plánu při léčbě nádorů hlavy a krku

N=104	Kurativní léčba		Paliativní léčba		Celkem
	Dodrženo dávkově, ale se zpožděním daným komplikacemi	Nedodrženo dávkově / Léčba předčasně ukončena / Neprovedena plánovaná operace	Dodrženo dávkově, ale se zpožděním daným komplikacemi	Nedodrženo dávkově / Léčba předčasně ukončena / Neprovedena plánovaná operace	
<b>Odmítnutí léčby pacientem</b>		<b>5 (2,7%)</b>		<b>5 (2,7%)</b>	<b>10 (5,5%)</b>
<b>Komplikace nebo komorbidita</b>	<b>27 (14,8%)</b>	<b>71 (38,8%)</b>	<b>3 (1,6%)</b>	<b>10 (5,5%)</b>	<b>111 (60,7%)</b>
- nežádoucí účinky protinádorové léčby	15 (10,3%)	52 (35,6%)	2 (1,4%)	6 (4,1%)	75 (51,4%)
- infekční onemocnění	9 (6,2%)	18 (12,3%)	1 (0,7%)	5 (3,4%)	34 (22,6%)
- jiné onemocnění	1 (0,7%)	2 (1,4%)		1 (0,7%)	6 (2,7%)
- jiné nežádoucí příhody	11 (7,5%)	14 (9,6%)	1 (0,7%)	5 (3,4%)	31 (21,2%)
<b>Progrese onemocnění</b>		<b>7 (3,8%)</b>	<b>1 (0,5%)</b>	<b>12 (6,6%)</b>	<b>20 (10,9%)</b>
<b>Smrt</b>		<b>1 (0,5%)</b>			<b>1 (0,5%)</b>
<b>Jiný důvod</b>	<b>28 (15,3%)</b>	<b>9 (4,9%)</b>	<b>1 (0,5%)</b>	<b>2 (1,0%)</b>	<b>40 (21,9%)</b>
<b>Neznámo</b>		<b>1 (0,5%)</b>			<b>1 (0,5%)</b>
<b>Celkem</b>	<b>55 (30,1%)</b>	<b>94 (51,4%)</b>	<b>5 (2,6%)</b>	<b>29 (15,8%)</b>	<b>183 (100%)</b>

Nejčastější příčinou nedodržení léčebného plánu je komplikace léčby nebo komorbidita (61%), jmenovitě pak nežádoucí účinek léčby.



### 3.7.2 Toxicita léčby

Správné vyhodnocení toxicity patří mezi nejtěžší medicínské disciplíny vůbec. Toxicita je totiž jednak objektivní, charakterizovaná morfologicky či funkčně, a jednak subjektivní, vnímaná pacientem. Kromě toho je třeba rozlišovat toxicitu časnou a pozdní, což jsou zejména v radiační onkologii dvě naprosto nezávislé nosologické jednotky, které spolu až na výjimky (konsekvenční pozdní toxicita (61)) nesouvisejí.

Klasifikačních schémat toxicity je celá řada. Pro subjektivní hodnocení toxicity pacientem se v současné době nejčastěji používají formuláře EQ5D a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy). EQ5D je univerzální dotazník pro všechny onkologické pacienty, zatímco FACT je orgánově specifický (62). Pro objektivní scoring se v radiační onkologii využívá stupnice dle RTOG (63) nebo novější CTCAE v3.0 (64), jež jsme v našem projektu používali i my.

Zhodnocení akutní a pozdní toxicity bylo provedeno retrospektivním vyhodnocením záznamů v dokumentaci pacienta. Akutní toxicita byla skórována podle záznamů lékaře během ozařovacího cyklu, pozdní toxicita v poléčebném sledování nejdříve za rok od

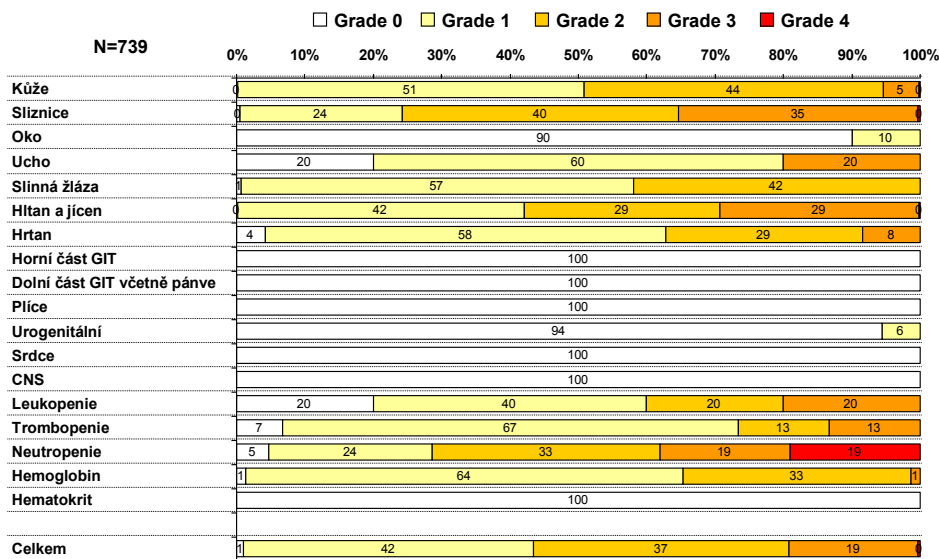


ukončení léčby a poté v následujících kontrolách; zaznamenán byl vždy nejvyšší stupeň toxicity. Pokud se tedy například u pacienta projevila pozdní toxicita stupně 1 za rok a následující rok se zhoršila na stupeň 2, byl zaznamenán tento vyšší stupeň. Slabinou tohoto přístupu je pochopitelně stoprocentní závislost na kvalitě dokumentace: pokud ošetřující lékař toxicitu nezaznamená, nemůže být ani vyhodnocena a výsledkem je podhodnocení toxicity. Tento problém se netýká akutní toxicity, protože během radioterapie je pacient kontrolován jednou týdně a veškeré obtíže jsou relativně pečlivě zdokumentovány. U pozdní toxicity je však kvalita dokumentace citelně horší. Dalším faktorem potenciálně zvyšujícím nepřesnost a nereprezentativnost hodnocení pozdní toxicity je to, že Fakultní nemocnice Ostrava se během let 2006-2007 připravovala na národní akreditaci a hned poté na akreditaci mezinárodní. V průběhu hodnocení projektu byl tedy velký tlak na zkvalitňování dokumentace a tudíž je velmi pravděpodobné, že zlepšením reportování pozdní toxicity v ambulantních záznamech pacientů dochází k paradoxnímu „zvyšování“ pozdní toxicity. Jedná se ovšem o problém, který se týká pracovišť na celém světě – správné vyhodnocení pozdní toxicity je obecně považováno za velmi obtížné a špatně reprodukovatelné (65).

V našem souboru jsme vyhodnotili akutní a pozdní toxicitu u 739 pacientů, kteří absolvovali radioterapii buď samostatně nebo v kombinaci s další léčebnou modalitou. Akutní toxicitou při léčbě nádorů hlavy a krku radioterapií je nejčastěji postižena kůže, sliznice, slinná žláza, hltan a jícen. Konkrétně u kůže, sliznice a hltanu neexistuje pacient, který by neměl nějaký stupeň akutní toxicity, u slinných žláz je bez toxicity pouhé jedno procento pacientů. Pozdní toxicitou při léčbě nádorů hlavy a krku radioterapií je nejčastěji postižena kůže, podkoží, sliznice, hrtan a slinná žláza. Kolem 90% pacientů má nějaký stupeň pozdní toxicity na kůži, v podkoží a na laryngu, u slinných žláz je to dokonce 98%. Přehled akutní a pozdní toxicity u všech pacientů podávají Obr. 3.21 a 3.22.

Obr. 3.21 Akutní toxicita ozařovaných pacientů podle postiženého orgánu

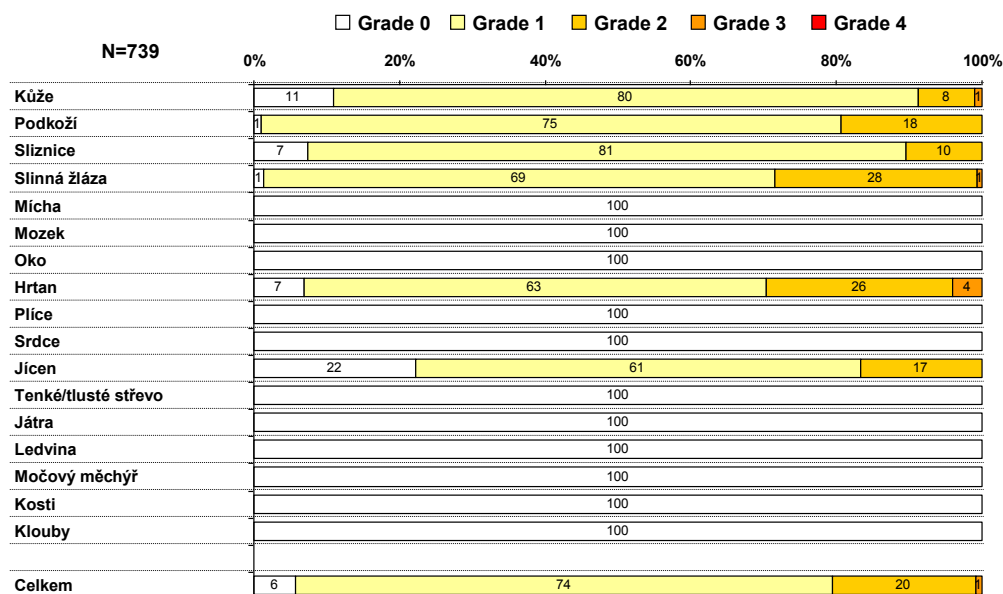
### Akutní toxicita léčby radioterapií u pacientů s nádory hlavy a krku – celkový přehled dle lokalizace



Akutní toxicitou při léčbě nádorů hlavy a krku radioterapií je nejčastěji postižena kůže, sliznice, slinná žláza, hltan a jícen. Pro další hodnocení bude používána celková zjištěná nejvyšší toxicita bez ohledu na postiženou lokalizaci.

Obr. 3.22 Pozdní toxicita ozařovaných pacientů podle postiženého orgánu

### Pozdní toxicita léčby radioterapií u pacientů s nádory hlavy a krku – celkový přehled dle lokalizace

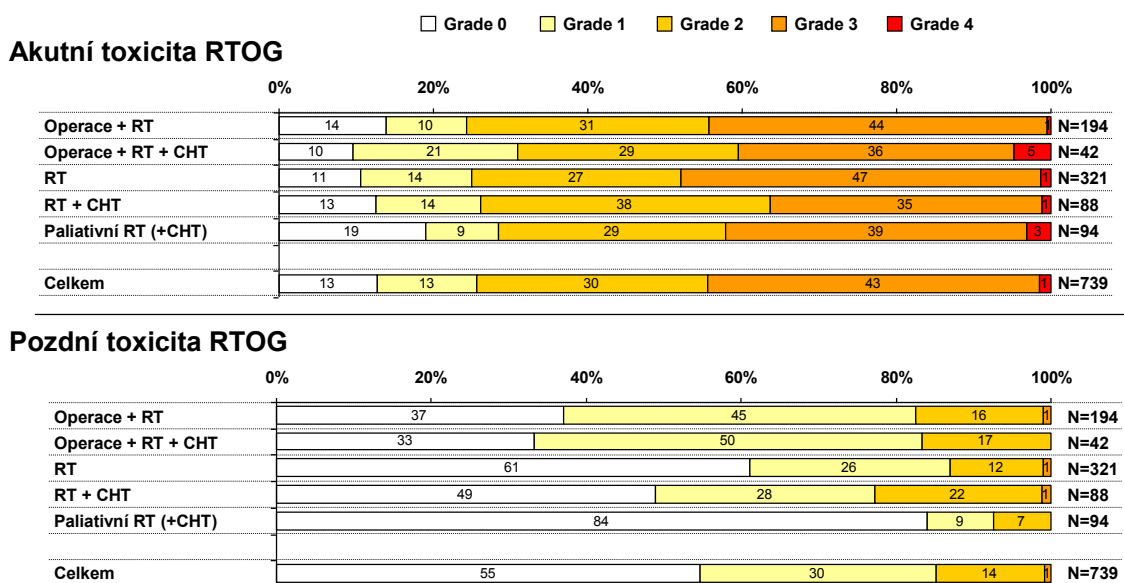


Pozdní toxicitou při léčbě nádorů hlavy a krku radioterapií je nejčastěji postižena kůže, podkoží, sliznice, hrtan a slinná žláza. Pro další hodnocení bude používána celková zjištěná nejvyšší toxicita bez ohledu na postiženou lokalizaci.

Srovnáme-li toxicitu podle použité léčby, tj. podle toho, zda byla užitá radioterapie samostatně nebo v kombinaci s operací či chemoterapií, dostaneme srovnatelné výsledky. To mj. znamená, že pooperační radioterapie nemá vyšší toxicitu než radioterapie samostatná. V adjuvantním podání se totiž frakcionuje výhradně klasicky, nepoužívají se akcelerované režimy a rovněž dávka záření je nižší než u kurativní radioterapie. Na první pohled překvapivý je fakt, že akutní toxicita radiochemoterapie není vyšší než u samostatné radioterapie, což je v rozporu s literárními údaji velkých randomizovaných studií (66). V našem souboru totiž u samostatné kurativní radioterapie používáme velmi intenzivní akcelerované frakcionační režimy zatímco u radiochemoterapie preferujeme normofrakcionaci. Pozdní toxicita je nejvyšší u trimodalitního přístupu (operace + radiochemoterapie) a u operace s adjuvantní radioterapií, mírně nižší u radiochemoterapie a ještě nižší u radioterapie, viz Obr.3.23.

Obr. 3.23 Akutní a pozdní toxicita podle použitých léčebných modalit

## Toxicita léčby radioterapií u pacientů s nádory hlavy a krku – celkový přehled dle použité léčby



Bez zaznamenané akutní toxicity je 13% pacientů kurativně léčených radioterapií. Nejčastějším stupněm akutní toxicity je grade 3 (celkem 43% léčených). Bez pozdní toxicity je 55% léčených radioterapií, stupeň 1 nebo vyšší se vyskytuje u 45% léčených.

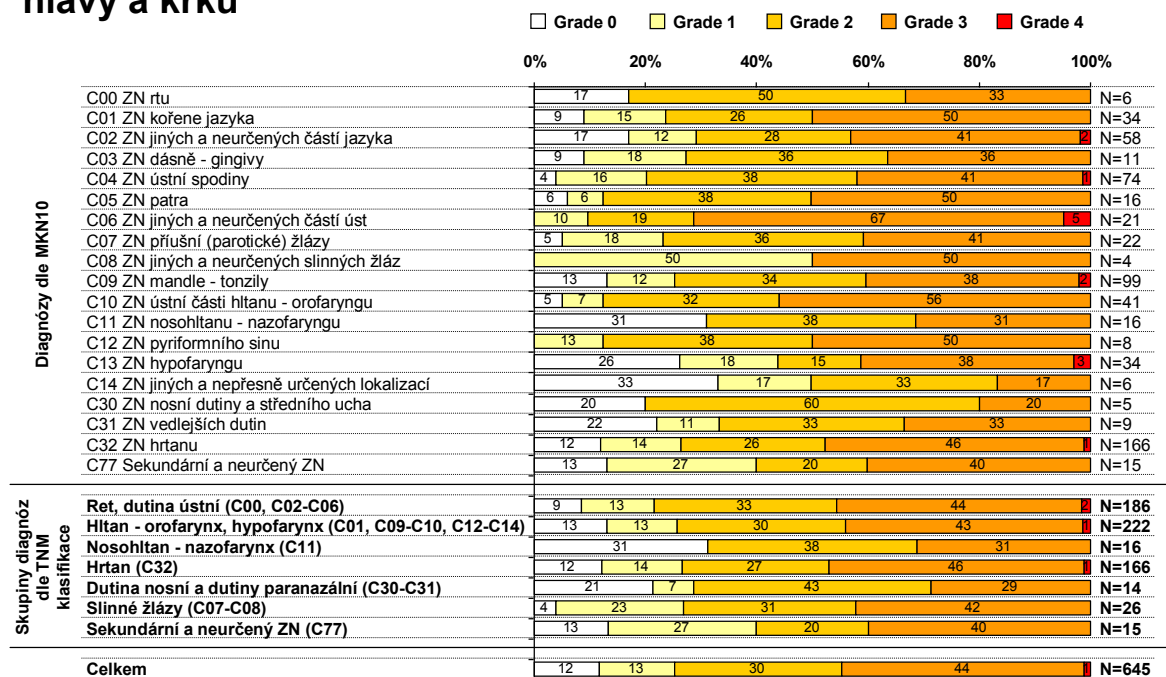
Při porovnání toxicity léčby podle časových období projektu jsme zjistili, že akutní toxicita je srovnatelná v obou sledovaných obdobích 2004-2005 a 2006-2010 zatímco pozdní

toxicita je vyšší ve druhém zmiňovaném období, a to více než dvojnásobně (21 versus 47%)! Při detailním pohledu na výsledky ovšem zjistíme, že pozdní toxicita v období 2004-2005 je extrémně až nepravděpodobně nízká: 79% pacientů nemá žádnou pozdní toxicitu, 18% toxicitu stupně 1 a pouhá 3% toxicitu stupně 2, přičemž vyšší stupeň popsán nebyl. Naproti tomu v období následujícím je bez pozdní toxicity 53% pacientů, 30% má stupeň 1, 16% stupeň 2 a 1% stupeň 3 pozdní toxicity. Proto tento rozdíl můžeme přičíst spíše na vrub pečlivěji vedené dokumentace než reálného zvýšení pozdní toxicity. Výsledek tak má význam z pohledu managementu kvality, méně již z hlediska medicíny.

Separátní analýze bylo podrobena 645 pacientů, kteří byli ozařováni s kurativním záměrem. Akutní a pozdní toxicita byla vyhodnocena podle postižených anatomických lokalit v oblasti hlavy a krku. Nejvyšší stupeň středně závažné až závažné akutní toxicity vykazují pacienti s nádory v přední části aerodigestivního traktu: rtu a dutiny ústní, dále pak faryngu a laryngu. Naopak u nasofaryngu či paranazálních dutin je akutní toxicita nižší, viz Obr.3.24.

Obr. 3.24 Akutní toxicita kurativní radioterapie podle anatomických lokalit

## Akutní toxicita kurativní léčby radioterapií u pacientů s nádory hlavy a krku



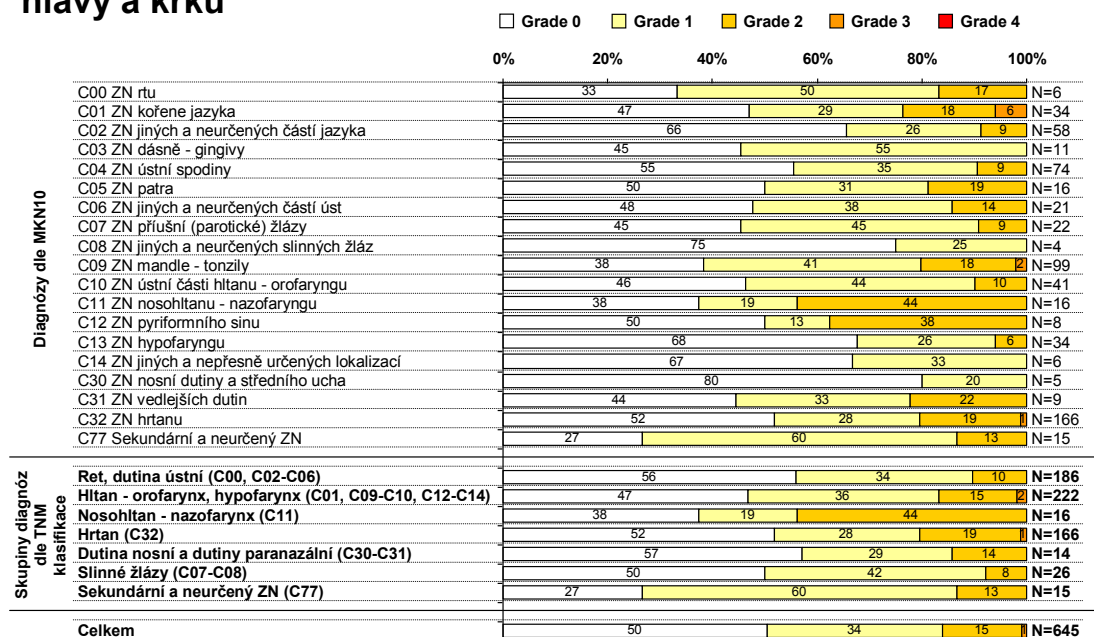
Při kurativní radioterapeutické léčbě je akutní toxicita 3. a vyššího stupně zaznamenávána více u nádorů rtu, dutiny ústní, hltanu, a hrtanu (44-46%). U nádorů nosní a paranazální dutiny je podíl 3. a vyššího stupně toxicity menší (29%).



Pozdní toxicita je mezi jednotlivými anatomickými lokalitami srovnatelná. Výjimkou je nasofarynx, kde je popisována významně vyšší. Tento rozdíl lze pravděpodobně přičíst chybě malých čísel (viz Obr.3.25).

Obr. 3.25 Pozdní toxicita kurativní radioterapie podle anatomických lokalit

### Pozdní toxicita kurativní léčby radioterapií u pacientů s nádory hlavy a krku



Pozdní toxicita po kurativní radioterapeutické léčbě je zaznamenávána více u nádorů nosohltanu (63%).

### 3.7.3 Léčebná odpověď a přežití

V projektu jsme hodnotili stupeň léčebné odpovědi podle všeobecně uznávaných kritérií RECIST (67). Léčebná odpověď byla hodnocena při ukončení poslední léčebné modalit na první poléčebné kontrole, která byla většinou za 6-8 týdnů po ukončení léčby. Terapeutická odpověď na samostatnou chirurgickou léčbu se řídila patologickým nálezem, kdy jako parciální remise byla hodnocena R1 resekce, jako SD (stable disease) pak R2 resekce, tj. resekce s makroskopickým reziduem. Léčebná odpověď byla hodnocena podle léčebných modalit, časového období projektu, postižených anatomických lokalit a stádia onemocnění.

Kompletní remise dosahuje souhrnně napříč všemi léčebnými modalitami celkem 60% pacientů, parciální remise dalších 23%. Nejlepších výsledků dosahují operovaní pacienti, u nichž je podíl kompletních remisí 88-92%. Pacienti léčení pouze radioterapií (případně s

konkomitantní nebo adjuvantní chemoterapii) dosahují 52-57% kompletních remisí a 32-35% parciálních remisí. Je to pochopitelně způsobeno tím, že operovaní jsou pacienti převážně v časných stádiích onemocnění, ale také je vysoký počet kompletních remisí po operaci (tj. R0 resekci) známkou správného vyhodnocení operability. Pro interní potřebu kliniky byla srovnána i jednotlivá referující chirurgická pracoviště a výsledky ukazují propastné rozdíly v kvalitě operativy, dané mj. právě podílem R1 resekci. Tato data nebudou publikována, ale byla již využita pro komunikaci se spolupracujícími pracovišti a k tlaku na zvýšení kvality formou edukací a konzultací.

Zajímavé výsledky přineslo vyhodnocení léčebné odpovědi na paliativní radio(chemo)terapii, tedy na léčbu, kde léčebná odpověď není primárním cílem terapie. Přes 80% pacientů zaznamenává klinický benefit (tj. souhrn kompletních remisí, parciálních remisí a stabilizací). Znamená to mj., že i „ledabyly“ provedená radioterapie, tedy radioterapie poddávková a technicky jednoduchá, jak je standardem u paliativní léčby z důvodu minimalizace zátěže a vedlejších účinků pacienta, zaznamenává relativně velmi dobrou léčebnou odpověď. Nedávno publikovaná retrospektivní studie kanadských autorů (68) zaznamenává podobnou léčebnou odpověď jako náš soubor, medián přežití je u jejich 103 pacientů 5,2 měsíce, u našich 78 pacientů 7,2 měsíce (podrobná analýza přežití viz dále). Analýza dat kanadské studie naznačuje, že dávka paliativní radioterapie může být nezávislým prediktivním faktorem pro léčebnou odpověď i celkové přežití, v naší podskupině jsme podobnou analýzu neprováděli.

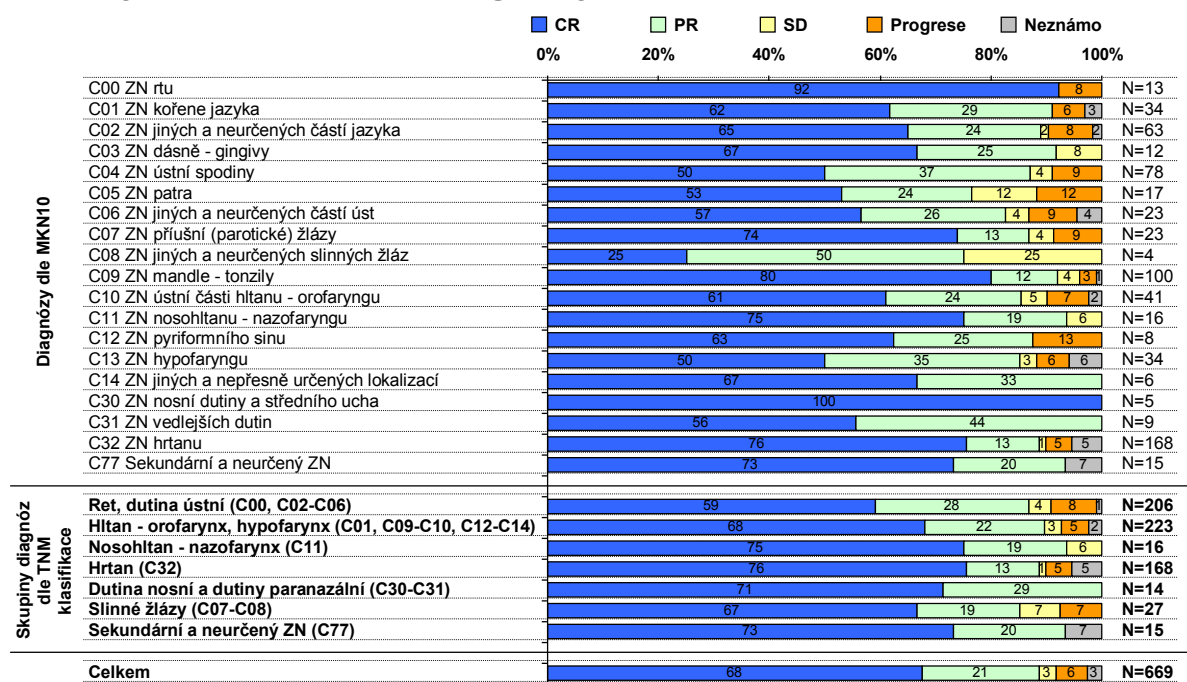
Dosažené odpovědi na léčbu u kurativně léčených pacientů jsou srovnatelné v obou sledovaných obdobích 2004-2005 a 2006-2010, mezi muži a ženami také není významný rozdíl. Kurativně léčení pacienti dosahují ze 68% kompletní remisí a z 21% parciální remisí. Je tedy jasné, že redukce cílového objemu, tak jak bylo zvykem před rokem 2006, nemá vliv na léčebnou odpověď. Léčebná odpověď však sama o sobě není, cílem ale prostředkem, klíčový je samozřejmě parametr lokální kontroly (progrese a relapsy) a zejména přežití.

Anatomická lokalita hraje v léčebné odpovědi poměrně významnou roli. Přestože histologický typ nádoru ani stádium se neliší, nádory spodiny dutiny ústní jsou nejrezistentnější k terapii; procento léčebné odpovědi je znatelně nižší než u nádorů laryngu či orofaryngu (Obr.3.26). Odpovídá to naší empirické zkušenosti, kdy skutečně dosažení kompletní remise u tumorů spodiny dutiny ústní je spíše výjimkou než pravidlem. Rovněž literární údaje potvrzují tuto skutečnost (69-71). Pravděpodobně bude nezbytné ve skupině epidermoidních karcinomu hlavy a krku více individualizovat léčebné strategie, a to nejen podle HPV-statutu, což se aktuálně prosazuje, ale i podle anatomické lokality. Některé studie

totiž ukazují, že agresivní, intenzifikovaná léčba nádorů baze dutiny ústní vede k výborným výsledkům (72).

Obr. 3.26 Léčebná odpověď podle anatomických lokalit

### Dosažená odpověď při léčbě nádorů hlavy a krku u kurativně léčených pacientů dle diagnózy



Největší podíl kompletních remisí u kurativně léčených pacientů je dosažován u nádorů nosohltanu a hrtanu (75-76%), u nádorů dutiny ústní je podíl CR nižší (59%).

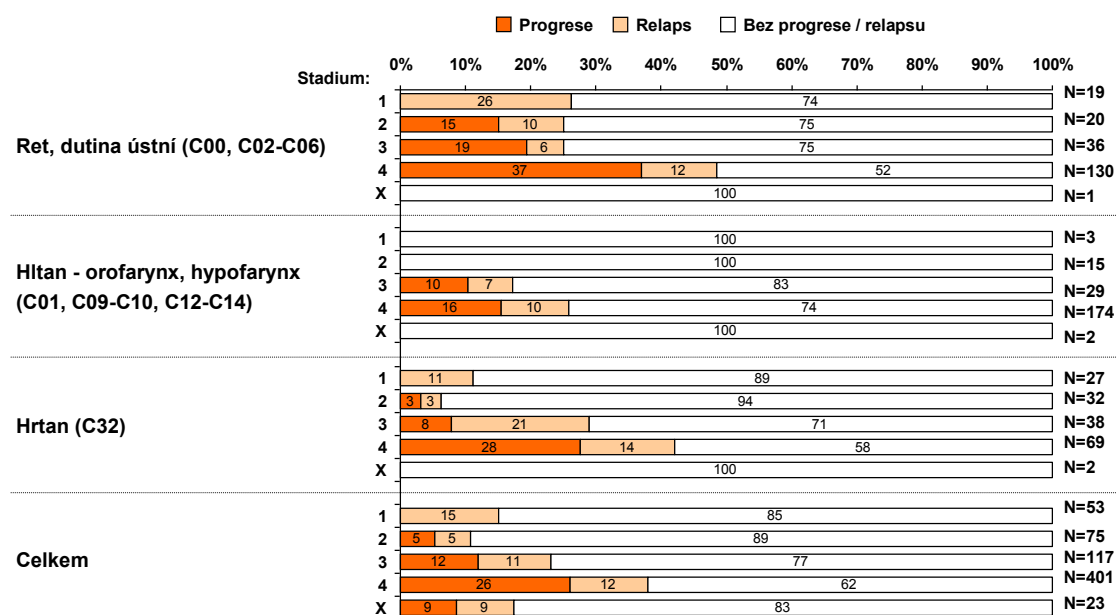
Hodnocení léčebné odpovědi podle stádií nepřineslo žádné překvapení. Podíl kompletních remisí pochopitelně klesá s rostoucím stadiem onemocnění (91-93% u stádií 1 a 2, 55% u stádia 4). Opět je zajímavé srovnání léčebných odpovědí ve stádiu 4 mezi bází dutiny ústní (46% kompletních remisí) a faryngem (63% kompletních remisí) či laryngem (55% kompletních remisí). Přitom léčebná odpověď v časnějších stádiích se neliší (detaily viz příloha). Data potvrzují tezi z předchozího odstavce, že pokročilé nádory dutiny ústní mají velmi špatnou prognózu a jsou kandidáty intenzifikace terapie.

Progrese a relapsy byly z pochopitelných důvodů hodnoceny pouze u pacientů léčených s kurativním záměrem. Jako progresi jsme hodnotili stav, kdy nebylo dosaženo kompletní remise a tumor progredoval dle RECIST kritérií; relaps je naproti tomu stav, kdy kompletní remise dosaženo bylo a následně došlo k recidivě onemocnění. Počet progresí a relapsů je samozřejmě nejvyšší ve stádiu 4 (38%) oproti 23% ve stádiu 3. Zajímavé je, že

stádium 1 má 15% relapsů zatímco stádium 2 pouze 10% relapsů a progresí (viz Obr.3.27). Při detailním pohledu na příčiny zjistíme, že rozdíl jde na vrub nádorům dutiny ústní, kde je i u stádia 1 celých 26% relapsů.

Obr.3.27 Relapsy a progresy u kurativně léčených pacientů dle anatomické lokality a stádia onemocnění

## Progrese a relaps onemocnění u kurativně léčených pacientů dle stádia a diagnózy



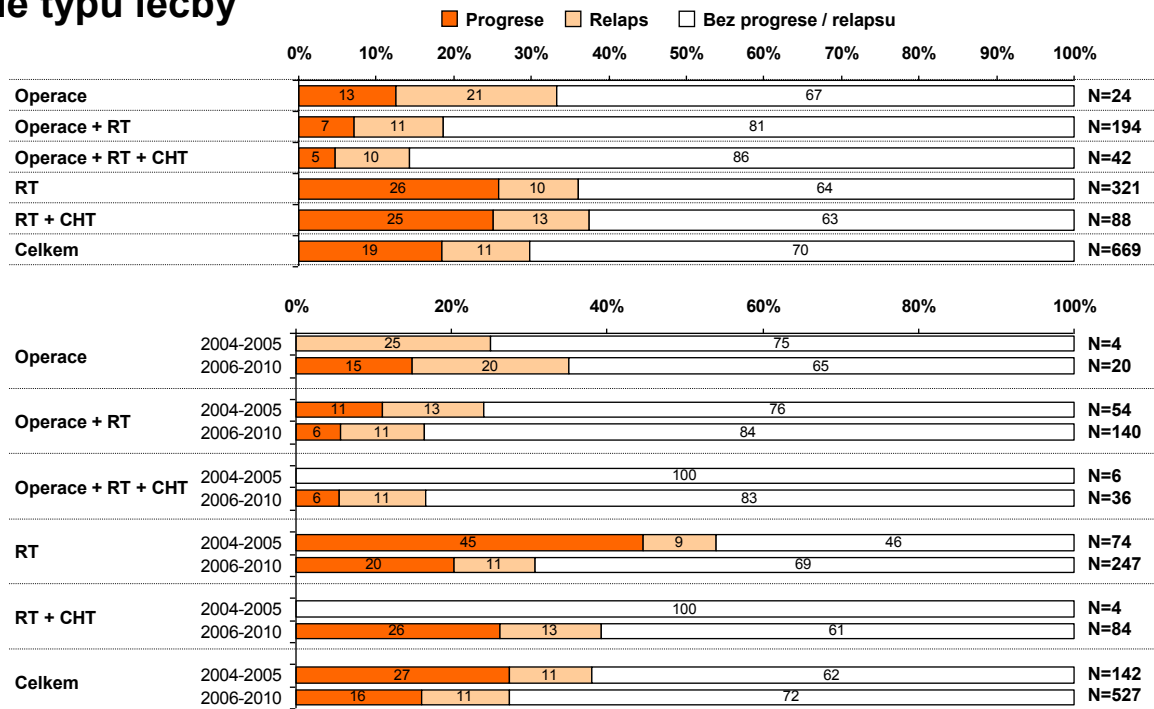
Podíl progresí a relapsů je nejvyšší ve stadiu 4 (26-49%).

Ze srovnání období 2004-5 a 2006-10 vyplývá, že u pacientů léčených radioterapií je obrovský rozdíl v procentu relapsů a progresí. Tento rozdíl je více než dvojnásobný a statisticky vysoce významný (viz Obr.3.28). Změna techniky a frakcionace radioterapie tedy prokazatelně vedla k lepšímu efektu radioterapie a lepšímu přežití bez progresy. Analýza celkového přežití (dále v textu) pak odpoví na otázku, zda se lepší přežití bez relapsu transformuje i do nejtvrďšího parametru projektu, přežití celkového.



Obr. 3.28 Relapsy a progrese podle období a typu léčby

## Progrese a relaps onemocnění u kurativně léčených pacientů dle typu léčby



V období 2004-2005 je podíl progresí a relapsů vyšší než v období 2006-2010 (38% vs.27%), především u pacientů léčených pouze radioterapií (54% vs. 31%).



PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni kurativně léčení pacienti (N = 669)



Ve sledovaném souboru 774 pacientů je 42 procent zemřelých. Mezi obdobími 2004-5 a 2006-10 je poměrně velký rozdíl: podíl zemřelých mezi pacienty diagnostikovanými v období 2004-2005 je 59%, mezi pacienty z let 2006-2010 je to 38%. Kaplan-Meierova analýza odhalí, zda se jedná o skutečný rozdíl v celkovém přežití nebo zda je dán rozdílnou délkou follow-up.

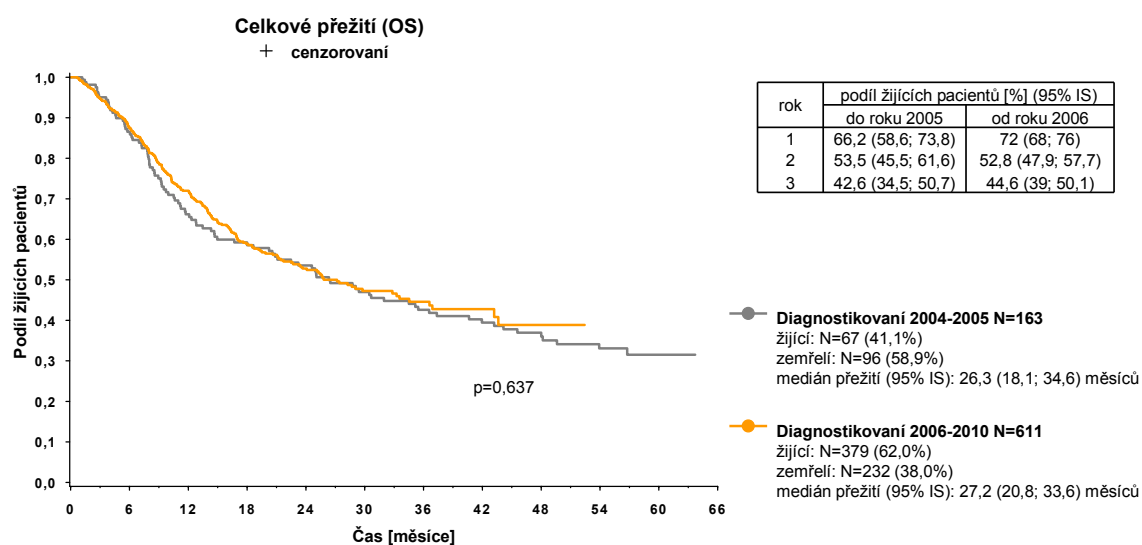
Podíl zemřelých pacientů s kurativní léčbou se zvyšuje s rostoucím stadiem. Zatímco ve stádiích 1 a 2 je 19, respektive 16% zemřelých, ve stádiu 3 je to 29% a ve stádiu 4 téměř polovina (48%). Nejnižší podíl zemřelých je u nádorů nosních a paranazálních dutin (19%), což bude pravděpodobně dáno malým počtem pacientů (N=16), jinak nejhorší výsledky jsou opět u nádorů dutiny ústní (49% zemřelých).

Celkové přežití (overall survival, OS) bylo kalkulováno jako časový interval mezi datem stanovením diagnózy a datem posledního známého stavu pacienta. Analýza přežití byla provedena Kaplan-Meierovou metodou. V celém souboru 774 pacientů je 58% žijících a 42% zemřelých, medián přežití všech pacientů je 26,5 měsíce. V celkovém přežití všech pacientů

diagnostikovaných v letech 2004-2005 a 2006-2010 není statisticky významný rozdíl (Log-rank test,  $p=0,637$ ), viz Obr.3.29 . V celkovém přežití mužů a žen s nádory hlavy a krku rovněž není statisticky významný rozdíl.

Obr. 3.29 Celkové přežití pacientů podle časového období projektu

### Celkové přežití pacientů s nádorem hlavy a krku dle období stanovení diagnózy



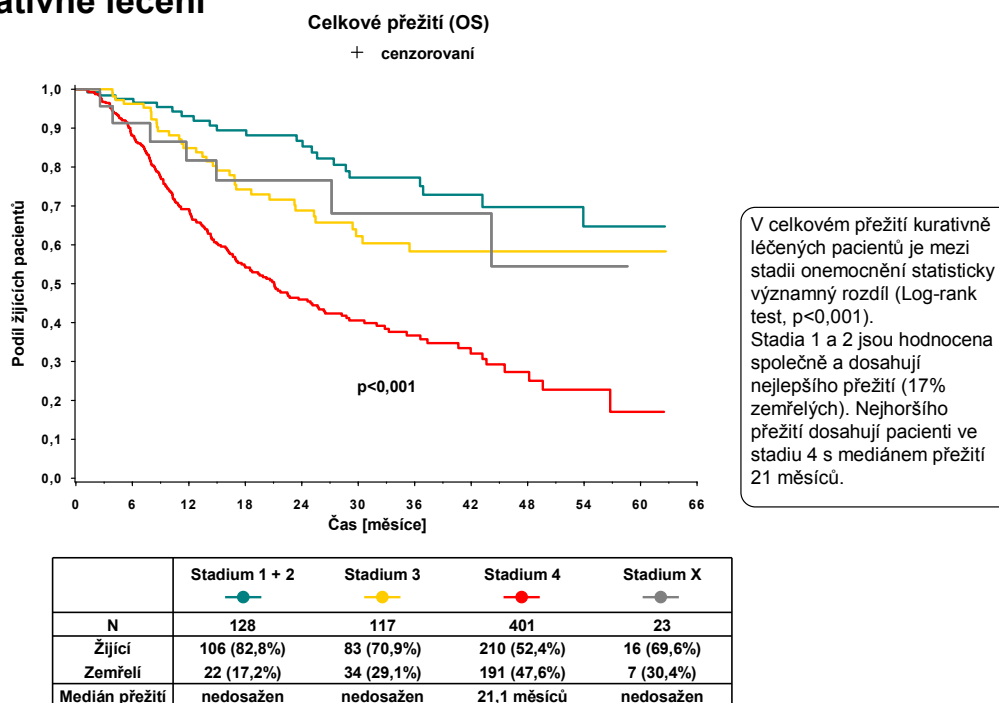
V celkovém přežití pacientů diagnostikovaných v letech 2004-2005 a 2006-2010 není statisticky významný rozdíl (Log-rank test,  $p=0,637$ ). U pacientů z období 2004-2005 je medián přežití 26,3 měsíců, u pacientů z let 2006-2010 je medián přežití 27,2 měsíců.

Medián celkového přežití se liší podle jednotlivých anatomických lokalit. Nejnižší je opět u nádorů dutiny ústní (19,5 měsíce), nejvyšší pak u nádorů paranazálních dutin (43,2 měsíce). U dalších dvou frekventovaných lokalit, tj. larynx a farynx, vykazuje mírně lepší data přežití larynx (medián celkového přežití 33,5 versus 24,9 měsíce).

Zásadní prognostický význam pro přežití má klinické stádium. V přežití kurativně léčených pacientů je signifikantní rozdíl mezi stádii 1+2 a stádii pokročilými, viz Obr. 3.30.

Obr. 3.30 Celkové přežití podle klinického stádia

## Celkové přežití pacientů s nádorem hlavy a krku dle stádia - kurativně léčení



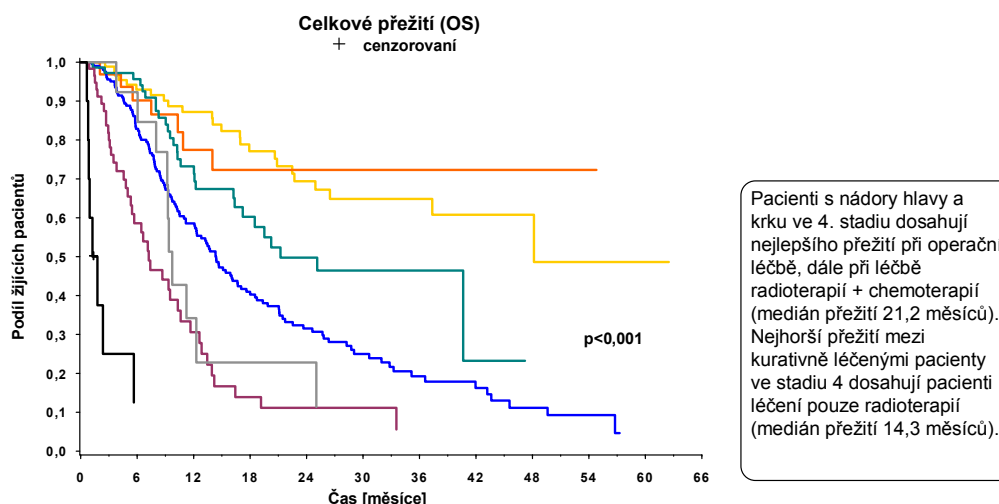
Srovnání dat o přežití napříč klinickými studiemi je sice problematické, ale pro ilustraci je přesto poměrně zajímavé. Například ve známé Bonnerově studii s cetuximabem (33) byl medián přežití pacientů v kontrolním rameni 29,3 měsíce, čtvrtina studijní populace však byla ve stádiu 3. Ve studii Posnera s neoadjuvantní chemoterapií (30) byl medián celkového přežití v kontrolním rameni 30 měsíců, přičemž 20% pacientů bylo ve stádiu 3. Z tohoto pohledu nevyjadřují naše neselektované výsledky nijak špatně.

Podívejme se nyní detailně na pacienty ve stádiu 4. V léčbě tohoto stádia mají význam všechny dostupné léčebné modalit. Do stádia 4 totiž spadají pacienti s metastázou v jedné stejnostranné lymfatické uzlině rozměru 3-6 cm (N2a) stejně jako pacienti s velmi pokročilým primárním nádorem infiltrujícím okolní struktury, i pacienti se vzdálenými metastázami. Z toho vyplývá i indikace jednotlivých léčebných modalit: méně rozsáhlá stadia 4 (4a) jsou nejčastěji léčena chirurgicky s následnou adjuvantní radio- či radiochemoterapií. Pacienti s rozsáhlejšími tumory či masivnějším uzlinovým postižením stejně jako pacienti v horším celkovém stavu, jsou spíše kandidáti konzervativní léčby. Z tohoto pohledu nepřekvapí, že nejlepších výsledků dosahuje operační léčba s následnou radioterapií či radiochemoterapií. Pacienti mají medián přežití přes 4 roky, takže jde o excelentní kurativní léčbu. Konzervativní

lčba dosahuje výsledků horších, převážně z důvodů uvedených výše. Zajímavé je srovnání samotné radioterapie aplikované s kurativním záměrem s radioterapií paliativní. Rozdíl v mediánu přežití je dvojnásobný (14 versus 7 měsíců), pacienti schopní tolerovat kurativní radioterapii z ní mají jednoznačný benefit oproti radioterapii paliativní. Není tudíž namístě žádný nihilismus: umožňuje-li stav pacienta indikovat radikální radioterapii (ve smyslu objem-dávka-čas-frakcionace), je nezbytné ji preferovat, protože výsledek je dramaticky lepší. Shrnutí výsledků léčby stádia 4 je na Obr. 3.31.

Obr. 3.31 Výsledky léčby pacientů ve stádiu 4 podle použitých terapeutických modalit

### Celkové přežití pacientů s nádorem hlavy a krku ve 4. stadiu dle typu léčby



	Operace + RT	Operace + RT + CHT	RT	RT + CHT	Paliativní RT	Paliativní RT + CHT	Symptomatická/podpůrná léčba
N	89	32	206	72	59	13	10
Žijící	65 (73,0%)	25 (78,1%)	75 (36,4%)	44 (61,1%)	18 (30,5%)	2 (15,4%)	1 (10,0%)
Zemřeli	24 (27,0%)	7 (21,9%)	131 (63,6%)	28 (38,9%)	41 (69,5%)	11 (84,6%)	9 (90,0%)
Medián přežití	48,2 měsíců	nedosažen	14,3 měsíců	21,2 měsíců	7,2 měsíců	9,7 měsíců	1,2 měsíců

\* 2 pacienti byli léčení pouze operačně – jeden zemřel, druhý stále žije



PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti ve stadiu 4 (N = 486)

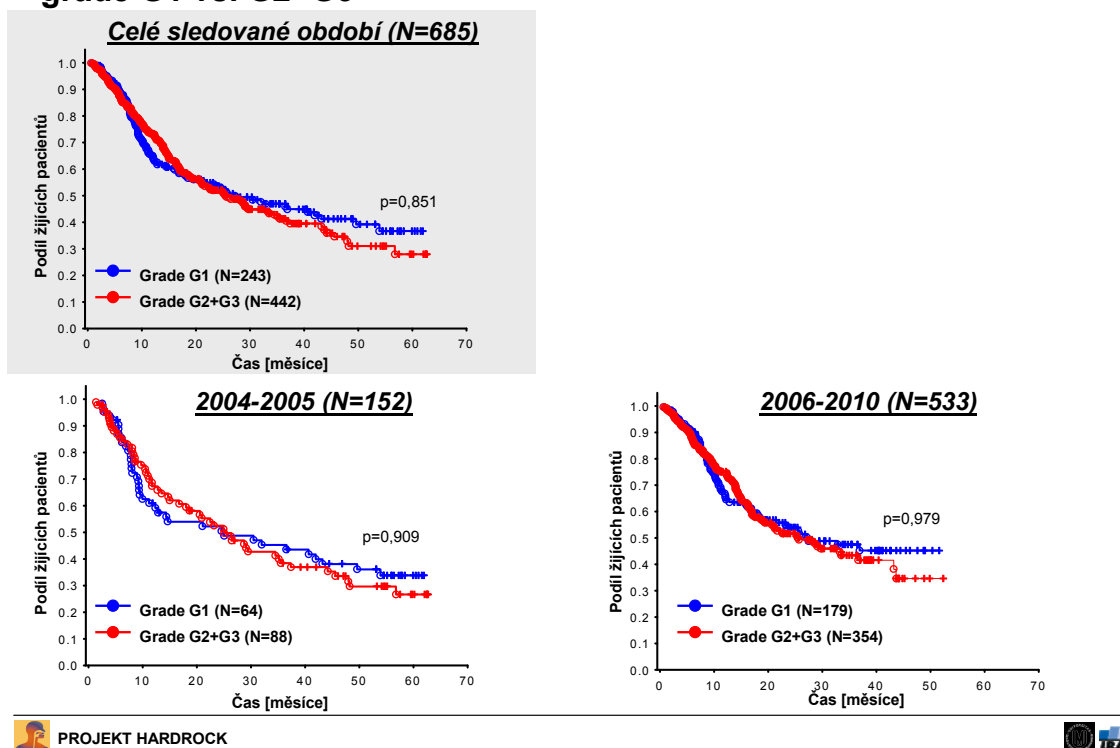


Histopatologický grading bývá uváděn jako prognostický faktor u nádorů ORL oblasti (73). Práce z posledního desetiletí však tento fakt zpochybňují a kladou důraz na detailnější analýzu biologie nádorové buňky a molekulární biomarkery jako prognostické faktory (74-77). Zatím nejsilnějším negativním prognostickým faktorem je nadměrná exprese receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR), a to jak pro lokální kontrolu tak přežití (78). Náš projekt neanalyzuje molekulární prognostické faktory podrobně; není to ostatně jeho primárním cílem. Vychází z klinicky dostupných dat, tj. z rutinních histopatologických nálezů, v nichž standardně nacházíme pouze typ tumoru a grading. Prognostický význam

gradingu pro přežití nebyl v našem souboru nalezen, a to ani po změně léčebných standardů (viz Obr.3.32). Vzhledem k tomu, že grading nádorů se statisticky signifikantně lišil v časových obdobích 2004-5 a 2006-10, je možné konstatovat, že tento fakt neměl vliv na léčebné výsledky.

Obr.3.32 Histopatologický grading nádorů a jeho vliv na přežití

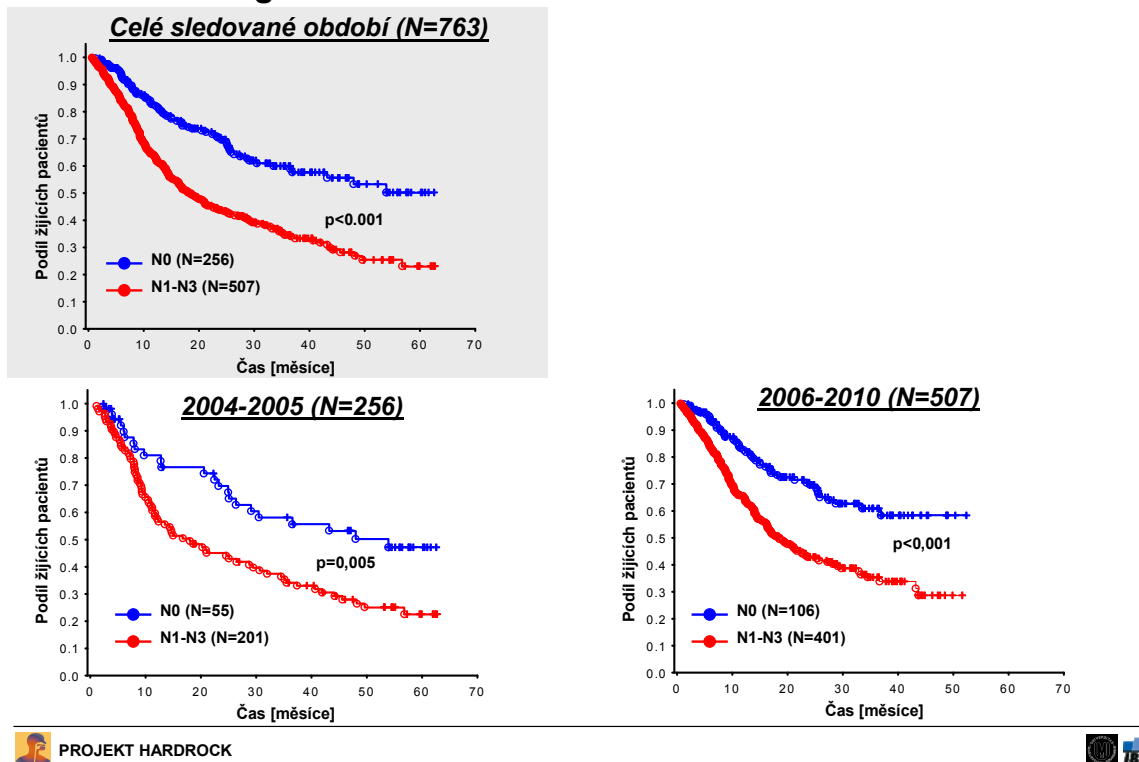
### Stratifikovaná analýza přežití dle období stanovení diagnózy: grade G1 vs. G2+G3



Stav postižení uzlin je oproti gradingu nezpochybnitelným prognostickým faktorem, ostatně je jedním z kritérií řazení pacientů do stádií. V souladu s publikovanými daty (79-81) je i v našem souboru postižení lymfatických uzlin nejsilnějším prognostickým faktorem pro celkové přežití, viz Obr. 3.33.

Obr. 3.33 Vliv postižení uzlin na celkové přežití pacientů s nádory hlavy a krku

### Stratifikovaná analýza přežití dle období stanovení diagnózy: rozsah metastáz v regionálních mízních uzlinách N0 vs. N1-N3

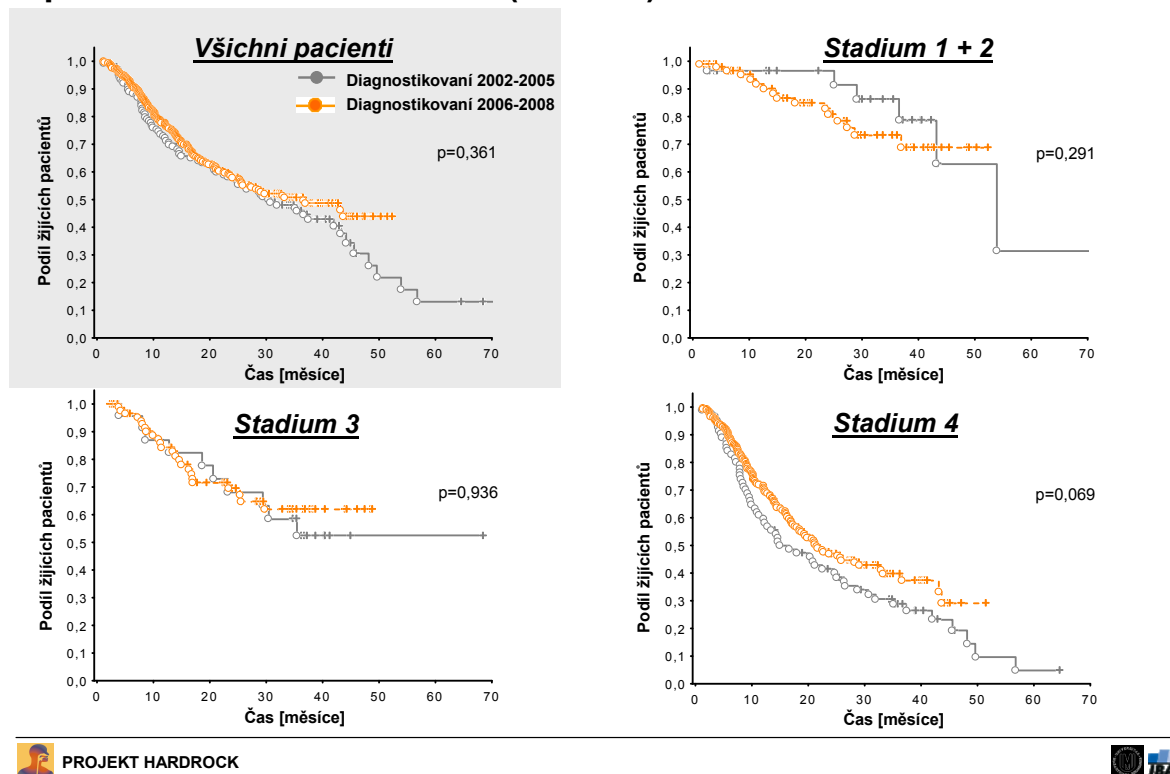


Dosažené výsledky ve smyslu lepší lokální kontroly, nižšího počtu úmrtí a srovnatelné toxicity jsou samy o sobě důkazem, že změna léčebného standardu byla smysluplná. Nejtvrdějším parametrem efektivity však zůstává celkové přežití. Vyhodnoceni byli všichni pacienti s kurativní léčbou, všichni pacienti s radioterapií a poté selektovaná skupina, která byla hlavní cílovou skupinou podstupující intenzivní radiační léčbu akcelerovanými režimy a standardním cílovým objemem.

Celkové přežití všech kurativně léčených pacientů je na Obr.3.34. Zatímco ve stádiích 1-3 jsou křivky přežití shodné, ve stádiu 4 dochází ke zřetelnému oddělení Kaplan-Meierovy křivky u pacientů v období 2006 a dále. Tento rozdíl však není statisticky signifikantní.

Obr. 3.34 Celkové přežití dle období projektu. Všichni pacienti s kurativní léčbou.

### Stratifikovaná analýza přežití dle období stanovení diagnózy: pacienti s kurativní léčbou (N = 669)

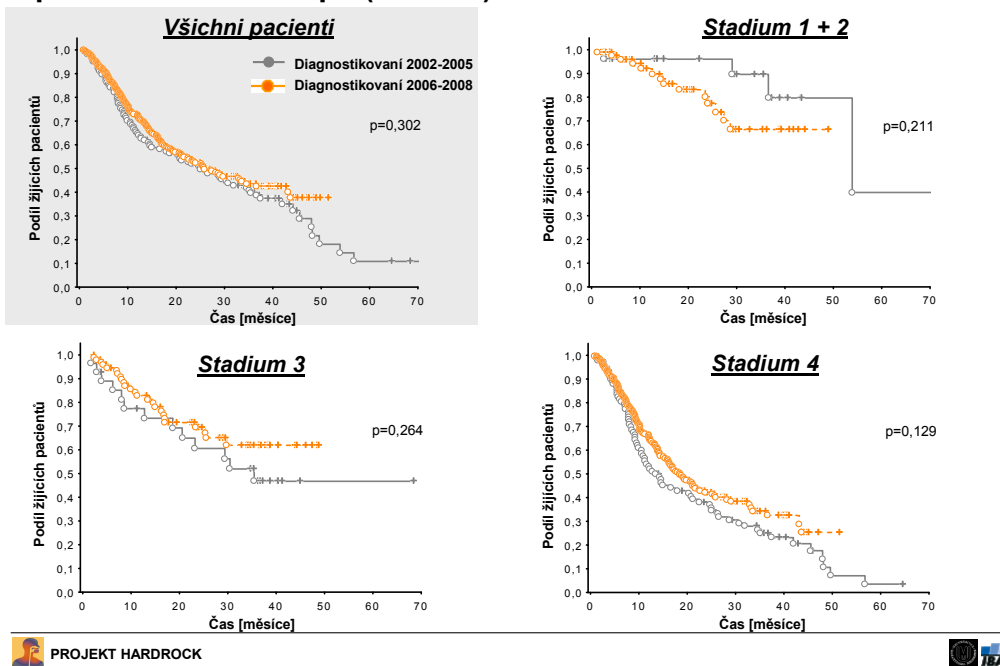


Vzhledem k tomu, že hlavní proměnnou v projektu byl způsob provedení radioterapie, vyhodnotili jsme celkové přežití všech pacientů, kteří absolvovali radiační léčbu. Ani zde nebyl rozdíl v křivkách přežití statisticky signifikantní, viz Obr. 3.35.

Všichni pacienti s radioterapií však nebyli léčeni novými frakcionačními schémata. Pacienti nespolupracující (většinou závislí na alkoholu) a pacienti nad 80 let nejsou schopni tolerovat akcelerovaná frakcionační schémata a jsou léčeni většinou s paliativním záměrem. Kromě toho jsme vyřadili pacienty závislé na alkoholu i z toho důvodu, že v letech 2004-5 jich v souboru bylo statisticky významně více a tato subpopulace by mohla ovlivnit výsledky ve smyslu falešně horšího přežití ve zmiňovaném období. Analyzovali jsme proto i podskupinu pacientů, kteří nemají tyto charakteristiky. Výsledky ukázaly, že u této dominantní podskupiny pacientů (N=498) má kvalita radioterapie signifikantní vliv na celkové přežití ve stádiu 4, viz Obr.3.36.

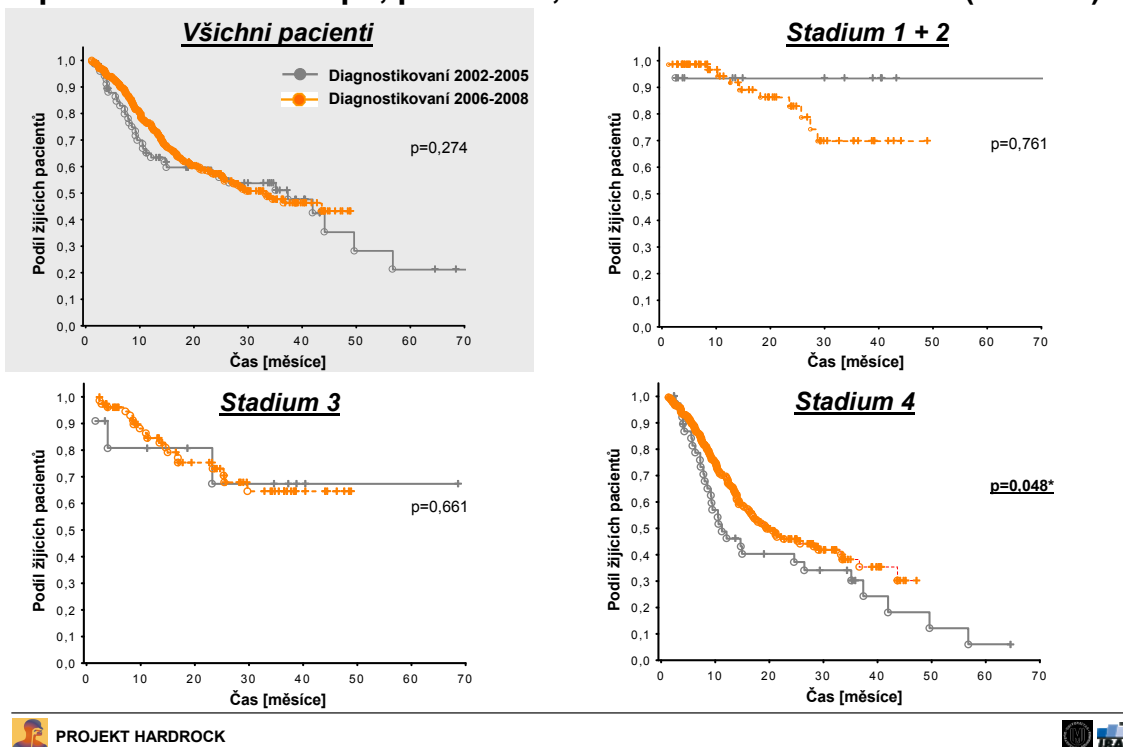
Obr. 3.35 Celkové přežití dle jednotlivých období projektu. Pacienti s radioterapií.

**Stratifikovaná analýza přežití dle období stanovení diagnózy: pacienti s radioterapií (N = 739)**



Obr. 3.36 Celkové přežití dle jednotlivých období projektu. Pacienti s radioterapií, pod 80 let, bez závislosti na alkoholu.

**Stratifikovaná analýza přežití dle období stanovení diagnózy: pacienti s radioterapií, pod 80 let, bez závislosti na alkoholu (N = 528)**





### 3.8 Shrnutí výsledků projektu

#### *Popis souboru pacientů*

- V projektu HARDROCK je zařazeno celkem 774 pacientů z období 10/2004 - 06/2010. Přes 94% pacientů je z Moravskoslezského kraje. Vzhledem ke změnám v organizaci pracoviště jsou primárně sledována dvě období: 2004-2005 a 2006-2010.
- Střední věk je 59 let.
- Muži tvoří 81% pacientů.

#### *Diagnostika*

- Sledovány jsou diagnózy C00-C14, C30-C32, C77.0. Převažují nádory rtu a dutiny ústní, hltanu a hrtanu.
- Střední doba sledování pacientů je 12,2 měsíců, 42% pacientů zemřelo.
- Základní diagnostické údaje jsou k dispozici u všech pacientů. Převažuje stadium 4 (63%), dále pak 17% stadia 1+2 a 16% stadium 3. Pouze u 4% není uvedeno stadium onemocnění.
- 85% pacientů je aktuálními nebo bývalými kuřáky, 37% je pravidelnými nebo závislými konzumenty alkoholu. 28% má pozitivní rodinnou anamnézu.

#### *Léčba pacientů*

- 86% pacientů je kurativně léčeno. 34% pacientů je operováno, radioterapií je léčeno celkem 95% pacientů, z toho 12% paliativně. V období 2004-2005 bylo 39% pacientů léčeno operativně, v období 2006-2010 to bylo jen 32%. Konkomitantní nebo adjuvantní chemoterapií bylo léčeno 6% pacientů v letech 2004-2005 a 20% v letech 2006-2010. Operací jsou léčena především stadia 1-3.
- V léčbě radioterapií jsou mezi obdobími 2004-2005 a 2006-2010 zásadní rozdíly. V letech 2004-2005 převažuje hyperfrakcionace, záření před míchu a užití dávky 76-81 Gy za 8 týdnů. V letech 2006-2010 převažuje normofrakcionace, nově jsou zavedeny akcelerované frakcionační režimy CB5w a CB6w, standardně se ozařují zadní krční uzliny. Užívá se střední dávka 66-75 Gy za 5-7 týdnů.
- RTOG akutní toxicita léčby je srovnatelná u obou období (42-46% akutní toxicity grade 3 a vyšší). Pozdní toxicita je v období 2004-2005 nižší než v období 2006-2010 (21% vs. 47%). Dodržení léčebného plánu je srovnatelné u obou období (u 75-76% zcela dodržen).

#### 4. Závěr

Management kvality v radiační onkologii má čtyři parametry: dostupnost, standardnost, bezpečnost a účinnost. Nejdůležitějším parametrem dostupnosti terapie je počet obyvatel na jeden lineární urychlovač. Data o dostupnosti léčby jsou k dispozici z veřejných informačních zdrojů (<http://www.srobf.cz/cz/PracovisteRT>). Standardnost může být do jisté míry monitorována z dat Národního onkologického registru, optimální by ale bylo provedení průzkumu typu „Patterns of care“, z nichž je možné zjistit podstatně větší množství detailních informací o způsobu terapie konkrétní diagnózy. Bezpečnost je plně v režii lokálních pracovišť; je pouze jejich zodpovědností, do jaké míry sledují tento zásadní parametr. Určitým pomocníkem jsou národní či mezinárodní akreditace, které nutí nemocnice sledovat indikátory kvality, z nichž ty bezpečnostní patří mezi prioritní. A konečně účinnost léčby můžeme hodnotit buď globálně, na základě dat o mortalitě z NOR, anebo lokálně, na jednotlivých pracovištích. Globální hodnocení ukáže komplexní trend v čase a vliv intervencí do systémů (například nárazové zlepšení přístrojového vybavení) na mortalitu. Lokální projekty pak pomáhají podrobně analyzovat místní léčebnou praxi a její vývoj.

Jako příklad modelu řízení kvality na lokálním pracovišti může sloužit prezentovaný projekt HARDROCK. Představuje syntézu všech čtyř parametrů kvality: při bezproblémové dostupnosti léčby na velkém pracovišti hodnotí vliv změny léčebného standardu radioterapie na bezpečnost (toxicita) a účinnost (lokální kontrola, přežití pacientů). Výstupy projektu přesvědčivě dokazují, že změna terapeutického přístupu může při zachování přijatelné toxicity vést k prokazatelnému zlepšení výsledků ve smyslu zlepšení lokální kontroly a celkového přežití.

## 5. Literatura

1. Chen Z, King W, Pearcey R, et al. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature. *Radiother Oncol* 2008 Apr;87(1):3-16.
2. Teshima T, Numasaki H, Shibuya H, et al. Japanese structure survey of radiation oncology in 2007 based on institutional stratification of patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Dec 1;78(5):1483-93.
3. Ruggieri-Pignon S, Pignon T, Marty M, et al. Infrastructure of radiation oncology in France: a large survey of evolution of external beam radiotherapy practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Feb 1;61(2):507-16.
4. Palacios Eito A, Espinosa Calvo M, Mañas Rueda A, et al. Radiation oncology: future needs and equipment. Current situation in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2008 Aug;10(8):478-85.
5. Ogawa K, Nakamura K, Sasaki T, et al. Japanese Patterns of Care Study Working Subgroup of Prostate Cancer. Radical external beam radiotherapy for prostate cancer in Japan: differences in the patterns of care among Japan, Germany, and the United States. *Radiat Med*. 2008 Feb;26(2):57-62. Epub 2008 Feb 27.
6. Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, et al. Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Apr 30;32(1):3-12.
7. Mayles WP; Radiotherapy Development Board. Survey of the availability and use of advanced radiotherapy technology in the UK. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010 Oct;22(8):636-42. Epub 2010 Jul 27.
8. Debouck F, Petit HB, Lartigau E. From Crex mutualisation to clinical audit. *Cancer Radiother*. 2010 Oct;14(6-7):571-5.
9. François P, Giraud P, Mollo V, et al. Risk assessment in radiation therapy. *Bull Cancer*. 2010 Jul;97(7):873-80.
10. Williamson JF, Dunscombe PB, Sharpe MB, et al. Quality assurance needs for modern image-based radiotherapy: recommendations from 2007 interorganizational symposium on "quality assurance of radiation therapy: challenges of advanced technology". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(1 Suppl):S2-12.

11. Hummel S, Simpson EL, Hemingway P, et al. Intensity-modulated radiotherapy for the treatment of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010 Oct;14(47):1-108, iii-iv.
12. Lips I, Dehnad H, Kruger AB, et al. Health-related quality of life in patients with locally advanced prostate cancer after 76 Gy intensity-modulated radiotherapy vs. 70 Gy conformal radiotherapy in a prospective and longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Nov 1;69(3):656-61. Epub 2007 May 23.
13. Chen AM, Marsano J, Perks J, et al. Comparison of IMRT Techniques in the Radiotherapeutic Management of Head and Neck Cancer: Is Tomotherapy "Better" than Step-and-Shoot IMRT? *Technol Cancer Res Treat.* 2011 Apr;10(2):171-7.
14. Freeman D, Masterson-McGary M, Friedland J. Stereotactic radiosurgery for early-intermediate risk prostate cancer: An emerging technology. *J Clin Oncol* 2011;29:Suppl 7 (Abstr.52).
15. Katz AJ, Santoro M. Stereotactic body radiotherapy for treatment of organ-confined prostate cancer: Efficacy and quality of life at 4 years. *J Clin Oncol* 2011;29:Suppl 7 (Abstr. 88).
16. Parthan A, Pruttirvarasin N, Taylor D, et al. CyberKnife for prostate cancer: is it cost-effective? *J Clin Oncol* 2011;29:Suppl 7 (Abstr. 87).
17. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. *Value Health.* 2003 Jan-Feb;6(1):9-17.
18. Blinman P, Alam M, Duric V, et al. Patients' preferences for chemotherapy in non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer.* 2010 Aug;69(2):141-7.
19. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM . Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase No. 5, version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004. GLOBOCAN 2002
20. [www.svod.cz](http://www.svod.cz)
21. Pannone G, Santoro A, Papagerakis S, et al. The role of Human Papillomavirus in the pathogenesis of Head & Neck Squamous Cell Carcinoma: an overview. *Infect Agent Cancer.* 2011 Mar 29;6(1):4.
22. Chung CH, Gillison ML. Human papillomavirus in head and neck cancer: its role in pathogenesis and clinical implications. *Clin Cancer Res.* 2009 Nov 15;15(22):6758-62.

23. Bedi G.C., Westra,WH, Gabrielson E, et al. Multiple head and neck tumors: evidence for a common clonal origin. *Cancer Res*, 1996,56,No.11,p.2484-2487.
24. Chaudhary AK, Singh M, Bharti AC, et al. Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases and their inhibitors in potentially malignant and malignant lesions of the head and neck. *J Biomed Sci*. 2010 Feb 15;17:10.
25. Trott KR. Cell repopulation and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,1990,19,No.4,p.1071-1075.
26. Fu KK, Pajak AK, Trotti A, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000,48,No.1,p.7-16.
27. Horiot JC, Bontemps P, Van den Bogaert W, et al. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol*,1997,44,No.2,p.111-121.
28. Horiot JC, Le Fur R., N'Guyen T, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol*,1992,25,No.4, p.231-241.
29. Glynne-Jones R., Hoskin P. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before chemoradiation: a flawed paradigm? *J Clin Oncol*,2007,25,No.33,p.5281-5286.
30. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med*,2007,357,No.17, p.1705-1715..
31. Pignon JP, Bourhis J., Bijnens L, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet*, 2000,355(9208),p.949-955.
32. Baujat B, Audry H., Bourhis J, et al. Chemotherapy as an adjunct to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*.2006 Oct 18;(4):CD004329.
33. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*,2006,354,No.6, p.567-578.

34. Rivera F, García-Castaño A, Vega N, et al. Cetuximab in metastatic or recurrent head and neck cancer: the EXTREME trial. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009 Oct;9(10):1421-8.
35. Terhaard CH. Postoperative and primary radiotherapy for salivary gland carcinomas: indications, techniques, and results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69 (2 Suppl.), p. S52-5.
36. Nadkarni PM, Brandt C, Frawley S, et al. Managing attribute--value clinical trials data using the ACT/DB client-server database system. *J Am Med Inform Assoc* 1998; 5(2):139-151.
37. Nadkarni PM, Brandt CM, Marenco L. WebEAV: automatic metadata-driven generation of web interfaces to entity-attribute-value databases. *J Am Med Inform Assoc* 2000;7(4):343-356.
38. Nadkarni PM, Marenco L.. Easing the transition between attribute-value databases and conventional databases for scientific data. *Proc AMIA Symp*: 2001:483-487.
39. Mor V, Laliberte L, Morris JN, et al. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer.* 1984 May 1;53(9):2002-7.
40. TNM Klasifikace zhoubných novotvarů, šesté vydání. 2004. ISBN: 80-7280-391-3.
41. Dane S, Karaşen M, Sahin O, et al. Percept Mot Skills. Lateralization of squamous cell carcinomas in the head-neck region. 2005 Feb;100(1):258-62.
42. Spitz MR Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. . *Semin Oncol.* 1994 Jun;21(3):281-8.
43. Döbrossy L. Epidemiology of head and neck cancer: magnitude of the problem. *Cancer Metastasis Rev.* 2005 Jan;24(1):9-17.
44. Ragin CC, Modugno F, Gollin SM. The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus. *J Dent Res.* 2007 Feb;86(2):104-14.
45. Jefferies S, Eeles R, Goldgar D, et al. The role of genetic factors in predisposition to squamous cell cancer of the head and neck. *Br J Cancer.* 1999 Feb;79(5-6):865-7.
46. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=994>
47. Johnson S, McDonald JT, Corsten MJ. Socioeconomic factors in head and neck cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 Aug;37(4):597-601.
48. Johnson S, McDonald JT, Corsten M, et al. Socio-economic status and head and neck cancer incidence in Canada: a case-control study. *Oral Oncol.* 2010 Mar;46(3):200-3.

49. Conway DI, McMahon AD, Smith K, et al. Components of socioeconomic risk associated with head and neck cancer: a population-based case-control study in Scotland. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Jan;48(1):11-7.
50. Pruthi RS, Lentz AC, Sand M, et al. Impact of marital status in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *World J Urol*. 2009 Aug;27(4):573-6.
51. Sanderson RJ, Montague ML. Surgical management of head and neck malignancy. *Surgeon*. 2004 Feb;2(1):7-14.
52. Grégoire V, Coche E, Cosnard G, et al. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol*. 2000 Aug;56(2):135-50.
53. Wijers OB, Levendag PC, Tan T, et al. A simplified CT-based definition of the lymph node levels in the node negative neck. *Radiother Oncol*. 1999 Jul;52(1):35-42.
54. Rasch C, Steenbakkers R, van Herk M. Target definition in prostate, head, and neck. *Semin Radiat Oncol*. 2005 Jul;15(3):136-45.
55. Reyes López V, Navalpotro Yagüe B. Adjuvant treatment of locally-advanced head and neck tumours. *Clin Transl Oncol*. 2005 Jun;7(5):183-8.
56. Fowler JF. 21 years of biologically effective dose. *Br J Radiol*. 2010 Jul;83(991):554-68.
57. Franciosi V, Fumagalli M, Biscari L, et al. Compliance and outcomes in locally advanced head and neck cancer patients treated with alternating chemo-radiotherapy in clinical practice. *Tumori*. 2003 Jan-Feb;89(1):20-5.
58. Patel UA, Patadia MO, Holloway N, Rosen F. Poor radiotherapy compliance predicts persistent regional disease in advanced head/neck cancer. *Laryngoscope*. 2009 Mar;119(3):528-33.
59. Peters LJ, O'Sullivan B, Giralt J, et al. Critical impact of radiotherapy protocol compliance and quality in the treatment of advanced head and neck cancer: results from TROG 02.02. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 20;28(18):2996-3001.
60. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol*. 1998 Apr;16(4):1310-7.
61. Bernier J, Thames HD, Smith CD, Horiot JC. Tumor response, mucosal reactions and late effects after conventional and hyperfractionated radiotherapy. *Radiother Oncol*. 1998 May;47(2):137-43.

62. Epstein JB, Beaumont JL, Gwede CK, et al. Longitudinal evaluation of the oral mucositis weekly questionnaire-head and neck cancer, a patient-reported outcomes questionnaire. *Cancer*. 2007 May 1;109(9):1914-22.
63. [www.rtog.org/members/toxicity.html](http://www.rtog.org/members/toxicity.html)
64. Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol*. 2003 Jul;13(3):176-81.
65. Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J, et al. EORTC Late Effects Working Group. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Radiother Oncol*. 1995 Apr;35(1):11-5.
66. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009 Jul;92(1):4-14.
67. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47.
68. Stevens CM, Huang SH, Fung S, et al. Retrospective Study of Palliative Radiotherapy in Newly Diagnosed Head and Neck Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Oct 14.
69. Sessions DG, Lenox J, Spector GJ, et al. Analysis of treatment results for base of tongue cancer. *Laryngoscope*. 2003 Jul;113(7):1252-61.
70. Harrison LB, Ferlito A, Shaha AR, et al. Current philosophy on the management of cancer of the base of the tongue. *Oral Oncol*. 2003 Feb;39(2):101-5.
71. Han P, Hu K, Frank DK, et al. Management of cancer of the base of tongue. *Otolaryngol Clin North Am*. 2005 Feb;38(1):75-85.
72. Malone JP, Stephens JA, Grecula JC, et al. Disease control, survival, and functional outcome after multimodal treatment for advanced-stage tongue base cancer. *Head Neck*. 2004 Jul;26(7):561-72.
73. Wendt TG, Bank P. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Onkologie*. 2002 Jun;25(3):208-12.
74. Hussein MR, Cullen K. Molecular biomarkers in HNSCC: prognostic and therapeutic implications. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2001 Jun;1(1):116-24.
75. Thomas GR, Nadiminti H, Regalado J. Molecular predictors of clinical outcome in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Exp Pathol*. 2005 Dec;86(6):347-63.



76. Van den Broek GB, Wildeman M, Rasch CR, et al. Molecular markers predict outcome in squamous cell carcinoma of the head and neck after concomitant cisplatin-based chemoradiation. *Int J Cancer*. 2009 Jun 1;124(11):2643-50.
77. Hoogsteen IJ, Marres HA, Bussink J, et al. Tumor microenvironment in head and neck squamous cell carcinomas: predictive value and clinical relevance of hypoxic markers. A review. *Head Neck*. 2007 Jun;29(6):591-604.
78. Ang KK, Berkey BA, Tu X, et al. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res*. 2002 Dec 15;62(24):7350-6.
79. Ferlito A, Shaha AR, Rinaldo A. The incidence of lymph node micrometastases in patients pathologically staged N0 in cancer of oral cavity and oropharynx. *Oral Oncol*. 2002a;38:3-5.
80. Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO, et al. Prognostic significance of microscopic and macroscopic extracapsular spread from metastatic tumor in the cervical lymph nodes. *Oral Oncol*. 2002b;38:747-751.
81. Howell GM, Grandis JR. Molecular mediators of metastasis in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2005;27:710-717.

## 6. Přílohy

### Příloha 1

Podrobná struktura parametrické dokumentace onkologického pacienta v projektu HARDROCK

## Projekt HARDROCK: Parametrická dokumentace onkologického pacienta

### I. Minimální identifikační záznam

#### Identifikace pacienta

- ⌚ ID kód - Unikátní kód, nahradí v databázi osobní data pacientů
- ⌚ Vzdělání (výběr)
  - VŠ
  - SŠ s maturitou
  - SŠ bez maturity
  - Vyučen
  - Základní
- ⌚ Zaměstnání (výběr)
  - nezjištěno
  - dítě
  - vedoucí a řídicí pracovník
  - vědecký a odborný (duševní) pracovník
  - technický, zdravotnický a pedagogický pracovník
  - nižší administrativní pracovník
  - provozní pracovník pracující ve službách
  - kvalifikovaný zemědělský a lesní dělník
  - řemeslník nebo kvalifikovaný dělník
  - obsluha strojů a zařízení
  - pomocný a nekvalifikovaný pracovník
  - nepracující, invalida
  - nepracující, důchodce

#### Administrativní údaje

- ⌚ Odesílající pracoviště (IČO žadatele) (text)
- ⌚ Praktický lékař (text)
- ⌚ Pojišťovna (výběr)
  - 111 - Všeobecná zdravotní pojišťovna
  - 201 - Vojenská zdravotní pojišťovna
  - 205 - Hutnická zaměstnanecká pojišťovna
  - 207 - Oborová pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví
  - 209 - Zaměstnanecká pojišťovna Škoda
  - 211 - Zdravotní pojišťovna Ministerstva vnitra ČR
  - 213 - Revírní bratrská pokladna
  - 217 - Zdravotní pojišťovna METAL-ALIANCE
  - 222 - Česká národní zdravotní pojišťovna
  - 999 - Není pojištěncem české ZP

#### Komorbidity

- Kód MKN 10 (text)
- Popis (text)

#### Předchozí zhoubný nádor

- Předchozí zhoubný nádor (ano/ne)
- Kód MKN10 (text)
- Rok diagnózy (celé číslo)

## **Zhoubný nádor v rodině – u koho**

*(tabulka)*

- ⌚ U koho (výběr)
  - sestra
  - bratr
  - matka
  - otec
  - babička
  - dědeček
  - sestřenice
  - synovec
  - teta
  - strýc
  - široké příbuzenstvo
  - bratranec
  - neteř
- ⌚ Věk v době diagnózy (celé číslo)

## **Rodinný stav**

- ⌚ Rodinný stav (výběr)
  - Svobodný/á
  - Ženatý/vdaná
  - Rozvedený/á
  - Vdovec/vdova

## **Abusus**

- ⌚ Kouření (výběr)
  - Neznámo
  - Nikdy
  - Dříve
  - Nyní
- ⌚ Alkohol (výběr)
  - Neznámo
  - Nikdy
  - Dříve
  - Nyní
- ⌚ Pokud dříve nebo nyní – stupeň (výběr)
  - Příležitostný konzument
  - Pravidelný konzument
  - Závislost

## **Zařazení pacienta v klinických studiích**

Číslo studie (text)

Od (datum)

Do (datum)

## **II. Primární diagnostika**

### **Významné datумы**

Datum konečného stanovení diagnózy ZN (datum)

Datum stanovení histopatologické klasifikace (datum)

### **Primární diagnostika**

- ⌚ Dg slovně (text)
- ⌚ Kód diagnózy (výběr)

- Neznámo
- C00 - Zhoubný novotvar rtu
- C000 - ZN - horní ret, zevní
- C001 - ZN - dolní ret, zevní
- C002 - ZN - ret zevní, NS
- C003 - ZN - horní ret, vnitřní strana
- C004 - ZN - dolní ret, vnitřní strana
- C005 - ZN - ret neurčen, vnitřní strana
- C006 - ZN - komisura rtů
- C008 - ZN - léze přesahující ret
- C009 - ZN - ret, NS
- C01 - Zhoubný novotvar kořene jazyka
- C02 - Zhoubný novotvar jiných a neurčených částí jazyka
- C020 - ZN - hřbetní strana jazyka
- C021 - ZN - hrana jazyka
- C022 - ZN - spodní strana jazyka
- C023 - ZN - přední dvě třetiny jazyka, část NS
- C024 - ZN - jazyková mandle
- C028 - ZN - léze přesahující jazyk
- C029 - ZN - jazyk, NS
- C03 - Zhoubný novotvar dásně - gingivy
- C030 - ZN - horní dásně
- C031 - ZN - dolní dásně
- C039 - ZN - dásně, NS
- C04 - Zhoubný novotvar ústní spodiny
- C040 - ZN - přední část spodiny ústní
- C041 - ZN - postranní část spodiny ústní
- C048 - ZN - léze přesahující spodinu ústní
- C049 - ZN - spodina ústní, NS
- C05 - Zhoubný novotvar patra
- C050 - ZN - tvrdé patro
- C051 - ZN - měkké patro
- C052 - ZN - čípek-uvula
- C058 - ZN - léze přesahující patro
- C059 - ZN - patro, NS
- C06 - Zhoubný novotvar jiných a neurčených částí úst
- C060 - ZN - sliznice tváře
- C061 - ZN - ústní předsíň - vestibulum oris
- C062 - ZN - retromolární oblast
- C068 - ZN - léze přesahující jiné a neurčené části úst
- C069 - ZN - ústa, NS
- C07 - Zhoubný novotvar příušní (parotické) žlázy
- C08 - Zhoubný novotvar jiných a neurčených slinných žláz
- C080 - ZN - podčelistní žláza - glandula submandibularis, submaxillaris
- C081 - ZN - podjazyková žláza - glandula sublingualis
- C088 - ZN - léze přesahující velké slinné žlázy
- C089 - ZN - velká slinná žláza NS
- C09 - Zhoubný novotvar mandle - tonsily
- C090 - ZN - fossa tonsillaris
- C091 - ZN - tonzilární oblouky (přední) (zadní)
- C098 - ZN - léze přesahující mandli
- C099 - ZN - mandle - tonsilla, NS
- C10 - Zhoubný novotvar ústní části hltanu - orofaryngu
- C100 - ZN - vallecula
- C101 - ZN - přední strana příklopky hrtanové - epiglotidy
- C102 - ZN - boční stěna orofaryngu

- C103 - ZN - zadní stěna orofaryngu
- C104 - ZN - branchiální rozštěp
- C108 - ZN - léze přesahující orofarynx
- C109 - ZN - orofarynx, NS
- C11 - Zhoubný novotvar nosohltanu - nazofaryngu
- C110 - ZN - horní stěna - strop nosohltanu
- C111 - ZN - zadní stěna nosohltanu
- C112 - ZN - boční stěna nosohltanu
- C113 - ZN - přední stěna nosohltanu
- C118 - ZN - léze přesahující nosohltan
- C119 - ZN - nosohltan - nasopharynx, NS
- C12 - Zhoubný novotvar pyriiformního sinu
- C13 - Zhoubný novotvar hypofaryngu
- C130 - ZN - postkrikoidní krajina - regio postericoida
- C131 - ZN - aryepiglotická řasa, hypofaryngeální strana
  
- C132 - ZN - zadní stěna hypofaryngu
- C138 - ZN - léze přesahující hypofarynx
- C139 - ZN - hypofarynx, NS
- C14 - Zhoubný novotvar jiných a nepřesně určených lokalizací rtu, ústní dutiny a hltanu
- C140 - ZN - hltan - pharynx NS
- C141 - ZN - laryngofarynx
- C142 - ZN - Waldeyerův kruh
- C148 - ZN - léze přesahující ret, ústní dutinu a hltan
- C30 - Zhoubný novotvar nosní dutiny a středního ucha
- C300 - ZN - nosní dutina
- C301 - ZN - střední ucho
- C31 - Zhoubný novotvar vedlejších dutin
- C310 - ZN - čelistní dutina - sinus maxillaris
- C311 - ZN - čichová dutina - sinus ethmoidalis
- C312 - ZN - čelní dutina - sinus frontalis
- C313 - ZN - klínová dutina - sinus sphenoidalis
- C318 - ZN - léze přesahující vedlejší dutiny nosní
- C319 - ZN - vedlejší dutina, NS
- C32 - Zhoubný novotvar hrtanu
- C320 - ZN - glottis
- C321 - ZN - supraglottis
- C322 - ZN - subglottis
- C323 - ZN - hrtanová chrupavka
- C328 - ZN - léze přesahující hrtan
- C329 - ZN - hrtan - larynx, NS
- D00 - Carcinoma in situ dutiny ústní, jícnu a žaludku
- D000 - Carcinoma in situ- ret, dutina ústní a hltan
- D001 - Carcinoma in situ- jícen

#### 🕒 Topografie (výběr)

- Neznámo
- C00 - RET
- C000 - Zevní horní ret
- C001 - Zevní dolní ret
- C002 - Zevní ret, NS
- C003 - Sliznice horního rtu
- C004 - Sliznice dolního rtu
- C005 - Sliznice rtu, NS
- C006 - Commissura labiorum
- C008 - Přesahující léze rtu

- C009 - Ret, NS
- C01 - KOŘEN JAZYKA
- C019 - Kořen jazyka, NS
- C02 - JINÉ A NESPECIFIKOVANÉ ČÁSTI JAZYKA
- C020 - Hřbet jazyka, NS
- C021 - Okraj jazyka
- C022 - Spodní plocha jazyka, NS
- C023 - Přední dvě třetiny jazyka, NS
- C024 - Mandle jazyková
- C028 - Přesahující léze jazyka
- C029 - Jazyk, NS
- C03 - DÁSEŇ
- C030 - Horní dásěň
- C031 - Dolní dásěň
- C039 - Dásěň, NS
- C04 - SPODINA DUTINY ÚSTNÍ
- C040 - Přední část spodiny dutiny ústní
- C041 - Boční část spodiny dutiny ústní
- C048 - Přesahující léze spodiny dutiny ústní
- C049 - Spodina dutiny ústní, NS
- C05 - PATRO
- C050 - Tvrdé patro
- C051 - Měkké patro, NS
- C052 - Uvula
- C058 - Přesahující léze patra
- C059 - Patro, NS
- C06 - JINÉ A NESPECIFIKOVANÉ ČÁSTI ÚST
- C060 - Tvářová sliznice
- C061 - Vestibulum oris
- C062 - Retromolární oblast
- C068 - Přesah. léze dalších a nespecif. částí úst
- C069 - Ústa, NS
- C07 - PAROTIS
- C079 - Glandula parotis
- C08 - JINÉ A NESPECIFIKOV. VELKÉ SLINNÉ ŽLÁZY
- C080 - Glandula submandibularis
- C081 - Glandula sublingualis
- C088 - Přesahující léze velkých slinných žláz
- C089 - Velké slinné žlázy, NS
- C09 - MANDLE PATROVÁ
- C090 - Fossa tonsillaris
- C091 - Patrový oblouk
- C098 - Přesahující léze tonzily
- C099 - Mandle, NS
- C10 - OROFARYNX
- C100 - Vallecula epiglottica
- C101 - Přední plocha epiglotis
- C102 - Boční stěna orofaryngu
- C103 - Zadní stěna orofaryngu
- C104 - Žaberní štěrbina
- C108 - Přesahující léze orofaryngu
- C109 - Orofarynx, NS
- C11 - NAZOFARYNX
- C110 - Horní stěna nazofaryngu
- C111 - Zadní stěna nazofaryngu
- C112 - Boční stěna nazofaryngu

- C113 - Přední stěna nazofaryngu
- C118 - Přesahující léze nazofaryngu
- C119 - Nazofarynx, NS
- C12 - RECESSUS PYRIFORMIS
- C129 - Recessus pyriformis
- C13 - HYPOFARYNX
- C130 - Postkrikoidní oblast
- C131 - Hypofaryng.povrch aryepiglotické řasy
- C132 - Zadní stěna hypofaryngu
- C138 - Přesahující léze hypofaryngu
- C139 - Hypofarynx, NS
- C14 - J. A NEPŘ.DEF.M.NA RTU, V DUT.ÚST.A FAR
- C140 - Farynx, NS
- C141 - Laryngofarynx
- C142 - Waldeyerův okruh
- C148 - Přesah.léze rtů, dutiny ústní a faryngu
- C30 - DUTINA NOSNÍ A STŘEDNÍ UCHO
- C300 - Dutina nosní
- C301 - Střední ucho
- C31 - VEDLEJŠÍ DUTINY NOSNÍ
- C310 - Sinus maxillaris
- C311 - Sinus ethmoidalis
- C312 - Sinus frontalis
- C313 - Sinus sphenoidalis
- C318 - Přesah.léze vedlejších dutin nosních
- C319 - Vedlejší dutina nosní, NS
- C32 - LARYNX
- C320 - Glottis
- C321 - Supraglottis
- C322 - Subglottis
- C323 - Laryngeální chrupavka
- C328 - Přesahující léze laryngu
- C329 - Larynx, NS

#### 🕒 Histologie (výběr)

- Epidermoidní
- Nediferencovaný
- Lymfoepiteliom
- Adenokarcinom
- Jiný

#### 🕒 Morfologie (výběr)

- Neznámo
- Nádor, maligní
- Nádorové buňky, maligní
- Maligní nádor, malobuněčný
- Maligní nádor, obrovskobuněčný
- Maligní nádor, vřetenobuněčný
- Maligní nádor z jasných buněk
- Karcinom in situ, NS
- Karcinom, NS
- Epiteliom, maligní
- Velkobuněčný karcinom, NS
- Velkobuněčný neuroendokrinní karcinom
- Velkobuněčný karcinom rhabdoidního fenotypu
- Karcinom z buněk se sklovitou "glassy" cytoplazmou

- Karcinom, nediferencovaný, NS
- Karcinom, anaplastický, NS
- Pleomorfní karcinom
- Obrovskobuněčný a vřetenobuněčný karcinom
- Obrovskobuněčný karcinom
- Vřetenobuněčný karcinom, NS
- Pseudosarkomatózní karcinom
- Karcinom z polygonálních buněk
- Karcinom s obrovskými buňkami podobnými osteoklastům
- Malobuněčný karcinom, NS
- Malobuněčný karcinom, vřetenobuněčný
- Papilární karcinom in situ
- Papilární karcinom, NS
- Verukózní karcinom, NS
- Papilární dlaždicový karcinom, neinvazivní
- Papilární dlaždicový karcinom
- Dlaždicový karcinom in situ, NS
- Dlaždicový karcinom, NS
- Dlaždicový karcinom,rohovějící, NS
- Dlaždicový karcinom velkobuněčný, nerohovějící, NS
- Dlaždicový karcinom malobuněčný, nerohovějící
- Dlaždicový karcinom vřetenobuněčný
- Dlaždicový karcinom, adenoidní
- Dlaždicový karcinom in situ se spornou stromální invazí
- Dlaždicový karcinom, mikroinvazivní
- Dlaždicový karcinom s tvorbou "rohu"
- Bowenova nemoc
- Lymfoepitelový karcinom
- Bazaloidní dlaždicový karcinom
- Dlaždicový karcinom z jasných buněk
- Adenokarcinom in situ, NS
- Adenokarcinom, NS
- Skirhotický adenokarcinom
- Adenokarcinom s povrchovým šířením
- Bazocelulární adenokarcinom
- Trabekulární adenokarcinom
- Adenoidně cystický karcinom
- Kribriformní karcinom in situ
- Kribriformní karcinom, NS
- Adenokarcinom se smíšenými buněčnými subtypy
- Papilární adenokarcinom, NS
- Adenokarcinom in situ ve vilózním adenomu
- Adenokarcinom ve vilózním adenomu
- Vilózní adenokarcinom
- Adenokarcinom in situ v tubulovilózním adenomu
- Adenokarcinom v tubulovilózním adenomu
- Oxyfilní adenokarcinom
- Adenokarcinom z jasných buněk, NS
- Mukoepidermoidní karcinom
- Cystadenokarcinom, NS
- Mucinózní adenokarcinom
- Adenokarcinom hlenotvorný
- Adenokarcinom s dlaždicovou metaplázií
- Adenokarcinom s kartilaginózní a kostní metaplázií
- Adenokarcinom s vřetenobuněčnou metaplázií
- Adenokarcinom s apokrinní metaplázií



- Adenokarcinom s neuroendokrinní diferenciací
- Metaplastický karcinom, NS
- Adenokarcinom tubulární
- Karcinom bazocelulární, NS
- Karcinom bazoskvamózní

⌚ Grade (výběr)

- G1
- G2
- G3
- G4
- Gx

⌚ cT (výběr)

- T0
- T1
- T1a
- T1b
- T2
- T2a
- T2b
- T3
- T4
- T4a
- T4b
- Tis
- TX

⌚ T: lateralita (výběr)

- Nemá smysl
- Vlevo
- Vpravo
- Obě

⌚ cN (výběr)

- N0
- N1
- N2
- N2a
- N2b
- N2c
- N3
- N3a
- N3b
- NX

⌚ cM (výběr)

- M0
- M1
- MX

⌚ PUL - plicní (ano/ne)

⌚ OSS - kostní (ano/ne)

⌚ HEP - jaterní (ano/ne)

⌚ BRA - mozkové (ano/ne)

⌚ LYM - uzlinové (ano/ne)

- MAR - kostní dřeně (ano/ne)
- PLE - pleurální (ano/ne)
- PER - peritoneální (ano/ne)
- ADR - nadledvinkové (ano/ne)
- SKI - kožní (ano/ne)
- OTH - jiné (ano/ne)

M: četnost (výběr)

- 1
- 2
- 3
- m

Klinické stadium (výběr)

- 1
- 2
- 2A
- 2B
- 3
- 4
- 4A
- 4B
- 4C
- Neznámo

**Stav pacienta před zahájením léčby**

- Hmotnost pacienta při diagnóze [kg] (reálné číslo)
- Výška [cm] (reálné číslo)
- Tělesný povrch [m<sup>2</sup>] (reálné číslo)
- Celkový tělesný stav KI [%] (výběr)
  - 100
  - 90
  - 80
  - 70
  - 60
  - 50
  - 40
  - 30
  - 20
  - 10

- Váhový úbytek za půl roku 10% a více (ano/ne)

**Histopatologická klasifikace**

- Kód diagnózy (výběr)
  - Neznámo
  - C00 - Zhoubný novotvar rtu
  - C000 - ZN - horní ret, zevní
  - C001 - ZN - dolní ret, zevní
  - C002 - ZN - ret zevní, NS
  - C003 - ZN - horní ret, vnitřní strana
  - C004 - ZN - dolní ret, vnitřní strana
  - C005 - ZN - ret neurčen, vnitřní strana
  - C006 - ZN - komisura rtů
  - C008 - ZN - léze přesahující ret

- C009 - ZN - ret,NS
- C01 - Zhoubný novotvar kořene jazyka
- C02 - Zhoubný novotvar jiných a neurčených částí jazyka
- C020 - ZN - hřbetní strana jazyka
- C021 - ZN - hrana jazyka
- C022 - ZN - spodní strana jazyka
- C023 - ZN - přední dvě třetiny jazyka, část NS
- C024 - ZN - jazyková mandle
- C028 - ZN - léze přesahující jazyk
- C029 - ZN - jazyk, NS
- C03 - Zhoubný novotvar dásně - gingivy
- C030 - ZN - horní dásně
- C031 - ZN - dolní dásně
- C039 - ZN - dásně, NS
- C04 - Zhoubný novotvar ústní spodiny
- C040 - ZN - přední část spodiny ústní
- C041 - ZN - postranní část spodiny ústní
- C048 - ZN - léze přesahující spodinu ústní
- C049 - ZN - spodina ústní, NS
- C05 - Zhoubný novotvar patra
- C050 - ZN - tvrdé patro
- C051 - ZN - měkké patro
- C052 - ZN - čípek-uvula
- C058 - ZN - léze přesahující patro
- C059 - ZN - patro, NS
- C06 - Zhoubný novotvar jiných a neurčených částí úst
- C060 - ZN - sliznice tváře
- C061 - ZN - ústní předsíň - vestibulum oris
- C062 - ZN - retromolární oblast
- C068 - ZN - léze přesahující jiné a neurčené části úst
- C069 - ZN - ústa, NS
- C07 - Zhoubný novotvar příušní (parotické) žlázy
- C08 - Zhoubný novotvar jiných a neurčených slinných žláz
- C080 - ZN - podčelistní žláza - glandula submandibularis, submaxillaris
- C081 - ZN - podjazyková žláza - glandula sublingualis
- C088 - ZN - léze přesahující velké slinné žlázy
- C089 - ZN - velká slinná žláza NS
- C09 - Zhoubný novotvar mandle - tonzily
- C090 - ZN - fossa tonsillaris
- C091 - ZN - tonzilární oblouky (přední) (zadní)
- C098 - ZN - léze přesahující mandli
- C099 - ZN - mandle - tonsilla, NS
- C10 - Zhoubný novotvar ústní části hltanu - orofaryngu
- C100 - ZN - vallecula
- C101 - ZN - přední strana příklopky hrtanové - epiglottidy
- C102 - ZN - boční stěna orofaryngu
- C103 - ZN - zadní stěna orofaryngu
- C104 - ZN - branchiální rozštěp
- C108 - ZN - léze přesahující orofarynx
- C109 - ZN - orofarynx, NS
- C11 - Zhoubný novotvar nosohltanu - nazofaryngu
- C110 - ZN - horní stěna - strop nosohltanu
- C111 - ZN - zadní stěna nosohltanu
- C112 - ZN - boční stěna nosohltanu
- C113 - ZN - přední stěna nosohltanu
- C118 - ZN - léze přesahující nosohltan

- C119 - ZN - nosohltan - nasopharynx, NS
- C12 - Zhoubný novotvar pyrifonního sinu
- C13 - Zhoubný novotvar hypofaryngu
- C130 - ZN - postkrikoidní krajina - regio postcricoidea
- C131 - ZN - aryepiglotická řasa, hypofaryngeální strana
- C132 - ZN - zadní stěna hypofaryngu
- C138 - ZN - léze přesahující hypofarynx
- C139 - ZN - hypofarynx, NS
- C14 - Zhoubný novotvar jiných a nepřesně určených lokalizací rtu, ústní dutiny a hltanu
- C140 - ZN - hltan - pharynx NS
- C141 - ZN - laryngofarynx
- C142 - ZN - Waldeyerův kruh
- C148 - ZN - léze přesahující ret, ústní dutinu a hltan
- C30 - Zhoubný novotvar nosní dutiny a středního ucha
- C300 - ZN - nosní dutina
- C301 - ZN - střední ucho
- C31 - Zhoubný novotvar vedlejších dutin
- C310 - ZN - čelistní dutina - sinus maxillaris
- C311 - ZN - čichová dutina - sinus ethmoidalis
- C312 - ZN - čelní dutina - sinus frontalis
- C313 - ZN - klínová dutina - sinus sphenoidalis
- C318 - ZN - léze přesahující vedlejší dutiny nosní
- C319 - ZN - vedlejší dutina, NS
- C32 - Zhoubný novotvar hrtanu
- C320 - ZN - glottis
- C321 - ZN - supraglottis
- C322 - ZN - subglottis
- C323 - ZN - hrtanová chrupavka
- C328 - ZN - léze přesahující hrtan
- C329 - ZN - hrtan - larynx, NS
- D00 - Carcinoma in situ dutiny ústní, jícnu a žaludku
- D000 - Carcinoma in situ- ret, dutina ústní a hltan
- D001 - Carcinoma in situ- jícen

#### ⌚ Topografie (výběr)

- Neznámo
- C00 - RET
- C000 - Zevní horní ret
- C001 - Zevní dolní ret
- C002 - Zevní ret, NS
- C003 - Sliznice horního rtu
- C004 - Sliznice dolního rtu
- C005 - Sliznice rtu, NS
- C006 - Commissura labiorum
- C008 - Přesahující léze rtu
- C009 - Ret, NS
- C01 - KÖŘEN JAZYKA
- C019 - Kořen jazyka, NS
- C02 - JINÉ A NESPECIFIKOVANÉ ČÁSTI JAZYKA
- C020 - Hřbet jazyka, NS
- C021 - Okraj jazyka
- C022 - Spodní plocha jazyka, NS
- C023 - Přední dvě třetiny jazyka, NS
- C024 - Mandle jazyková
- C028 - Přesahující léze jazyka
- C029 - Jazyk, NS

- C03 - DÁSEŇ
- C030 - Horní dásěň
- C031 - Dolní dásěň
- C039 - Dásěň, NS
- C04 - SPODINA DUTINY ÚSTNÍ
- C040 - Přední část spodiny dutiny ústní
- C041 - Boční část spodiny dutiny ústní
- C048 - Přesahující léze spodiny dutiny ústní
- C049 - Spodina dutiny ústní, NS
- C05 - PATRO
- C050 - Tvrdé patro
- C051 - Měkké patro, NS
- C052 - Uvula
- C058 - Přesahující léze patra
- C059 - Patro, NS
- C06 - JINÉ A NESPECIFIKOVANÉ ČÁSTI ÚST
- C060 - Tvářová sliznice
- C061 - Vestibulum oris
- C062 - Retromolární oblast
- C068 - Přesah. léze dalších a nespecif. částí úst
- C069 - Ústa, NS
- C07 - PAROTIS
- C079 - Glandula parotis
- C08 - JINÉ A NESPECIFIKOV. VELKÉ SLINNÉ ŽLÁZY
- C080 - Glandula submandibularis
- C081 - Glandula sublingualis
- C088 - Přesahující léze velkých slinných žláz
- C089 - Velké slinné žlázy, NS
- C09 - MANDLE PATROVÁ
- C090 - Fossa tonsillaris
- C091 - Patrový oblouk
- C098 - Přesahující léze tonzily
- C099 - Mandle, NS
- C10 - OROFARYNX
- C100 - Vallecula epiglottica
- C101 - Přední plocha epiglotis
- C102 - Boční stěna orofaryngu
- C103 - Zadní stěna orofaryngu
- C104 - Žaberní štěrbina
- C108 - Přesahující léze orofaryngu
- C109 - Orofarynx, NS
- C11 - NAZOFARYNX
- C110 - Horní stěna nazofaryngu
- C111 - Zadní stěna nazofaryngu
- C112 - Boční stěna nazofaryngu
- C113 - Přední stěna nazofaryngu
- C118 - Přesahující léze nazofaryngu
- C119 - Nazofarynx, NS
- C12 - RECESSUS PYRIFORMIS
- C129 - Recessus pyriformis
- C13 - HYPOFARYNX
- C130 - Postkrikoidní oblast
- C131 - Hypofaryng. povrch aryepiglotické řasy
- C132 - Zadní stěna hypofaryngu
- C138 - Přesahující léze hypofaryngu
- C139 - Hypofarynx, NS

- C14 - J. A NEPŘ.DEF.M.NA RTU, V DUT.ÚST.A FAR
- C140 - Farynx, NS
- C141 - Laryngofarynx
- C142 - Waldeyerův okruh
- C148 - Přesah.léze rtů, dutiny ústní a faryngu
- C30 - DUTINA NOSNÍ A STŘEDNÍ UCHO
- C300 - Dutina nosní
- C301 - Střední ucho
- C31 - VEDLEJŠÍ DUTINY NOSNÍ
- C310 - Sinus maxillaris
- C311 - Sinus ethmoidalis
- C312 - Sinus frontalis
- C313 - Sinus sphenoidalis
- C318 - Přesah.léze vedlejších dutin nosních
- C319 - Vedlejší dutina nosní, NS
- C32 - LARYNX
- C320 - Glottis
- C321 - Supraglottis
- C322 - Subglottis
- C323 - Laryngeální chrupavka
- C328 - Přesahující léze laryngu
- C329 - Larynx, NS
- ⌚ Morfologie (výběr)
  - Neznámo
  - Nádor, maligní
  - Nádorové buňky, maligní
  - Maligní nádor, malobuněčný
  - Maligní nádor, obrovskobuněčný
  - Maligní nádor, vřetenobuněčný
  - Maligní nádor z jasných buněk
  - Karcinom in situ, NS
  - Karcinom, NS
  - Epiteliom, maligní
  - Velkobuněčný karcinom, NS
  - Velkobuněčný neuroendokrinní karcinom
  - Velkobuněčný karcinom rhabdoidního fenotypu
  - Karcinom z buněk se sklovitou "glassy" cytoplazmou
  - Karcinom, nediferencovaný, NS
  - Karcinom, anaplastický, NS
  - Pleomorfní karcinom
  - Obrovskobuněčný a vřetenobuněčný karcinom
  - Obrovskobuněčný karcinom
  - Vřetenobuněčný karcinom, NS
  - Pseudosarkomatózní karcinom
  - Karcinom z polygonálních buněk
  - Karcinom s obrovskými buňkami podobnými osteoklastům
  - Malobuněčný karcinom, NS
  - Malobuněčný karcinom, vřetenobuněčný
  - Papilární karcinom in situ
  - Papilární karcinom, NS
  - Verukózní karcinom, NS
  - Papilární dlaždicový karcinom, neinvazivní
  - Papilární dlaždicový karcinom
  - Dlaždicový karcinom in situ, NS
  - Dlaždicový karcinom, NS
  - Dlaždicový karcinom,rohovějící, NS

- Dlaždicový karcinom velkobuněčný, nerohovějící, NS
- Dlaždicový karcinom malobuněčný, nerohovějící
- Dlaždicový karcinom vřetenobuněčný
- Dlaždicový karcinom, adenoidní
- Dlaždicový karcinom in situ se spornou stromální invazí
- Dlaždicový karcinom, mikroinvazivní
- Dlaždicový karcinom s tvorbou "rohu"
- Bowenova nemoc
- Lymfoepitelový karcinom
- Bazaloidní dlaždicový karcinom
- Dlaždicový karcinom z jasných buněk
- Adenokarcinom in situ, NS
- Adenokarcinom, NS
- Skirhotický adenokarcinom
- Adenokarcinom s povrchovým šířením
- Bazocelulární adenokarcinom
- Trabekulární adenokarcinom
- Adenoidně cystický karcinom
- Kribriformní karcinom in situ
- Kribriformní karcinom, NS
- Adenokarcinom se smíšenými buněčnými subtypy
- Papilární adenokarcinom, NS
- Adenokarcinom in situ ve vilózním adenomu
- Adenokarcinom ve vilózním adenomu
- Vilózní adenokarcinom
- Adenokarcinom in situ v tubulovilózním adenomu
- Adenokarcinom v tubulovilózním adenomu
- Oxyfilní adenokarcinom
- Adenokarcinom z jasných buněk, NS
- Mukoepidermoidní karcinom
- Cystadenokarcinom, NS
- Mucinózní adenokarcinom
- Adenokarcinom hlenotvorný
- Adenokarcinom s dlaždicovou metaplázií
- Adenokarcinom s kartilaginózní a kostní metaplázií
- Adenokarcinom s vřetenobuněčnou metaplázií
- Adenokarcinom s apokrinní metaplázií
- Adenokarcinom s neuroendokrinní diferenciací
- Metaplastický karcinom, NS
- Adenokarcinom tubulární
- Karcinom bazocelulární, NS
- Karcinom bazoskvamózní

⌚ pT (výběr)

- pT0
- pT1
- pT1a
- pT1b
- pT2
- pT2a
- pT2b
- pT3
- pT4
- pT4a
- pT4b
- pTis

- pTX
- ⌚ pT: lateralita (výběr)
- Nemá smysl
- Vlevo
- Vpravo
- Obě
- ⌚ pN (výběr)
- pN0
- pN1
- pN2
- pN2a
- pN2b
- pN2c
- pN3
- pN3a
- pN3b
- pNX
- ⌚ pN: počet vyšetřených uzlin (celé číslo)
- ⌚ pN: počet pozitivních uzlin (celé číslo)
- ⌚ pN: pouze vyšetření SN (ano / ne)
- ⌚ pM (výběr)
- pM0
- pM1
- pMX
- ⌚ PUL - plicní (ano/ne)
- ⌚ OSS - kostní (ano/ne)
- ⌚ HEP - jaterní (ano/ne)
- ⌚ BRA - mozkové (ano/ne)
- ⌚ LYM - uzlinové (ano/ne)
- ⌚ MAR - kostní dřeně (ano/ne)
- ⌚ PLE - pleurální (ano/ne)
- ⌚ PER - peritoneální (ano/ne)
- ⌚ ADR - nadledvinkové (ano/ne)
- ⌚ SKI - kožní (ano/ne)
- ⌚ OTH - jiné (ano/ne)
- ⌚ Klinické stadium pooperačně (výběr)
- 1
- 2
- 2A
- 2B
- 3
- 4
- 4A
- 4B
- 4C
- Neznámo

### III. Primární léčba

#### Základní údaje o FZP

- ⌚ Datum zahájení léčby (datum)
- ⌚ Datum ukončení FZP (datum)
- ⌚ Strategie (výběr)
- Potenciálně kurativní léčba
- Paliativní léčba



- Pouze symptomatická nebo podpůrná léčba
- ⌚ Pokud šlo o kurativní léčbu: Typ kurativní léčby (výběr)
- Operace
- Neoadjuvance - operace
- Kurativní neoperační léčba
- ⌚ V případě kurativní operace následovala adjuvance? (ano/ne)
- ⌚ Důvod nepodání protinádorové léčby (výběr)
- Příliš pokročilé onemocnění (diseminace)
- Místní rozsah nádoru
- Kontraindikace nesouvisející se ZN
- Závažná souběžná onemocnění
- Odmítnutí pacientem
- Jiné

### Zapojené modality

- Operace (ano/ne)
- Chemoterapie (ano/ne)
- Radioterapie (ano/ne)

### Radioterapie

*(tabulka)*

- ⌚ Datum zahájení (datum)
- ⌚ Strategie RT (výběr)
  - NF
  - HF
  - CB6w
  - CB5w
  - jiná
- ⌚ Technika RT (výběr)
  - 2D
  - 3D
  - IMRT
- ⌚ Objem pro RT (výběr)
  - Před míchu
  - Zadní krční LU
  - NJ
  - Zadní krční LU + NJ
- ⌚ Objem PTV (celé číslo)
- ⌚ Celková dosažená dávka (celé číslo)
- ⌚ Celková doba (celé číslo)

### Chemoterapie

*(tabulka)*

- ⌚ Záměr (výběr)
  - Neadjuvantní
  - Adjuvantní
- ⌚ Konkominatní (ano/ne)
- ⌚ Datum zahájení (datum)
- ⌚ Typ režimu (výběr)
  - Cisplatina 100mg/m<sup>2</sup> D1 + 5-FU 1000mg/m<sup>2</sup> D1-5
  - Karboplatina AUC 6 D1 + 5-FU 1000mg/m<sup>2</sup> D1-5
  - Cisplatina monoterapie 35mg/m<sup>2</sup> 1x týdně
  - Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> D1 + karboplatina AUC 6 D1
  - Paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> 1x týdně
  - Methotrexat 50-100mg/m<sup>2</sup> 1x týdně

- Jiný – slovně

### **Další léčba**

- Ethyol (ano/ne)
- Erythropoetin (ano/ne)
- PEG (ano/ne)
- Jiná léčba / slovně (text)

### **Dodržení strategie léčby a aplikace plánovaných modalit**

- ⌚ Dodržení léčebného plánu (výběr)
  - Neznámo
  - Zcela dodržen
  - Dodržen dávkově, ale se zpožděním daným komplikacemi
  - Nedodržen dávkově / Léčba předčasně ukončena / Nprovedena plánovaná operace
- ⌚ Snížení celkové terapeutické dávky chemoterapie (ano / ne)
- ⌚ Snížení celkové intezity dávky radioterapie (ano/ne)
- ⌚ Pokud nebyl plán dodržen, uveďte hlavní důvod nedodržení léčebného plánu (výběr)
  - Neznámo
  - Komplikace nebo komorbidita
  - Nedosažení léčebné odpovědi
  - Progrese onemocnění
  - Odmítnutí léčby pacientem
  - Přechod pacienta do jiného ZZ
  - Smrt
  - Jiný důvod
- ⌚ Nežádoucí účinky protinádorové léčby (ano/ne)
- ⌚ Infekční onemocnění (ano/ne)
- ⌚ Jiné onemocnění (ano/ne)
- ⌚ Jiné nežádoucí příhody (ano/ne)
- ⌚ Poznámky k terapii (text)

### **Akutní toxicita RTOG**

- ⌚ Kůže (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2
  - Grade 3
  - Grade 4
- ⌚ Sliznice (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2
  - Grade 3
  - Grade 4
- ⌚ Oko (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2
  - Grade 3
  - Grade 4
- ⌚ Ucho (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2
  - Grade 3

- Grade 4
- ⌚ Slinná žláza (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2
  - Grade 4
- ⌚ Hltan a jícen (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2
  - Grade 3
  - Grade 4
- ⌚ Hrtan (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2
  - Grade 3
  - Grade 4
- ⌚ Horní část GIT (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2
  - Grade 3
  - Grade 4
- ⌚ Dolní část GIT včetně pánve (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2
  - Grade 3
  - Grade 4
- ⌚ Plíce (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2
  - Grade 3
  - Grade 4
- ⌚ Urogenitální (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2
  - Grade 3
  - Grade 4
- ⌚ Srdce (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2
  - Grade 3
  - Grade 4
- ⌚ CNS (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2
  - Grade 3
  - Grade 4
- ⌚ Leukopenie (výběr)
  - Grade 0

- Grade 1
- Grade 2
- Grade 3
- Grade 4
- Trombopenie (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2
  - Grade 3
  - Grade 4
- Neutropenie (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2
  - Grade 3
  - Grade 4
- Hemoglobin (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2
  - Grade 3
- Hematokrit (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2
  - Grade 3

### **Pozdní toxicita RTOG**

- Kůže (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2
  - Grade 3
  - Grade 4
- Podkoží (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2
  - Grade 3
  - Grade 4
- Sliznice (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2
  - Grade 3
  - Grade 4
- Slinná žláza (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2
  - Grade 3
  - Grade 4
- Mícha (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2

- Grade 3
- Grade 4
- Mozek (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2
  - Grade 3
  - Grade 4
- Oko (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2
  - Grade 3
  - Grade 4
- Hrtan (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2
  - Grade 3
  - Grade 4
- Plíce (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2
  - Grade 3
  - Grade 4
- Srdce (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2
  - Grade 3
  - Grade 4
- Jícen (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2
  - Grade 3
  - Grade 4
- Tenké/tlusté střevo (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2
  - Grade 3
  - Grade 4
- Játra (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2
  - Grade 3
  - Grade 4
- Ledvina (výběr)
  - Grade 0
  - Grade 1
  - Grade 2
  - Grade 3
  - Grade 4

⌚ Močový měchýř (výběr)

- Grade 0
- Grade 1
- Grade 2
- Grade 3
- Grade 4

⌚ Kosti (výběr)

- Grade 0
- Grade 1
- Grade 2
- Grade 3
- Grade 4

⌚ Klouby (výběr)

- Grade 0
- Grade 1
- Grade 2
- Grade 3
- Grade 4

**Hodnocení výsledků primární léčby**

⌚ Datum hodnocení léčebné odpovědi (datum)

⌚ Výsledná léčebná odpověď (výběr)

- CR
- PR
- SD
- Progrese

⌚ Hmotnost pacienta po ukončení [kg] (reálné číslo)

⌚ Celkový tělesný stav KI [%] (výběr)

- 100
- 90
- 80
- 70
- 60
- 50
- 40
- 30
- 20
- 10

**Dispenzarizace (sledování)**

*(tabulka)*

⌚ Datum vyšetření (= poslední kontrola) (datum)

⌚ Výsledek dispenzárního vyšetření (výběr)

- CR
- PR
- SD
- Progrese
- Došlo k relapsu onemocnění

⌚ Poznámka ke sledování (text)

**IV. Relaps onemocnění**

**Diagnóza relapsu**

⌚ Datum diagnózy relapsu (první datum, kdy je relaps klinicky jistý) (datum)

⌚ Relaps v oblasti primárního nádoru (výběr)

- Neznámo

- Relaps v ozařovaném objemu
- Relaps mimo ozařovaný objem
- Ne
- ⌚ Relaps v oblasti regionálních mízních uzlin: (výběr)
  - Neznámo
  - Ano
  - Ne
- ⌚ Relaps ve vzdálených orgánech: (ano/ne)
- ⌚ PUL - plicní (ano/ne)
- ⌚ OSS - kostní (ano/ne)
- ⌚ HEP - jaterní (ano/ne)
- ⌚ BRA - mozkové (ano/ne)
- ⌚ LYM - uzlinové (ano/ne)
- ⌚ MAR - kostní dřevě (ano/ne)
- ⌚ PLE - pleurální (ano/ne)
- ⌚ PER - peritoneální (ano/ne)
- ⌚ ADR - nadledvinkové (ano/ne)
- ⌚ SKI - kožní (ano/ne)
- ⌚ OTH - jiné (ano/ne)
- ⌚ Morfologie relapsu (výběr)
  - Neznámo
  - Nádor, maligní
  - Nádorové buňky, maligní
  - Maligní nádor, malobuněčný
  - Maligní nádor, obrovskobuněčný
  - Maligní nádor, vřetenobuněčný
  - Maligní nádor z jasných buněk
  - Karcinom in situ, NS
  - Karcinom, NS
  - Epiteliom, maligní
  - Velkobuněčný karcinom, NS
  - Velkobuněčný neuroendokrinní karcinom
  - Velkobuněčný karcinom rhabdoidního fenotypu
  - Karcinom z buněk se sklovitou "glassy" cytoplazmou
  - Karcinom, nediferencovaný, NS
  - Karcinom, anaplastický, NS
  - Pleomorfní karcinom
  - Obrovskobuněčný a vřetenobuněčný karcinom
  - Obrovskobuněčný karcinom
  - Vřetenobuněčný karcinom, NS
  - Pseudosarkomatózní karcinom
  - Karcinom z polygonálních buněk
  - Karcinom s obrovskými buňkami podobnými osteoklastům
  - Malobuněčný karcinom, NS
  - Malobuněčný karcinom, vřetenobuněčný
  - Papilární karcinom in situ
  - Papilární karcinom, NS
  - Verukózní karcinom, NS
  - Papilární dlaždicový karcinom, neinvazivní
  - Papilární dlaždicový karcinom
  - Dlaždicový karcinom in situ, NS
  - Dlaždicový karcinom, NS
  - Dlaždicový karcinom,rohovějící, NS
  - Dlaždicový karcinom velkobuněčný, nerohovějící, NS
  - Dlaždicový karcinom malobuněčný, nerohovějící

- Dlaždicový karcinom vřetenobuněčný
- Dlaždicový karcinom, adenoidní
- Dlaždicový karcinom in situ se spornou stromální invazí
- Dlaždicový karcinom, mikroinvazivní
- Dlaždicový karcinom s tvorbou "rohu"
- Bowenova nemoc
- Lymfoepitelový karcinom
- Bazaloidní dlaždicový karcinom
- Dlaždicový karcinom z jasných buněk
- Adenokarcinom in situ, NS
- Adenokarcinom, NS
- Skirhotický adenokarcinom
- Adenokarcinom s povrchovým šířením
- Bazocelulární adenokarcinom
- Trabekulární adenokarcinom
- Adenoidně cystický karcinom
- Kribriformní karcinom in situ
- Kribriformní karcinom, NS
- Adenokarcinom se smíšenými buněčnými subtypy
- Papilární adenokarcinom, NS
- Adenokarcinom in situ ve vilózním adenomu
- Adenokarcinom ve vilózním adenomu
- Vilózní adenokarcinom
- Adenokarcinom in situ v tubulovilózním adenomu
- Adenokarcinom v tubulovilózním adenomu
- Oxyfilní adenokarcinom
- Adenokarcinom z jasných buněk, NS
- Mukoepidermoidní karcinom
- Cystadenokarcinom, NS
- Mucinózní adenokarcinom
- Adenokarcinom hlenotvorný
- Adenokarcinom s dlaždicovou metaplázií
- Adenokarcinom s kartilaginózní a kostní metaplázií
- Adenokarcinom s vřetenobuněčnou metaplázií
- Adenokarcinom s apokrinní metaplázií
- Adenokarcinom s neuroendokrinní diferenciací
- Metaplastický karcinom, NS
- Adenokarcinom tubulární
- Karcinom bazocelulární, NS
- Karcinom bazoskvamózní

### **Stav pacienta před zahájením léčby relapsu**

- ⌚ Hmotnost pacienta při diagnóze relapsu [kg] (reálné číslo)
- ⌚ Celkový tělesný stav KI [%] (výběr)
  - 100
  - 90
  - 80
  - 70
  - 60
  - 50
  - 40
  - 30
  - 20
  - 10



## **Léčba relapsu**

- Datum zahájení léčby relapsu (datum)
- Datum ukončení léčby relapsu (je shodné s datem začátku další FZP) (datum)
- RT – reiradiace (ano/ne)
- CHT (ano/ne)
- Symptomatická léčba (ano/ne)
- Jiná léčba (ano/ne)

## **V. Progrese onemocnění**

### **Diagnostika a charakter progresy**

- ⌚ Datum evidence progresy onemocnění (datum)
- ⌚ Progrese v oblasti primárního nádoru (výběr)
  - Neznámo
  - Progrese v ozařovaném objemu
  - Progrese mimo ozařovaný objem
  - Ne
- ⌚ Progrese v oblasti regionálních mízních uzlin: (výběr)
  - Neznámo
  - Ano
  - Ne
- ⌚ Progrese ve vzdálených orgánech: (ano/ne)
- ⌚ PUL - plicní (ano/ne)
- ⌚ OSS - kostní (ano/ne)
- ⌚ HEP - jaterní (ano/ne)
- ⌚ BRA - mozkové (ano/ne)
- ⌚ LYM - uzlinové (ano/ne)
- ⌚ MAR - kostní dřevě (ano/ne)
- ⌚ PLE - pleurální (ano/ne)
- ⌚ PER - peritoneální (ano/ne)
- ⌚ ADR - nadledvinkové (ano/ne)
- ⌚ SKI - kožní (ano/ne)
- ⌚ OTH - jiné (ano/ne)

### **Stav pacienta před zahájením léčby progresy**

- ⌚ Hmotnost pacienta při diagnóze relapsu [kg] (reálné číslo)
- ⌚ Celkový tělesný stav KI [%] (výběr)
  - 100
  - 90
  - 80
  - 70
  - 60
  - 50
  - 40
  - 30
  - 20
  - 10

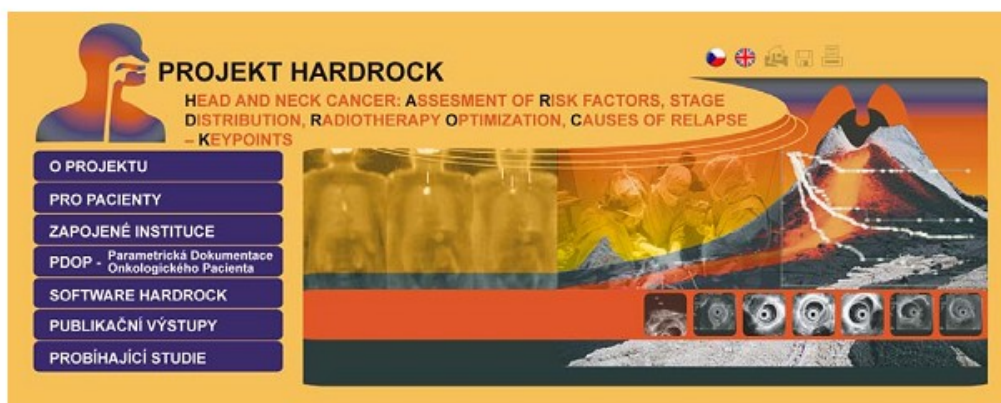
### **Léčba progresy**

- Datum zahájení léčby progresy (datum)
- Datum ukončení léčby progresy (datum)
- RT - reiradiace (ano/ne)
- CHT (ano/ne)
- Symptomatická léčba (ano/ne)
- Jiná léčba (ano/ne)

## VI. Smrt pacienta

- 🕒 Datum úmrtí (datum)
- 🕒 Příčina úmrtí (výběr)
  - Základní onkologické onemocnění
  - Komplikace protinádorové léčby
  - Infekční onemocnění
  - Úraz
  - Sebevražda
  - Jiné/ kód MKN
- 🕒 V době úmrtí ZN přítomen (ano/ne)
- 🕒 Nemoci spolupodílející se na smrti (kód MKN10) (text)
- 🕒 Bezprostřední příčina smrti (kód MKN10) (text)

Příloha 2 Manuál k softwaru HARDROCK



## Uživatelský manuál

Verze 1.0

## On-line registr - obecná charakteristika

- On-line registr vychází ze systému pro sběr dat klinických studií - TRIALDB, který je vyvíjen a široce používán na univerzitě v Yale, Connecticut USA.
- Systém je uživatelsky snadno pochopitelný, veškeré zadávání probíhá přes webové formuláře, které jsou obdobou papírových CRF.
- Údaje do registru lze zadávat z jakéhokoliv počítače připojeného na internet a vybaveného prohlížečem MS Internet Explorer 5.5 nebo vyšším - musí podporovat chráněnou komunikaci se 128bitovým šifrováním.
- K používání on-line registru není nutné instalovat na počítač žádný další software.
- K registru mají přístup pouze pověřené osoby na základě svého přihlašovacího jména (login) a hesla.
- Údaje v registru jsou anonymizované, tzn. pacienti jsou vedeni pod kódy (ID), které neumožňují jejich osobní identifikaci. Tak jsou splněna platná pravidla o ochraně osobních údajů.
- Veškeré přenosy dat jsou šifrované. To zabraňuje jejich případnému zneužití během přenosu.
- Všechna zadávaná data jsou shromažďována na centrálním počítači - serveru, kde jsou bezpečně uložena v databázi spravované v systému ORACLE 9i.
- Data lze oprávněným uživatelům vyexportovat jako lokální databázi pro další zpracování.
- Vyplněné formuláře si uživatel může vytisknout nebo uložit do počítače ve formátu MS Excel.



Welcome to the Yale Clinical Trials System  
Copyright 1997-2001 Prakash Nadkarni, Cynthia  
Brandt and Yale University

## Základní principy

- Jednotlivé pacienty si do databáze přidáváte sami.
- Po zařazení pacienta do registru můžete zadávat klinické údaje; sbírané údaje by měly být u všech pacientů k dispozici v rámci běžné praxe.
- Registr žádným způsobem nepředepisuje léčebný postup, pouze retrospektivně eviduje klinická data.
- Záznam každého pacienta je formálně rozdělen do 4 fází, kterým odpovídá až 10 vyplňovaných formulářů (podle individuálního vývoje onemocnění u každého pacienta). U každého pacienta může být každý formulář založen maximálně jednou, údaje ve formuláři lze libovolně opravovat a aktualizovat.

## Přehled fází a formulářů

Pacient	Fáze	Formulář	
ID pacienta	1. Diagnostika	Minimální identifikační záznam	
		Primární diagnostika	
	2. Primární léčba	Primární léčba	
	3. Relaps/progrese	První relaps/progrese	Relaps
			Progrese
		Druhý relaps /progrese	Relaps
			Progrese
		Třetí relaps/ progrese	Relaps
			Progrese
	4. Úmrtí	Smrt pacienta	

### 1. fáze: Diagnostika

Tato fáze obsahuje dva formuláře, které jsou vyplňované u všech pacientů:

- **Minimální identifikační záznam** - obsahuje základní údaje o pacientovi a vyplní se pouze jednorázově po zařazení do registru.
- **Primární diagnostika** - obsahuje základní údaje o diagnostice, většina údajů se vyplní jednorázově po zařazení do registru, část údajů se však vztahuje k probíhající léčbě a tyto údaje se budou vyplňovat průběžně.

### 2. fáze: Primární léčba

Tato fáze obsahuje pouze jeden formulář, obsahující základní údaje o primární léčbě (operace, radioterapie, chemoterapie, další léčba, zapojené modalitty, akutní a pozdní toxicita RTOG atd.).

### 3. fáze: Relaps/progrese

Tato fáze může obsahovat až šest formulářů, podle individuálního průběhu nemoci u každého pacienta. Do formulářů se zapisují údaje o diagnóze a léčbě až tří relapsů, resp. progresí.

### 4. fáze: Úmrtí

Jednoduchý formulář o úmrtí pacienta.

## Přístup do registru

Do registru se dostanete například přes webový portál HardRock: <http://hardrock.registry.cz/>

**PROJEKT HARDROCK**  
HEAD AND NECK CANCER ASSESSMENT OF RISK FACTORS, STAGE DISTRIBUTION, RADIATION THERAPY OPTIMIZATION, CLINICAL GUIDES OF RELAPSE - KEYPOINTS

O PROJEKTU  
PRO PACIENTY  
ZAPOJENÉ INSTITUCE  
PARAMETRICKÁ DOKUMENTACE  
SOFTWARE HARDROCK  
PUBLIKAČNÍ VÝSTUPY

Vyberte tlačítko **PARAMETRICKÁ DOKUMENTACE** a na další stránce klikněte na odkaz <https://trials.cba.muni.cz/hardrock>

Ve výstražné zprávy zabezpečení zvolte pro pokračování možnost **Ano**

**Webový portál HARDROCK spuštěn 1.4.2007**  
Na adrese <http://hardrock.registry.cz/> byl spuštěn nový webový portál, který podporuje projekt HARDROCK. Portál byl navržen a je vyvíjen na Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity.

**Výstražná zpráva zabezpečení**  
Informace, které si o této zprávu vyběhnete, nemožno zobrazit ani upravit pro uživatele. Nastaly však problémy s certifikátem zabezpečení serveru.  
Certifikát zabezpečení vydala společnost, která nedověřujeme. Prohlédněte si certifikát a rozhodněte se, zda chcete danému certifikátnímu úřadu důvěřovat.  
Datum certifikátu zabezpečení je platné.  
Máma na certifikátu zabezpečení souhlasí s následujícími podmínkami:  
Chcete pokračovat?  
Ano Ne Zobrazi certifikát

Člověčí parametry hodnocení jsou krátkodobé i dlouhodobé výsledky léčby pacientů s nádory hlavy a krku hodnocené standardními ukazateli dosažené léčebné odpovědi a přežití. Zvláštní důraz je kladen na hlavní léčebné modality, tedy chirurgii a radioterapii, a na komplikace, které jsou s nimi spojeny. Informační zřízení projektu je řešeno v otevřeném a on-line dostupném systému tak, aby po úvodní fázi bylo možné nabídnout spolupráci i dalším pracovištím v ČR. Výsledky projektu metodicky přispějí k exaktnímu hodnocení diagnostiky a léčby pacientů s touto chorobou a naponohou optimálnímu léčebnému režimu.

Následuje vstupní okno pro přihlášení do systému:

**PROJEKT HARDROCK**  
HEAD AND NECK CANCER ASSESSMENT OF RISK FACTORS, STAGE DISTRIBUTION, RADIATION THERAPY OPTIMIZATION, CLINICAL GUIDES OF RELAPSE - KEYPOINTS

**IBA**  
Institute of Biostatistics and Analytics

Masaryk University Brno  
náměstí 1500, 602 00, Brno, Czech Republic

Please enter login and password:  
Login  
Password  
Login

Vepište login a heslo, potvrďte zaklínutím **Login**

Developed by Institute of Biostatistics and Analytics, Masaryk University Brno, Czech Republic

## Základní okno registru

The screenshot shows a web application interface for a clinical trial registry. The interface is divided into several sections:

- Search and Filter:** Includes a search bar for 'Pacient ID' with options to search by 'začíná na' (starts with) or 'obsahuje' (contains). A 'Hledat' (Search) button is present.
- Phase List:** A list of phases: 'Diagnostika', 'Primární léčba', 'Relaps/progrese', and 'Úmrtí'. A callout explains that this is a 'Seznam fází' (Phase List).
- Formular List:** A list of forms for a selected phase. A callout explains that this is a 'Seznam formulářů, které jsou pro danou fázi k dispozici; zobrazí se až po výběru fáze' (List of forms available for the selected phase; they will be displayed after selecting the phase).
- Navigation Buttons:** A row of buttons for actions like 'Otevřít nový formulář', 'Zobraz vyplněné', 'Zařazení v registru', 'Osobní údaje', 'Vyhledat pacienta', 'Nový pacient', and 'Změna hesla'.
- Footer:** A row of buttons for 'Přepnout', 'Export dat', 'Samples', 'Randomizace', 'Uzavření dat', 'Přidat komentář', and 'Upload dat'.

Callouts provide additional information:

- Seznam pacientů:** Points to the search and filter area.
- Rotovací lišta pro vertikální pohyb v seznamu pacientů (objeví se při větším počtu pacientů):** Points to the search results area.
- Seznam fází:** Points to the phase list.
- Seznam formulářů, které jsou pro danou fázi k dispozici; zobrazí se až po výběru fáze:** Points to the formular list.
- Šedá tlačítka funkcí:** Explains that only three functions are active: 'Otevřít nový (formulář)', 'Zobrazení vyplněné (formuláře)', and 'Vyhledat pacienta'.
- Dělicí čára mezi horní a spodní částí obrazovky; hranici lze libovolně posunovat myší; dělicí čára se objeví až při další práci se systémem:** Points to the horizontal separator line.

## Zobrazení vyplněných formulářů

1. Vyberte myší virtuálního pacienta HR-TEST (výběr se potvrdí modrým zvýrazněním).
2. Vyberte dvojklikem myší fázi - libovolnou, podle toho, které formuláře si chcete prohlédnout (výběr se opět potvrdí zvýrazněním). Po výběru fáze se rozvine pravý sloupeček s názvy formulářů, které do dané fáze patří.
3. Klikněte na šedé tlačítko funkce **Zobraz vyplněné**. V dolní části obrazovky se zobrazí přehled formulářů, které již jsou pro vybraného pacienta a fázi založeny.

Pokud chcete mít přehled o založených formulářích ze všech fází (doporučujeme), vyberte fázi ----, tj. políčko nad názvy fází (viz obrázek). Toto znamená „všechny fáze dohromady“. Pokud kliknete na **Zobraz vyplněné**, zobrazí se ve spodní části obrazovky přehled VŠECH formulářů, které byly u vybrané pacientky založeny. Jeden formulář = jeden řádek v seznamu. Nyní již také bude patrná dělící čára mezi horní a spodní částí obrazovky.

**Vybraný virtuální pacient**

**Výběr fáze ---- znamená „všechny fáze dohromady“**

**Po zaklínutí tohoto tlačítka se ve spodní části okna zobrazí přehled vyplněných (založených) formulářů ze všech fází**

**Přehled založených formulářů u vybraného pacienta; 1 řádek = 1 formulář**

Dátum vyplnění		Dátum poslední změny	Problém	Stav	Zobraz/Eduj	Vešze pro tisk
10.04.2007	12.04.2007			Rozpracované	[D]	HTML Excel
Diagnos	Primární diagnostika	16.04.2007			[D]	HTML Excel
Diagnostika	Minimální identifikační záznam	06.04.2007	12.04.2007		[D]	HTML Excel
Primární léčba	Primární léčba	12.04.2007	16.04.2007		[D]	HTML Excel
1. Relaps/progrese	Relaps (nemocnění)	12.04.2007			[D]	HTML Excel

**Tlačítka pro prohlížení a úpravu založených formulářů**

## Příklad formuláře - Primární diagnostika

The screenshot shows a web-based medical form for 'Primární diagnostika'. The form is displayed in a browser window with the URL 'https://trials.cba.muni.cz'. The form contains several sections and fields:

- Header:** 'Primární diagnostika' with version information 'Version 1, Modified 04.04.2007, Generated 04.10.2007'.
- Patient Information:** ID Pacienta: HR-TEST, Jména: [blank], Pohlaví: M, Věk: 5, Rasa: bíloch, Fáze: Diagnostika. Lékař: Petr Šrabec, Studie: HardRock, Datum vyplnění: 10.4.2007, Datum poslední změny: 12.4.2007.
- Navigation:** Buttons for 'Významné datumy', 'Primární diagnostika', 'M: více postizních orgánů dle TNM', 'Star pacienta před zahájením léčby', and 'Histopatologická klasifikace'. A callout points to these as 'Tlačítka pro rychlý přechod mezi oddávci formuláře'.
- Významné datumy:** Fields for 'Datum konečného stanovení diagnózy ZN' (5.5.2000) and 'Datum stanovení histopatologické klasifikace' (31.5.2000). A callout points to this section as 'Odstavec formuláře'.
- Primární diagnostika:** A section with a 'Dg slovně' field and a callout 'Otázky'. It contains several dropdown menus: 'Kód diagnózy' (C06 - Žebry novotvar jiných a neubírných částí út), 'Topografie' (C318 - Plošak Jáze vedlejších dutin nosních), 'Histologie', 'Morfologie', 'Grade', 'cT' (T2), 'T: laterality', 'cN' (N1), and 'cM' (M1). A callout points to these as 'Vyplňované položky - odpovědi'.
- Footer:** A row of buttons: 'Rozpracováno', 'Odeslat', 'Předchozí', 'Další', 'Zavřít', 'Smazat', 'Tisk', 'Excel', 'Nápověda'. A callout points to this row as 'Zápatí formuláře s tlačítky funkcí'. The user is identified as 'Přihášený uživatel: Lenka Šnajdová'.
- Bottom Left:** A callout points to the 'Histologie' field as 'Označení stavu formuláře'.



## Typy odpovědí (položek)

### 1. Parametrizované odpovědi

Většina odpovědí je parametrizovaných, tzn. vybíráte z předdefinovaných možností. Parametrizované položky poznáte podle šedého tlačítka se šipkou:

The image shows a form with two sections: 'Rodinný stav' and 'Abusus'. The 'Rodinný stav' section has a dropdown menu with a grey arrow button. The 'Abusus' section has a dropdown menu with a scroll bar. Callouts explain the following:

- Šedé tlačítko se šipkou upozorňuje na seznam možností, ze kterých vybíráte
- Seznam možností se zobrazí po kliknutí na šedé tlačítko se šipkou
- Roletka se seznamem možností
- Myši vyberte správnou možnost



**Pozor!** Bezprostředně po zvolení možnosti zůstává ovládání stále v kolonce s výběrem odpovědi. Pokud nyní použijete kolečko myši nebo šipky na klávesnici za účelem posunutí formuláře, nedojde k posunu formuláře, ale k volbě jiné hodnoty v seznamu možností! Před použitím kolečka myši nebo šipek klávesnice pro posun ve formuláři je nutné kolonku opustit kliknutím na plochu formuláře kamkoliv mimo zadávací pole!



### 2. Datum

Kromě parametrizovaných položek, které byly právě popsány, se při zadávání setkáte ještě s vyplňováním položky **datum**. Datum vkládejte ve formátu DD.MM.RRRR. Pokud je den či měsíc jednomístné číslo, stačí zadat jen toto jedno číslo, tzn. netřeba zadávat 05.05., ale pouze 5.5. Rok lze zadat buď čtyřmístně (2004) nebo dvoumístně (04), event. i jednomístně (4), systém si číslo v takovém případě automaticky doplní. Pokud zadáte datum v nesprávném formátu, budete upozorněni hlášením.

### 3. Prostý text

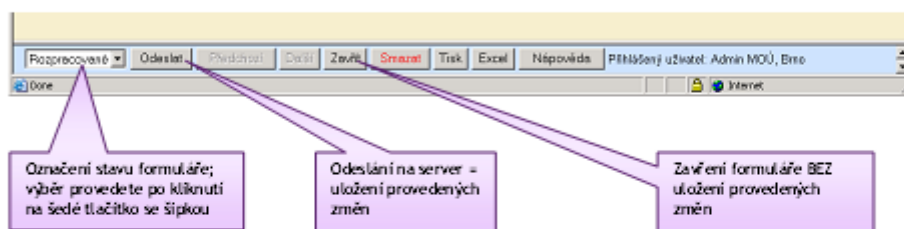
Třetí variantou vyplňovaných položek je **prostý text**. Do takových políček běžně vpisujete z klávesnice. Není účelné zadávat dlouhé texty. Dbejte, prosím, na stručné a jasné informace.

## Přechod mezi položkami

Přechod mezi položkami (políčky) je možný buď myší, nebo pomocí klávesy **Tab**. Tzn. po vepsání správné odpovědi nemačkejte Enter (!) a přímo přejděte k další otázce.

## Zavření formuláře

Po vyplnění, prohlédnutí, nebo pozměnění údajů celý formulář opustíte (uzavřete) pomocí tlačítek v zápatí:



Pro Váš přehled doporučujeme označit si před uložením **stav formuláře** v položce zápatí zcela vlevo. V úvahu připadá možnost „rozpracované“, vyberete ji tehdy, pokud se k formuláři budete ještě vracet. Po kompletním vyplnění formuláře doporučujeme označit jej jako „úplné“. Seznam možností, jak lze formulář označit, se rozbíjí po kliknutí na šedé tlačítko s šipkou na pravé straně políčka - podobně, jako je tomu u parametrizovaných odpovědí na otázky.

Následně formulář opustíte, a to buď s uložením změn, které jste provedli, nebo bez uložení změn. Tj. tehdy, pokud si formulář jen prohlížíte. Využijete následující tlačítka:

- **Odeslat** - znamená **uložit změny**, které byly ve formuláři provedeny. Údaje z formuláře se odešlou na server do centrální databáze. Poté se formulář znovu načte - zobrazí tak, jak se uložil. Slouží to k Vaší kontrole, zda byly údaje uloženy správně. Pokud údaje souhlasí opustíte formulář tlačítkem **Zavřít**.
- **Zavřít** - znamená opustit formulář **bez uložení provedených změn**. Pokud jste nějaké změny provedli a zvolíte Zavřít, budete upozorněni hlášením, že Vámi provedené změny nebudou uloženy. Můžete se ještě vrátit stisknutím Storno a údaje z formuláře uložit pomocí tlačítka **Odeslat**.

## Zadávání nového pacienta

Po stisknutí tlačítka **Nový pacient** v hlavní části systému se otevře formulář pro zadávání osobních údajů. Všechny údaje na tomto formuláři jsou povinné a musí být zadány. Jsou to „Pacient ID“ - identifikační kód přidělený pacientovi podle dohodnutých pravidel [viz odstavec Obecná forma identifikačního kódu (ID) pacienta], „Datum narození“, které je nutno zadat ve formátu DD.MM.RRRR a „Pohlaví“, které vybereme z nabídky (Žena / Muž).

The screenshot shows the patient registration interface. At the top, there is a search section with 'Vyhledání pacienta' and radio buttons for 'začíná na' and 'obsahuje'. Below this are 'Hledej' and 'Hledej další' buttons. The main area is divided into 'Pacient ID' (with a list of IDs like HR\_TEST) and 'Fáze' (with a dropdown menu showing 'Nový pacient' selected). To the right, there is a 'Formulář' section with 'Označ formuláře podle' and an 'Označ' button. A callout points to the 'Nový pacient' option in the dropdown. Below the form, there is a row of buttons: 'Otevřít nový formulář', 'Zobraz vyplněné', 'Zařazení v registru', 'Osobní údaje', 'Vyhledej pacienta', 'Nový pacient', and 'Změna hesla'. Below these are 'Reporty', 'Export dat', 'Seřadit', 'Randomizace', 'Uložení dat', 'Rodákem', and 'Uložení dat'. The bottom section is titled 'Přihlášený uživatel: Lenka Šnajdrová' and contains a form with fields for 'Pacient ID \*', 'Datum narození (dd.mm.yyyy) \*', 'Pohlaví \*', and 'Iničiály'. Callouts point to these fields. Below the form is a 'Pool' section with a list of items: 'HERCEPTIN', 'ALERT/CML', and 'HARDROCK'. A callout points to this list. At the bottom, there is a message: 'V registraci nového pacienta pokračujte stisknutím tlačítka Uložit a přidat do registru'. Below this are buttons for 'Uložit a přidat do registru', 'Uložit', 'Zpět', and 'Reset'.

Po vyplnění formuláře uložíme údaje pacienta do registru kliknutím na tlačítko **Uložit a přidat do registru**.

- Stiskem tlačítka **Uložit a přidat do registru** se uloží zadané údaje a otevře se formulář pro zařazení pacienta do registru Hardrock. **PŘI ZADÁVÁNÍ NOVÉHO PACIENTA POUŽÍVEJTE PRO ULOŽENÍ ZÁKLADNÍCH ÚDAJŮ VÝHRADNĚ TOTO TLAČÍTKO!**
- Stiskem tlačítka **Uložit** se do systému uloží základní údaje. Pokud byly zadávány údaje nového pacienta, znepřístupní se pole „Pacient ID“, pacient je zanesen do systému, ale stále není přiřazen do registru Hardrock! **TUTO FUNKCI POUŽÍVEJTE POUZE PŘI OPRAVÁCH ZÁKLADNÍCH ÚDAJŮ!**

## Zakládání a vyplňování formulářů u registrovaných pacientů

### První formulář: Minimální identifikační záznam

Tento formulář se vyplňuje u všech pacientů a lze jej kompletně jednorázově vyplnit.

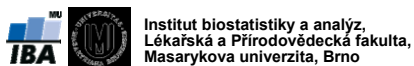
Postupujte podle červeně psané instrukce nahoře v základním okně. Vyberte myší pacienta, dvojklikem myši vyberte 1. fázi, tj. Diagnostika. V pravém sloupečku se zobrazí 2 základní formuláře, které se u všech pacientů zakládají a průběžně vyplňují. Myší vyberte 1. formulář Minimální identifikační záznam a založte jej kliknutím na tlačítko **Otevřít nový**.

The screenshot shows the TriaDB web application in a Microsoft Internet Explorer browser. The interface includes a menu bar, a search bar, and several data tables. A callout box at the top right says "Instrukce pro založení formuláře". Four numbered callouts provide instructions: 1. "Výběr pacienta" points to the "PacientID" table where "HR\_TEST" is selected. 2. "Výběr fáze" points to the "Fáze" table where "Diagnostika" is selected. 3. "Výběr formuláře" points to the "Formulář" table where "Minimální identifikační záznam" is selected. 4. "Formulář založte kliknutím na tlačítko **Otevřít nový formulář**" points to the "Otevřít nový formulář" button. The browser address bar shows the URL: https://vriak.cta.muni.cz/triadb/interface\_fomc/triadb.asp?name=star/triadb&id=264.2007%2011.03.11.

### Další formuláře

Ostatní formuláře se zakládají a vyplňují analogicky jako výše popsany formulář Minimální identifikační záznam. Například pro založení formuláře „Primární diagnostika“ myší vyberte pacienta, dvojklikem vyberte fázi Diagnostika a vpravo vyberte formulář Primární diagnostika. Stiskněte tlačítko **Otevřít nový**.

## Příloha 3 Kompletní výstupy analýzy projektu HARDROCK



Institut biostatistiky a analýz,  
Lékařská a Přírodovědecká fakulta,  
Masarykova univerzita, Brno

PROJEKT  
HARDROCK



# PROJEKT HARDROCK

HEAD AND NECK CANCER: ASSESSMENT OF RISK  
FACTORS, STAGE DISTRIBUTION, RADIOTHERAPY  
OPTIMIZATION, CAUSES OF RELAPSE – KEYPOINTS

*Analýza dat projektu k 30.9.2010*

J. Mužík<sup>1</sup>, R. Štěpánová<sup>1</sup>, L. Dušek<sup>1</sup>, D. Feltl<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut biostatistiky a analýz, Lékařská a Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Brno

<sup>2</sup> Klinika onkologická, FN Ostrava



PROJEKT HARDROCK

HEAD AND NECK CANCER: ASSESSMENT OF RISK FACTORS, STAGE DISTRIBUTION,  
RADIOTHERAPY OPTIMIZATION, CAUSES OF RELAPSE – KEYPOINTS

## 1. Popis projektu

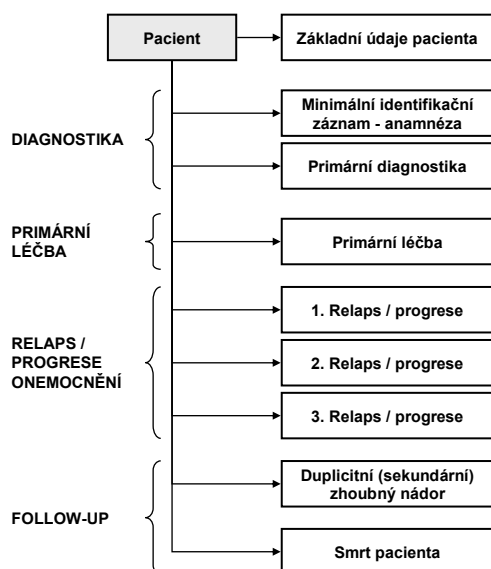


## Projekt HARDROCK

Projekt je koncipován jako retrospektivní sběr klinických dat v lokálně provozovaném databázovém systému, který splňuje požadavky na základní verzi elektronické zdravotnické dokumentace onkologického pacienta. Diagnostická skupina nádorů ORL byla vybrána cíleně, neboť představuje velkou zátěž KOC v Ostravě a její sledování je také aktuální s ohledem na poměrně vysokou incidenci a mortalitu v Moravskoslezském kraji. V parametrickém a logicky uspořádaném systému je sledována diagnostická identifikace onemocnění, základní sada prognostických faktorů, postup a výsledky léčby včetně detailního sledování komplikací a rizikových událostí.

Cílovými parametry hodnocení jsou krátkodobé i dlouhodobé výsledky léčby pacientů s nádory hlavy a krku hodnocené standardními ukazateli dosažené léčebné odpovědi a přežití. Zvláštní důraz je kladen na hlavní léčebné modalitty, tedy chirurgii a radioterapii, a na komplikace, které jsou s nimi spojeny. Informační zázemí projektu je řešeno v otevřeném a on-line dostupném systému tak, aby po úvodní fázi bylo možné nabídnout spolupráci i dalším pracovištím v ČR. Výsledky projektu metodicky přispějí k exaktnímu hodnocení diagnostiky a léčby pacientů s touto chorobou a napomohou optimalizaci léčebné péče.

### Struktura záznamu pacienta v databázi projektu HARDROCK



Struktura záznamu pacienta v databázi projektu HARDROCK je rozdělena do jednotlivých fází sledování, v rámci jednotlivých fází jsou údaje vyplňovány do konkrétních specifických formulářů.

Formuláře jsou přístupné on-line v elektronické podobě, data jsou zadávána prostřednictvím internetu do centrální databáze. Přístup do databáze je chráněn uživatelským heslem, veškerá komunikace je zabezpečena šifrováním.

## Parametry záznamu pacienta v databázi projektu HARDROCK

Základní údaje pacienta	Primární diagnostika
ID pacienta	<b>Významné datumy</b>
Datum narození	Datum konečného stanovení diagnózy ZN
Pohlaví	Datum stanovení histopatologické klasifikace
<b>Minimální identifikační záznam</b>	<b>Primární diagnostika</b>
<i>Identifikace pacienta</i>	Dg slovně
Vzdělání	Kód diagnózy
Zaměstnání	Topografie
<b>Administrativní údaje</b>	Histologie
Odesílající pracoviště (IČO žadatele)	Morfologie
Praktický lékař	Grade
Pojišťovna	cT
<b>Komorbidity</b>	T: laterality
Kód MKN10	cN
Popis	cM
<b>Předchozí zhoubný nádor</b>	M: výčet postižených orgánů dle TNM:
Předchozí zhoubný nádor	PUL - plicní
Kód MKN10	OSS - kostní
Rok diagnózy	HEP - jaterní
<b>Zhoubný nádor v rodině</b>	BRA - mozkové
Zhoubný nádor v rodině - ano/ne	LYM - uzlinové
U koho	MAR - kostní dřevě
Věk v době diagnózy	PLE - pleurální
<b>Rodinný stav</b>	PER - peritoneální
Rodinný stav	ADR - nadledvinkové
<b>Abusus</b>	SKI - kožní
Kouření	OTH - jiné
Alkohol	M: četnost
Alkohol dříve nebo nyní - stupeň	Klinické stádium
<b>Zařazení pacienta v klinických studiích</b>	<b>Stav pacienta před zahájením léčby</b>
Číslo studie	Hmotnost pacienta při diagnóze [kg]
Od (datum)	Výška [cm]
Do (datum)	Tělesný povrch [m2]
	Celkový tělesný stav KI [%]
	Váhový úbytek za půl roku 10% a více
	<b>Histopatologická klasifikace</b>
	Dg slovně
	Kód diagnózy
	Topografie
	Histologie
	Morfologie
	Grade
	pT
	pT: laterality
	pN
	pN: počet vyšetřených uzlin
	pN: počet pozitivních uzlin
	pN: pouze vyšetření SN
	pM
	pM: výčet postižených orgánů dle TNM:
	PUL - plicní
	OSS - kostní
	HEP - jaterní
	BRA - mozkové
	LYM - uzlinové
	MAR - kostní dřevě
	PLE - pleurální
	PER - peritoneální
	ADR - nadledvinkové
	SKI - kožní
	OTH - jiné
	Klinické stádium pooperačně

PROJEKT HARDROCK



## Parametry záznamu pacienta v databázi projektu HARDROCK

Primární léčba
<b>Základní údaje o FZP</b>
Datum zahájení léčby
Datum ukončení FZP
Strategie
Pokud šlo o kurativní léčbu: Typ kurativní léčby
V případě kurativní operace následovala adjuvance?
Důvod nepodání protinádorové léčby
<b>Zapojené modalit</b>
Operace
Chemoterapie
Radioterapie
<b>Radioterapie</b>
Datum zahájení
Strategie RT
Technika RT
Objem pro RT
Objem PTV
Celková dosažená dávka
Celková doba
<b>Chemoterapie</b>
Záměr
Datum zahájení
Typ režimu
Typ režimu - jiný
<b>Další léčba</b>
Ethylol
Erythropoetin
PEG
Jiná léčba
<b>Dodržení strategie léčby a aplikace plánovaných modalit</b>
Dodržení léčebného plánu
Snížení celkové terapeutické intenzity dávky chemoterapie
Snížení celkové intenzity dávky radioterapie
Pokud nebyl plán dodržen, uveďte hlavní důvod nedodržení léčebného plánu
<i>Pokud se jednalo o komplikace, upřesněte, zda šlo o:</i>
Nežádoucí účinky protinádorové léčby
Infekční onemocnění
Jiné onemocnění
Jiné nežádoucí příhody
Poznámky k terapii
<b>Akutní toxicita RTOG</b>
Kůže
Sliznice
Oko
Ucho
Slinná žláza
Hltan a jícen
Hrtan
Horní část GIT
Dolní část GIT včetně pánve
Plice
Urogenitální
Srdce
CNS
Leukopenie
Trombopenie
Neutropenie
Hemoglobin
Hematokrit
<b>Pozdní toxicita RTOG</b>
Kůže
Podkoží
Sliznice
Slinná žláza
Micha
Mozek
Oko
Hrtan
Plice
Srdce
Jícen
Tenké/tlusté střevo
Játra
Ledvina
Močový měchýř
Kosti
Klouby
<b>Hodnocení výsledků primární léčby</b>
Datum hodnocení léčebné odpovědi
Výsledná léčebná odpověď
Hmotnost pacienta po ukončení [kg]
Celkový tělesný stav KI [%]
<b>Dispensarizace (sledování)</b>
Datum vyšetření (= poslední kontrola)
Výsledek dispensárního vyšetření
Poznámka ke sledování

PROJEKT HARDROCK



## Parametry záznamu pacienta v databázi projektu HARDROCK

1., 2., 3. relaps	1., 2., 3. progresse
"Relaps" znamená událost, kdy se objeví známky nádoru u pacienta, který byl do tohoto okamžiku bez známek nádorového onemocnění po předchozí léčbě	Tato FZP je zahájena okamžikem, kdy při zhodnocení léčebné odpovědi (buď v rámci primární léčby, nebo v rámci léčby relapsu) je konstatována progresse onemocnění
<b>Diagnóza relapsu</b>	<b>Diagnostika a charakter progresse</b>
Datum diagnózy relapsu (první datum, kdy je relaps klinicky jistý)	Datum evidence progresse onemocnění
Relaps v oblasti primárního nádoru	Progrese v oblasti primárního nádoru
Relaps v oblasti regionálních mízních uzlin	Progrese v oblasti regionálních mízních uzlin
Relaps ve vzdálených orgánech	Progrese ve vzdálených orgánech
PUL - plicní	PUL - plicní
OSS - kostní	OSS - kostní
HEP - jaterní	HEP - jaterní
BRA - mozkové	BRA - mozkové
LYM - uzlinové	LYM - uzlinové
MAR - kostní dřevě	MAR - kostní dřevě
PLE - pleurální	PLE - pleurální
PER - peritoneální	PER - peritoneální
ADR - nadledvinkové	ADR - nadledvinkové
SKI - kožní	SKI - kožní
OTH - jiné	OTH - jiné
Morfologie relapsu	
<b>Stav pacienta před zahájením léčby relapsu</b>	<b>Stav pacienta před zahájením léčby progresse</b>
Hmotnost pacienta při diagnóze relapsu [kg]	Hmotnost pacienta při diagnóze progresse [kg]
Celkový tělesný stav KI [%]	Celkový tělesný stav KI [%]
<b>Léčba relapsu</b>	<b>Léčba progresse</b>
Datum zahájení léčby relapsu	Datum zahájení léčby progresse
Datum ukončení léčby relapsu (je shodné s datem začátku další FZP)	Datum ukončení léčby progresse
Zapojené modality léčby relapsu:	Zapojené modality léčby progresse:
RT - reiradiace	RT - reiradiace
CHT	CHT
Symptomatická léčba	Symptomatická léčba
Jiná léčba	Jiná léčba

## Parametry záznamu pacienta v databázi projektu HARDROCK

Duplicitní (sekundární) zhoubný nádor	Smrt pacienta
<b>Duplicitní zhoubný nádor</b>	<b>Smrt pacienta</b>
Datum diagnózy	Datum úmrtí
Diagnóza (kód MKN10)	Příčina úmrtí
Topografie	V době úmrtí ZN přítomen
Histologie	Nemoci spolupodílející se na smrti (kód MKN10)
T	Bezprostřední příčina smrti (kód MKN10)
N	
M	
Stádium	
Komentář	



## Detailní přehled diagnózy sledovaných v projektu HARDROCK

<b>C00 Zhoubný novotvar rtu</b>	<b>C09 Zhoubný novotvar mandle - tonzily</b>
C00.0 ZN - horní ret, zevní	C09.0 ZN - fossa tonsillaris
C00.1 ZN - dolní ret, zevní	C09.1 ZN - tonzilární oblouky (přední) (zadní)
C00.2 ZN - ret zevní, NS	C09.8 ZN - léze přesahující mandli
C00.3 ZN - horní ret, vnitřní strana	C09.9 ZN - mandle - tonsilla, NS
C00.4 ZN - dolní ret, vnitřní strana	<b>C10 Zhoubný novotvar ústní části hltanu - orofaryngu</b>
C00.5 ZN - ret neurčen, vnitřní strana	C10.0 ZN - vallecula
C00.6 ZN - komisura rtu	C10.1 ZN - přední strana pŕítklopy hrtanové - epiglottidy
C00.8 ZN - léze přesahující ret	C10.2 ZN - boční stěna orofaryngu
C00.9 ZN - ret, NS	C10.3 ZN - zadní stěna orofaryngu
<b>C01 Zhoubný novotvar kořene jazyka</b>	C10.4 ZN - branchiální rozštěp
<b>C02 Zhoubný novotvar jiných a neurčených částí jazyka</b>	C10.8 ZN - léze přesahující orofarynx
C02.0 ZN - hřbetní strana jazyka	C10.9 ZN - orofarynx, NS
C02.1 ZN - hrana jazyka	<b>C11 Zhoubný novotvar nosohltanu - nazofaryngu</b>
C02.2 ZN - spodní strana jazyka	C11.0 ZN - horní stěna - strop nosohltanu
C02.3 ZN - přední dvě třetiny jazyka, část NS	C11.1 ZN - zadní stěna nosohltanu
C02.4 ZN - jazyková mandle	C11.2 ZN - boční stěna nosohltanu
C02.8 ZN - léze přesahující jazyk	C11.3 ZN - přední stěna nosohltanu
C02.9 ZN - jazyk, NS	C11.8 ZN - léze přesahující nosohltan
<b>C03 Zhoubný novotvar dásně - gingivy</b>	C11.9 ZN - nosohltan - nasopharynx, NS
C03.0 ZN - horní dásně	<b>C12 Zhoubný novotvar pyřiformního sinu</b>
C03.1 ZN - dolní dásně	<b>C13 Zhoubný novotvar hypofaryngu</b>
C03.9 ZN - dásně, NS	C13.0 ZN - poststřední krajina - regio posttriciticea
<b>C04 Zhoubný novotvar ústní spodiny</b>	C13.1 ZN - aryepiglottická řasa, hypofaryngeální strana
C04.0 ZN - přední část spodiny ústní	C13.2 ZN - zadní stěna hypofaryngu
C04.1 ZN - postranní část spodiny ústní	C13.8 ZN - léze přesahující hypofarynx
C04.8 ZN - léze přesahující spodinu ústní	C13.9 ZN - hypofarynx, NS
C04.9 ZN - spodina ústní, NS	<b>C14 ZN jiných a nepřesně určených lokalizací rtu, ústní dutiny a hltanu</b>
<b>C05 Zhoubný novotvar patra</b>	C14.0 ZN - hltan - pharynx NS
C05.0 ZN - tvrdé patro	C14.1 ZN - laryngofarynx
C05.1 ZN - měkké patro	C14.2 ZN - Würgereyrov kruh
C05.2 ZN - čípek-uvula	C14.8 ZN - léze přesahující ret, ústní dutinu a hltan
C05.8 ZN - léze přesahující patro	<b>C30 Zhoubný novotvar nosní dutiny a středního ucha</b>
C05.9 ZN - patro, NS	C30.0 ZN - nosní dutina
<b>C06 Zhoubný novotvar jiných a neurčených částí úst</b>	C30.1 ZN - střední ucho
C06.0 ZN - sliznice tváře	<b>C31 Zhoubný novotvar vedlejších dutin</b>
C06.1 ZN - ústní přední - vestibulum oris	C31.0 ZN - čelistní dutina - sinus maxillaris
C06.2 ZN - retroorbitální oblast	C31.1 ZN - číchová dutina - sinus ethmoidalis
C06.8 ZN - léze přesahující jiné a neurčené části úst	C31.2 ZN - čelní dutina - sinus frontalis
C06.9 ZN - ústa, NS	C31.3 ZN - klinová dutina - sinus sphenoidalis
<b>C07 Zhoubný novotvar pŕiušní (parotické) žlázy</b>	C31.8 ZN - léze přesahující vedlejší dutiny nosní
<b>C08 Zhoubný novotvar jiných a neurčených slinných žláz</b>	C31.9 ZN - vedlejší dutina, NS
C08.0 ZN - podčelistní žláza - glandula submandibularis, submaxillaris	<b>C32 Zhoubný novotvar hrtanu</b>
C08.1 ZN - podjazyková žláza - glandula sublingualis	C32.0 ZN - glottis
C08.8 ZN - léze přesahující velké slinné žlázy	C32.1 ZN - supraglottis
C08.9 ZN - velká slinná žláza NS	C32.2 ZN - subglottis
	C32.3 ZN - hrtanová chrupavka
	C32.8 ZN - léze přesahující hrtan
	C32.9 ZN - hrtan - larynx, NS
	<b>C77.0 Sekundární a neurčený ZN - mizní uzliny hlavy, obličeje a krku</b>

PROJEKT HARDROCK



## Členění sledovaných diagnóz do skupin dle TNM klasifikace

<b>Ret, dutina ústní (C00, C02-C06)</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>stadium</th> <th>T</th> <th>N</th> <th>M</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>Tis</td><td>N0</td><td>M0</td></tr> <tr><td>I</td><td>T1</td><td>N0</td><td>M0</td></tr> <tr><td>II</td><td>T2</td><td>N0</td><td>M0</td></tr> <tr><td>III</td><td>T1,T2</td><td>N1</td><td>M0</td></tr> <tr><td>III</td><td>T3</td><td>N0,N1</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IVA</td><td>T1,T2,T3</td><td>N2</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IVA</td><td>T4a</td><td>N0,N1,N2</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IVB</td><td>jakékoliv T</td><td>N3</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IVB</td><td>T4b</td><td>jakékoliv N</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IVC</td><td>jakékoliv T</td><td>jakékoliv N</td><td>M1</td></tr> </tbody> </table>	stadium	T	N	M	0	Tis	N0	M0	I	T1	N0	M0	II	T2	N0	M0	III	T1,T2	N1	M0	III	T3	N0,N1	M0	IVA	T1,T2,T3	N2	M0	IVA	T4a	N0,N1,N2	M0	IVB	jakékoliv T	N3	M0	IVB	T4b	jakékoliv N	M0	IVC	jakékoliv T	jakékoliv N	M1	<b>Hrtan (C32)</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>stadium</th> <th>T</th> <th>N</th> <th>M</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>Tis</td><td>N0</td><td>M0</td></tr> <tr><td>I</td><td>T1</td><td>N0</td><td>M0</td></tr> <tr><td>II</td><td>T2</td><td>N0</td><td>M0</td></tr> <tr><td>III</td><td>T1,T2</td><td>N1</td><td>M0</td></tr> <tr><td>III</td><td>T3</td><td>N0,N1</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IVA</td><td>T1,T2,T3</td><td>N2</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IVA</td><td>T4a</td><td>N0,N1,N2</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IVB</td><td>T4b</td><td>jakékoliv N</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IVB</td><td>jakékoliv T</td><td>N3</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IVC</td><td>jakékoliv T</td><td>jakékoliv N</td><td>M1</td></tr> </tbody> </table>	stadium	T	N	M	0	Tis	N0	M0	I	T1	N0	M0	II	T2	N0	M0	III	T1,T2	N1	M0	III	T3	N0,N1	M0	IVA	T1,T2,T3	N2	M0	IVA	T4a	N0,N1,N2	M0	IVB	T4b	jakékoliv N	M0	IVB	jakékoliv T	N3	M0	IVC	jakékoliv T	jakékoliv N	M1				
stadium	T	N	M																																																																																												
0	Tis	N0	M0																																																																																												
I	T1	N0	M0																																																																																												
II	T2	N0	M0																																																																																												
III	T1,T2	N1	M0																																																																																												
III	T3	N0,N1	M0																																																																																												
IVA	T1,T2,T3	N2	M0																																																																																												
IVA	T4a	N0,N1,N2	M0																																																																																												
IVB	jakékoliv T	N3	M0																																																																																												
IVB	T4b	jakékoliv N	M0																																																																																												
IVC	jakékoliv T	jakékoliv N	M1																																																																																												
stadium	T	N	M																																																																																												
0	Tis	N0	M0																																																																																												
I	T1	N0	M0																																																																																												
II	T2	N0	M0																																																																																												
III	T1,T2	N1	M0																																																																																												
III	T3	N0,N1	M0																																																																																												
IVA	T1,T2,T3	N2	M0																																																																																												
IVA	T4a	N0,N1,N2	M0																																																																																												
IVB	T4b	jakékoliv N	M0																																																																																												
IVB	jakékoliv T	N3	M0																																																																																												
IVC	jakékoliv T	jakékoliv N	M1																																																																																												
MKN-O lokalizace pro TNM: C00, C02 - C06		MKN-O lokalizace pro TNM: C32.0, C32.1, C32.2, C10.1																																																																																													
<b>Hltan - orofarynx, hypofarynx (C01, C09-C10, C12-C14)</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>stadium</th> <th>T</th> <th>N</th> <th>M</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>Tis</td><td>N0</td><td>M0</td></tr> <tr><td>I</td><td>T1</td><td>N0</td><td>M0</td></tr> <tr><td>II</td><td>T2</td><td>N0</td><td>M0</td></tr> <tr><td>III</td><td>T1,T2</td><td>N1</td><td>M0</td></tr> <tr><td>III</td><td>T3</td><td>N0,N1</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IVA</td><td>T1,T2,T3</td><td>N2</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IVA</td><td>T4a</td><td>N0,N1,N2</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IVB</td><td>jakékoliv T</td><td>N3</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IVB</td><td>T4b</td><td>jakékoliv N</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IVC</td><td>jakékoliv T</td><td>jakékoliv N</td><td>M1</td></tr> </tbody> </table>	stadium	T	N	M	0	Tis	N0	M0	I	T1	N0	M0	II	T2	N0	M0	III	T1,T2	N1	M0	III	T3	N0,N1	M0	IVA	T1,T2,T3	N2	M0	IVA	T4a	N0,N1,N2	M0	IVB	jakékoliv T	N3	M0	IVB	T4b	jakékoliv N	M0	IVC	jakékoliv T	jakékoliv N	M1	<b>Dutina nosní a dutiny paranazální (C30-C31)</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>stadium</th> <th>T</th> <th>N</th> <th>M</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>Tis</td><td>N0</td><td>M0</td></tr> <tr><td>I</td><td>T1</td><td>N0</td><td>M0</td></tr> <tr><td>II</td><td>T2</td><td>N0</td><td>M0</td></tr> <tr><td>III</td><td>T1,T2</td><td>N1</td><td>M0</td></tr> <tr><td>III</td><td>T3</td><td>N0,N1</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IVA</td><td>T1,T2,T3</td><td>N2</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IVA</td><td>T4a</td><td>N0,N1,N2</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IVB</td><td>T4b</td><td>jakékoliv N</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IVB</td><td>jakékoliv T</td><td>N3</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IVC</td><td>jakékoliv T</td><td>jakékoliv N</td><td>M1</td></tr> </tbody> </table>	stadium	T	N	M	0	Tis	N0	M0	I	T1	N0	M0	II	T2	N0	M0	III	T1,T2	N1	M0	III	T3	N0,N1	M0	IVA	T1,T2,T3	N2	M0	IVA	T4a	N0,N1,N2	M0	IVB	T4b	jakékoliv N	M0	IVB	jakékoliv T	N3	M0	IVC	jakékoliv T	jakékoliv N	M1				
stadium	T	N	M																																																																																												
0	Tis	N0	M0																																																																																												
I	T1	N0	M0																																																																																												
II	T2	N0	M0																																																																																												
III	T1,T2	N1	M0																																																																																												
III	T3	N0,N1	M0																																																																																												
IVA	T1,T2,T3	N2	M0																																																																																												
IVA	T4a	N0,N1,N2	M0																																																																																												
IVB	jakékoliv T	N3	M0																																																																																												
IVB	T4b	jakékoliv N	M0																																																																																												
IVC	jakékoliv T	jakékoliv N	M1																																																																																												
stadium	T	N	M																																																																																												
0	Tis	N0	M0																																																																																												
I	T1	N0	M0																																																																																												
II	T2	N0	M0																																																																																												
III	T1,T2	N1	M0																																																																																												
III	T3	N0,N1	M0																																																																																												
IVA	T1,T2,T3	N2	M0																																																																																												
IVA	T4a	N0,N1,N2	M0																																																																																												
IVB	T4b	jakékoliv N	M0																																																																																												
IVB	jakékoliv T	N3	M0																																																																																												
IVC	jakékoliv T	jakékoliv N	M1																																																																																												
MKN-O lokalizace pro TNM: C01, C05.1, C05.2, C09, C10.0, C10.2, C10.3, C12 - C13		MKN-O lokalizace pro TNM: C30.0, C31.0, C31.1																																																																																													
<b>Nosohltan - nazofarynx (C11)</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>stadium</th> <th>T</th> <th>N</th> <th>M</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>Tis</td><td>N0</td><td>M0</td></tr> <tr><td>I</td><td>T1</td><td>N0</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IIA</td><td>T2a</td><td>N0</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IIB</td><td>T1</td><td>N1</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IIB</td><td>T2a</td><td>N1</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IIB</td><td>T2b</td><td>N0,N1</td><td>M0</td></tr> <tr><td>III</td><td>T1</td><td>N2</td><td>M0</td></tr> <tr><td>III</td><td>T2a,T2b</td><td>N2</td><td>M0</td></tr> <tr><td>III</td><td>T3</td><td>N0,N1,N2</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IVA</td><td>T4</td><td>N0,N1,N2</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IVB</td><td>jakékoliv T</td><td>N3</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IVC</td><td>jakékoliv T</td><td>jakékoliv N</td><td>M1</td></tr> </tbody> </table>	stadium	T	N	M	0	Tis	N0	M0	I	T1	N0	M0	IIA	T2a	N0	M0	IIB	T1	N1	M0	IIB	T2a	N1	M0	IIB	T2b	N0,N1	M0	III	T1	N2	M0	III	T2a,T2b	N2	M0	III	T3	N0,N1,N2	M0	IVA	T4	N0,N1,N2	M0	IVB	jakékoliv T	N3	M0	IVC	jakékoliv T	jakékoliv N	M1	<b>Slinné žlázy (C07-C08)</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>stadium</th> <th>T</th> <th>N</th> <th>M</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>I</td><td>T1</td><td>N0</td><td>M0</td></tr> <tr><td>II</td><td>T2</td><td>N0</td><td>M0</td></tr> <tr><td>III</td><td>T3</td><td>N0</td><td>M0</td></tr> <tr><td>III</td><td>T1,T2,T3</td><td>N1</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IVA</td><td>T1,T2,T3</td><td>N2</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IVA</td><td>T4a</td><td>N0,N1,N2</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IVB</td><td>T4b</td><td>jakékoliv N</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IVB</td><td>jakékoliv T</td><td>N3</td><td>M0</td></tr> <tr><td>IVC</td><td>jakékoliv T</td><td>jakékoliv N</td><td>M1</td></tr> </tbody> </table>	stadium	T	N	M	I	T1	N0	M0	II	T2	N0	M0	III	T3	N0	M0	III	T1,T2,T3	N1	M0	IVA	T1,T2,T3	N2	M0	IVA	T4a	N0,N1,N2	M0	IVB	T4b	jakékoliv N	M0	IVB	jakékoliv T	N3	M0	IVC	jakékoliv T	jakékoliv N	M1
stadium	T	N	M																																																																																												
0	Tis	N0	M0																																																																																												
I	T1	N0	M0																																																																																												
IIA	T2a	N0	M0																																																																																												
IIB	T1	N1	M0																																																																																												
IIB	T2a	N1	M0																																																																																												
IIB	T2b	N0,N1	M0																																																																																												
III	T1	N2	M0																																																																																												
III	T2a,T2b	N2	M0																																																																																												
III	T3	N0,N1,N2	M0																																																																																												
IVA	T4	N0,N1,N2	M0																																																																																												
IVB	jakékoliv T	N3	M0																																																																																												
IVC	jakékoliv T	jakékoliv N	M1																																																																																												
stadium	T	N	M																																																																																												
I	T1	N0	M0																																																																																												
II	T2	N0	M0																																																																																												
III	T3	N0	M0																																																																																												
III	T1,T2,T3	N1	M0																																																																																												
IVA	T1,T2,T3	N2	M0																																																																																												
IVA	T4a	N0,N1,N2	M0																																																																																												
IVB	T4b	jakékoliv N	M0																																																																																												
IVB	jakékoliv T	N3	M0																																																																																												
IVC	jakékoliv T	jakékoliv N	M1																																																																																												
MKN-O lokalizace pro TNM: C11.0-C11.3		MKN-O lokalizace pro TNM: C07, C08																																																																																													

Uvedené rozdělení diagnóz zhoubných novotvarů hlavy a krku vychází z 6. vydání TNM klasifikace vydaného v roce 2002 (TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 6. vydání 2002, Česká verze, Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha 2004, ISBN 80-7280-391-3). Tabulky uvádějí pravidla stanovení stadia onemocnění na základě zjištěných hodnot T - rozsah primárního nádoru, N - nepřítomnost či přítomnost a rozsah metastáz v regionálních mizních uzlinách a M - nepřítomnost či přítomnost vzdálených metastáz.

PROJEKT HARDROCK





## PROJEKT HARDROCK

HEAD AND NECK CANCER: ASSESSMENT OF RISK FACTORS, STAGE DISTRIBUTION, RADIOTHERAPY OPTIMIZATION, CAUSES OF RELAPSE – KEYPOINTS

# 2. Popis souboru pacientů

Analýza dat projektu k 30.9.2010

Institut biostatistiky a analýz,  
Lékařská a Přírodovědecká fakulta,  
Masarykova univerzita, Brno

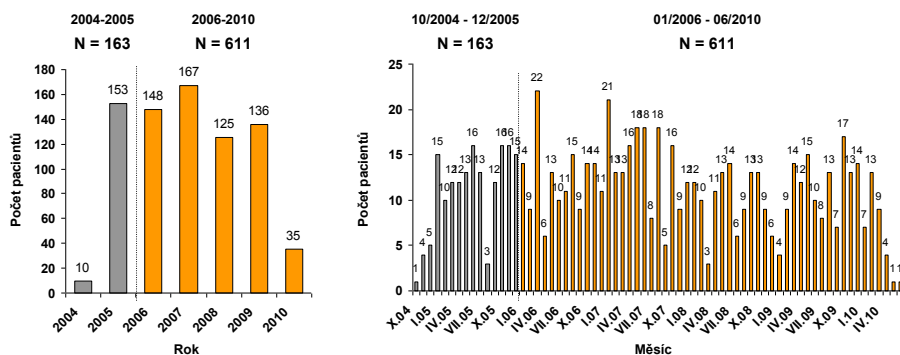


## Celkový obsah databáze projektu HARDROCK

Celkový počet nově diagnostikovaných pacientů za období  
10/2004 - 06/2010:

**N = 774**

Pacienti dle data stanovení diagnózy:



V databázi je zaznamenáno celkem 774 nově diagnostikovaných pacientů z období 10/2004 – 06/2010 (u 4 pacientů nejsou úplné základní údaje a nejsou do analýz zahrnuti). Ročně je diagnostikováno 148 až 167 pacientů, měsíčně 1 až 22 pacientů. V roce 2006 došlo ke změně organizace pracoviště, z období 10/2004-12/2005 je zaznamenáno 163 pacientů, z období 01/2006-06/2010 pak 611 pacientů.



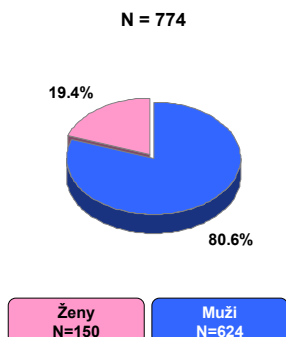
PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



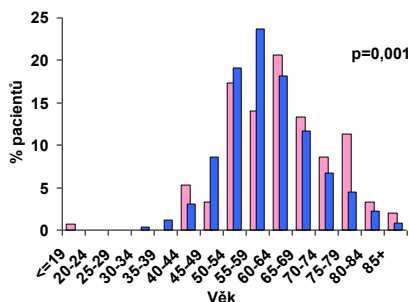
## Celkový obsah databáze projektu HARDROCK – věk a pohlaví pacientů

### Pohlaví



### Věk při diagnóze

	Ženy	Muži	Celkem
N	150	624	774
Průměr:	62 let	59 let	60 let
Medián:	62 let	58 let	59 let
Rozsah:	19-93 let	33-89 let	19-93 let



Mezi pacienty je výrazně vyšší zastoupení mužů (80,6%) než žen (19,4%). Střední věk mužů při diagnóze je 58 let, žen 62 let a tento rozdíl je statisticky významný (Mann-Whitney U Test, p=0,001).



PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Celkový obsah databáze projektu HARDROCK – detailní přehled diagnóz

	N	%		N	%	
C00.1 ZN - dolní ret, zevní	10	1,3%	C10	Zhoubný novotvar ústní části hltanu - orofaryngu	1	0,1%
C00.3 ZN - horní ret, vnitřní strana	1	0,1%	C10.0 ZN - vallecula	1	0,1%	
C00.4 ZN - dolní ret, vnitřní strana	3	0,1%	C10.1 ZN - přední strana přiklopky hrtanové - epiglottidy	3	0,4%	
C00.6 ZN - komisura rtů	1	0,1%	C10.2 ZN - boční stěna orofaryngu	9	1,2%	
C01 Zhoubný novotvar kořene jazyka	36	4,7%	C10.8 ZN - léze přesahující orofarynx	13	1,7%	
C02.0 ZN - hřbetní strana jazyka	1	0,1%	C10.9 ZN - orofarynx, NS	26	3,4%	
C02.1 ZN - hrana jazyka	26	3,4%	C11.0 ZN - horní stěna - strop nosohltanu	1	0,1%	
C02.2 ZN - spodní strana jazyka	8	1,0%	C11.1 ZN - zadní stěna nosohltanu	3	0,4%	
C02.3 ZN - přední dvě třetiny jazyka, část NS	4	0,5%	C11.2 ZN - boční stěna nosohltanu	3	0,4%	
C02.4 ZN - jazyková mandle	1	0,1%	C11.8 ZN - léze přesahující nosohltan	5	0,6%	
C02.8 ZN - léze přesahující jazyk	26	3,4%	C11.9 ZN - nosohltan - nasopharynx, NS	10	1,3%	
C02.9 ZN - jazyk, NS	6	0,8%	C12 Zhoubný novotvar pyřiformního sinu	12	1,6%	
C03.0 ZN - horní dásně	2	0,3%	C13.0 ZN - postkrioidní krajina - regio postcricoida	1	0,1%	
C03.1 ZN - dolní dásně	14	1,8%	C13.1 ZN - aryepiglottická fasa, hypofaryngeální strana	2	0,3%	
C04 Zhoubný novotvar ústní spodiny	2	0,3%	C13.2 ZN - zadní stěna hypofaryngu	1	0,1%	
C04.0 ZN - přední část spodiny ústní	10	1,3%	C13.8 ZN - léze přesahující hypofarynx	23	3,0%	
C04.1 ZN - postranní část spodiny ústní	13	1,7%	C13.9 ZN - hypofarynx, NS	16	2,1%	
C04.8 ZN - léze přesahující spodinu ústní	22	2,8%	C14 Zhoubný novotvar jiných a nepřesně určených lokalizací rtu, ústní dutiny a hltanu	2	0,3%	
C04.9 ZN - spodina ústní, NS	37	4,8%	C14.1 ZN - laryngofarynx	4	0,5%	
C05.0 ZN - tvrdé patro	2	0,3%	C30.0 ZN - nosní dutina	4	0,5%	
C05.1 ZN - měkké patro	7	0,9%	C30.1 ZN - střední ucho	2	0,3%	
C05.2 ZN - čípek-uvula	3	0,4%	C31.0 ZN - čelistní dutina - sinus maxillaris	7	0,9%	
C05.8 ZN - léze přesahující patro	6	0,8%	C31.1 ZN - čichová dutina - sinus ethmoidalis	2	0,3%	
C06.0 ZN - sliznice tváře	8	1,0%	C31.9 ZN - vedlejší dutina, NS	1		
C06.1 ZN - ústní předsíň - vestibulum oris	4	0,5%	C32 Zhoubný novotvar hrtanu	3	0,4%	
C06.2 ZN - retromolární oblast	11	1,4%	C32.0 ZN - glottis	77	9,9%	
C06.8 ZN - léze přesahující jiné a neurčené části úst	2	0,3%	C32.1 ZN - supraglottis	36	4,7%	
C06.9 ZN - ústa, NS	4	0,5%	C32.2 ZN - subglottis	5	0,6%	
C07 Zhoubný novotvar příušní (parotické) žlázy	29	3,7%	C32.8 ZN - léze přesahující hrtan	36	4,7%	
C08 Zhoubný novotvar jiných a neurčených slinných žláz	1	0,1%	C32.9 ZN - hrtan - larynx, NS	33	4,3%	
C08.0 ZN - podčelistní žláza - glandula submandibularis, submaxillaris	6	0,8%	C77.0 Sekundární a neurčený ZN - mizní uzliny hlavy, obličej a krku	19	2,5%	
C09.0 ZN - fossa tonsillaris	4	0,5%	<b>Celkem</b>	<b>774</b>	<b>100,0%</b>	
C09.8 ZN - léze přesahující mandli	69	8,9%				
C09.9 ZN - mandle - tonsilla, NS	36	4,7%				



PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Celkový obsah databáze projektu HARDROCK – skupiny diagnóz

Rozděleno na období

Diagnózy dle MKN10	2004-2005		2006-2010	
	N	%	N	%
C00 ZN rtu	5	3.1%	8	1.3%
C01 ZN kořene jazyka	8	4.9%	28	4.6%
C02 ZN jiných a neurčených částí jazyka	13	8.0%	59	9.7%
C03 ZN dásně - gingivy	3	1.8%	13	2.1%
C04 ZN ústní spodiny	27	16.6%	57	9.3%
C05 ZN patra	6	3.7%	12	2.0%
C06 ZN jiných a neurčených částí úst	2	1.2%	27	4.4%
C07 ZN příušní (parotické) žlázy	5	3.1%	24	3.9%
C08 ZN jiných a neurčených slinných žláz	1	0.6%	6	1.0%
C09 ZN mandle - tonzily	22	13.5%	87	14.2%
C10 ZN ústní části hltanu - orofaryngu	13	8.0%	40	6.5%
C11 ZN nosohltanu - nazofaryngu	5	3.1%	17	2.8%
C12 ZN pyriformního sinu	1	0.6%	11	1.8%
C13 ZN hypofaryngu	12	7.4%	31	5.1%
C14 ZN jiných a nepřesně určených lokalizací rtu, ústní dutiny a hltanu	1	0.6%	5	0.8%
C30 ZN nosní dutiny a středního ucha	2	1.2%	4	0.7%
C31 ZN vedlejších dutin	0	0.0%	10	1.6%
C32 ZN hrtanu	31	19.0%	159	26.0%
C77 Sekundární a neurčený ZN	6	3.7%	13	2.1%
<b>Celkem</b>	<b>163</b>	<b>100.0%</b>	<b>611</b>	<b>100.0%</b>

Rozdíl v zastoupení diagnóz není mezi obdobími 2004-2005 a 2006-2010 statisticky významný (Mann-Whitney U test  $p=0,17$ ). Nejčetnější diagnózou je v obou obdobích ZN hrtanu (19% a 26%). Výše uvedené členění dle MKN10 není v některých případech možné plně použít vzhledem k nízkému počtu pacientů u vzácnějších diagnóz. Ve většině analýz bude použito členění diagnóz do skupin dle TNM klasifikace.

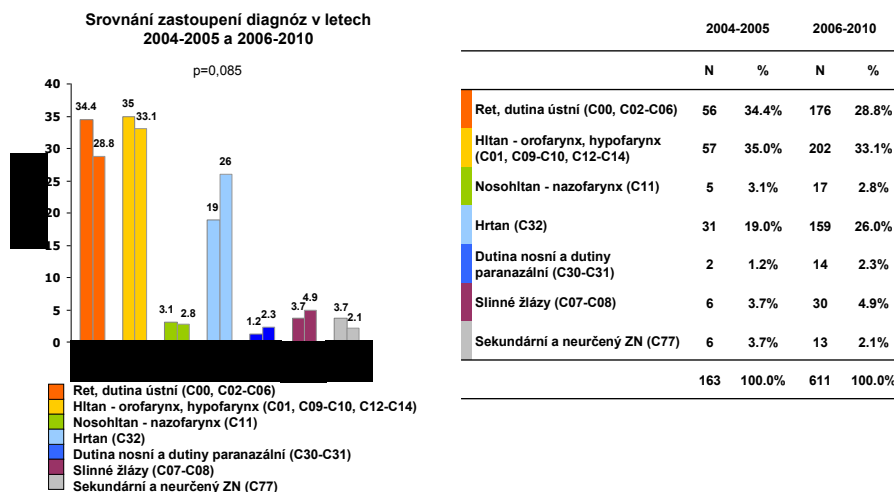
PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Celkový obsah databáze projektu HARDROCK – skupiny diagnóz dle TNM klasifikace

Rozděleno na období, změněn graf



Nádory hltanu - orofarynx, hypofarynx jsou v obou obdobích zastoupeny nejvíce (35% a 33%). Následují nádory rtu a dutiny ústní (34% a 29%) a nádory hrtanu (19% a 26%). Zastoupení skupin diagnóz se dle časových období statisticky významně neliší (Mann-Whitney U test  $p=0,085$ ).  
Toto členění dle TNM klasifikace bude používáno ve většině dalších analýz.

PROJEKT HARDROCK

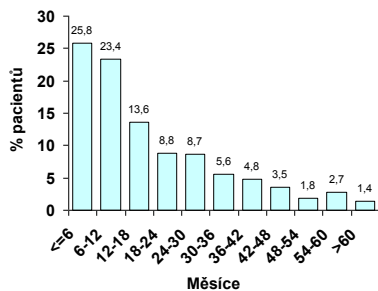
Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Celkový obsah databáze projektu HARDROCK – sledování pacientů

### Doba follow-up

	Ženy	Muži	Celkem
N	150	624	774
Průměr:	18,1 měs.	17,6 měs.	17,7 měs.
Medián:	12,7 měs.	12,1 měs.	12,2 měs.
Rozsah:	0,8-63,7 měs.	0,7-62,7 měs.	0,7-63,7 měs.



### Stav pacientů k poslednímu sledování

	N	%
Primární léčba	12	1,6%
Hodnocení léčebné odpovědi po primární léčbě	103	13,3%
Léčba progresse / relapsu	71	9,2%
Dispenzarizace	260	33,6%
Úmrtí	328	42,4%
<b>Celkem</b>	<b>774</b>	<b>100,0%</b>

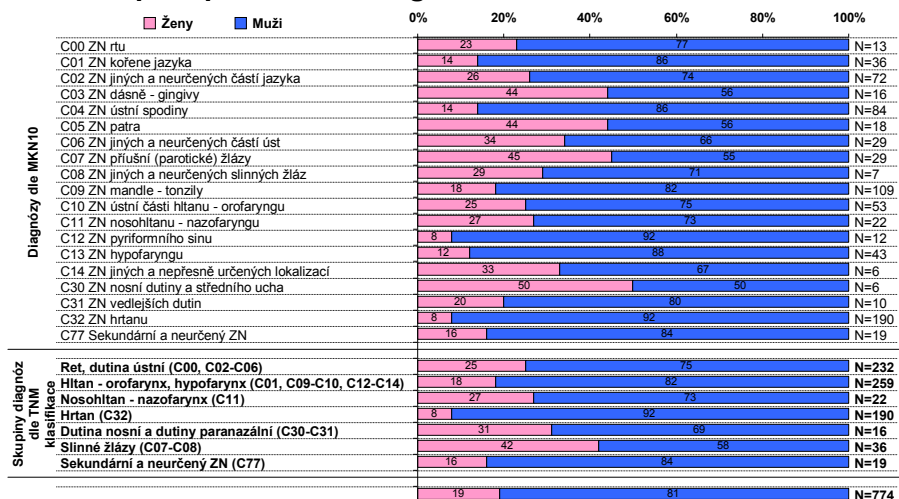
Střední délka sledování pacientů je 12,2 měsíců, u mužů je pak 12,7 měsíců a u žen 12,1 měsíce (rozdíl není statisticky významný). Poslední známý stav je u 76% pacientů dispenzární sledování nebo úmrtí, 13,3% pacientů je ve stavu hodnocení výsledku primární léčby a 10,8% pacientů je léčeno primárně nebo z důvodu relapsu / progresse.

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Celkový obsah databáze projektu HARDROCK – zastoupení pohlaví dle diagnóz



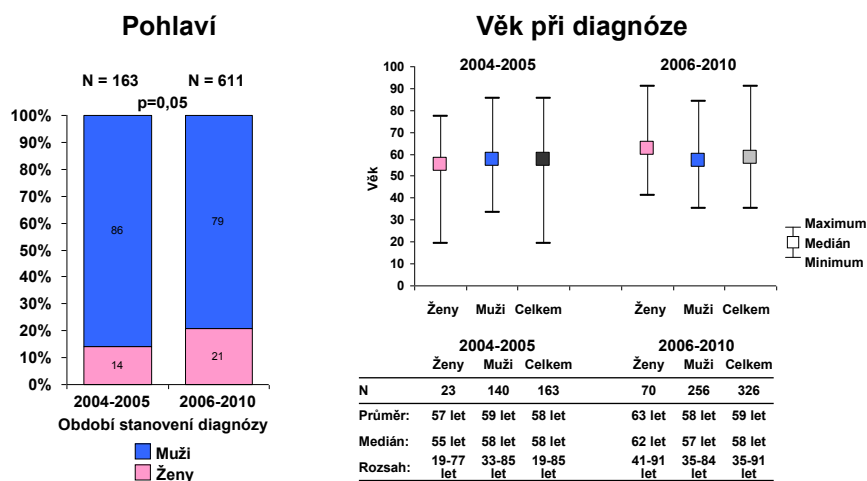
Zastoupení žen u nádorů rtu a dutiny ústní je 25%, u nádorů hltanu 18% a u nádorů hrtanu 8%. Podíl žen u nádorů hrtanu je ve srovnání s oběma dalšími početnými skupinami statisticky významně nižší (Fisher exact test,  $p < 0,05$ ). U ostatních skupin je vzhledem k nízkým počtům pacientů nutno brát uvedené zastoupení mužů a žen pouze jako popisné.

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Pacienti projektu HARDROCK dle období stanovení diagnózy – pohlaví a věk



Zastoupení žen mezi pacienty diagnostikovanými v období 2004-2005 je 14%, v období 2006-2010 pak 21%. Tento rozdíl je statisticky hraničně významný (Fisher exact test,  $p=0,05$ ). Věk při diagnóze u mužů a u všech pacientů celkem je srovnatelný v obou obdobích, věk žen je v období 2004-2005 je statisticky významně nižší ve srovnání s obdobím 2006-2010 (55 a 62 let, Mann-Whitney U Test,  $p=0,04$ ).

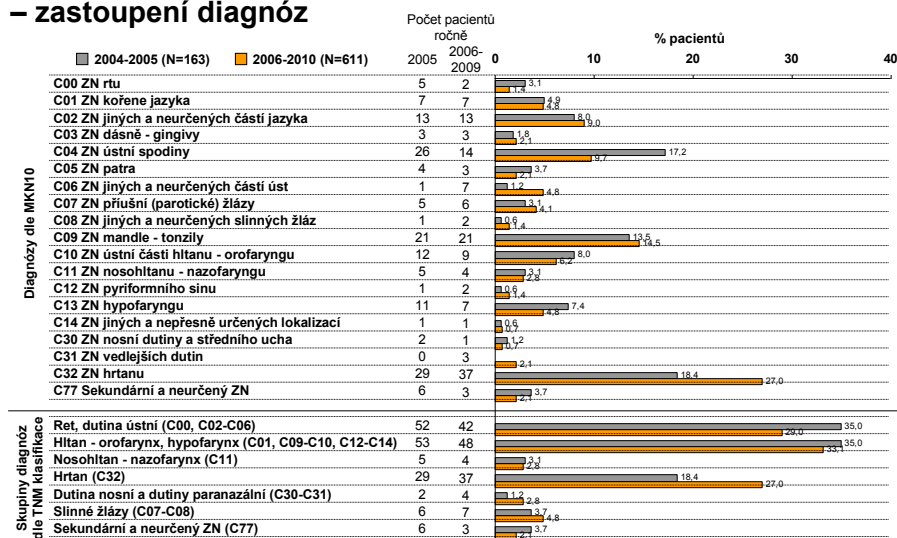


PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Pacienti projektu HARDROCK dle období stanovení diagnózy – zastoupení diagnóz



Zastoupení jednotlivých skupin diagnóz je srovnatelné v obou obdobích, pouze u nádorů hrtanu je jejich zastoupení statisticky významně vyšší v období 2006-2010 ve srovnání s obdobím 2004-2005 (27% a 18%, binomický test,  $p=0,036$ ).



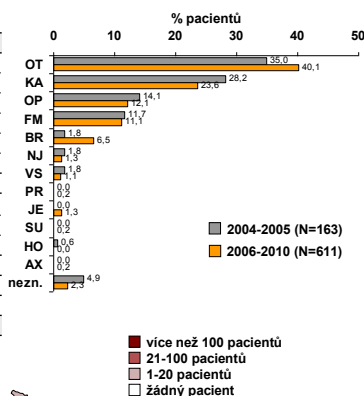
PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)

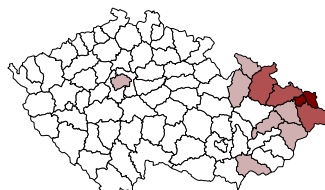


## Pacienti projektu HARDROCK – kraj a okres dle příslušnosti k praktickému lékaři

Kraj	Okres	2004-2005	2006-2010	Celkem
Moravskoslezský kraj	Ostrava-město	57 (35,0%)	245 (40,1%)	302 (39,0%)
	Karviná	46 (28,2%)	144 (23,6%)	190 (24,5%)
	Opava	23 (14,1%)	74 (12,1%)	97 (12,5%)
	Frydek-Místek	19 (11,7%)	68 (11,1%)	87 (11,2%)
	Bruntál	3 (1,8%)	40 (6,5%)	43 (5,6%)
	Nový Jičín	3 (1,8%)	8 (1,3%)	11 (1,4%)
	Zlínský kraj	Vsetín	3 (1,8%)	7 (1,1%)
Olomoucký kraj	Přerov	1 (0,2%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
	Jeseník	8 (1,3%)	8 (1,0%)	16 (2,1%)
	Šumperk	1 (0,2%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
Jihomoravský kraj	Hodonín	1 (0,6%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
Hl. m. Praha		1 (0,2%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
Neznámo		8 (4,9%)	14 (2,3%)	22 (2,8%)
<b>Celkem</b>		<b>N=163</b>	<b>N=611</b>	<b>N=774</b>



Počty pacientů v okresech dle příslušnosti k praktickému lékaři (za celé sledované období 2004-2010)



Podle příslušnosti k praktickému lékaři je 94% pacientů sledovaných v projektu HARDROCK z Moravskoslezského kraje, nejvíce pak z okresu Ostrava-město (39%) a Karviná (24,5%). U pacientů, u nichž není uveden praktický lékař, je podle odesílajícího pracoviště naprostá většina z Moravskoslezského kraje.



PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Pacienti projektu HARDROCK podle odesílajícího pracoviště

Zařízení	Pracoviště	2004-2005	2006-2010	Celkem
FN Ostrava	ORL	41 (25,2%)	163 (26,7%)	204 (26,4%)
	ÚČCH	29 (17,8%)	93 (15,2%)	122 (15,8%)
	KÚČOCH	1 (0,2%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
Nem. Karviná	ORL	25 (15,3%)	91 (14,9%)	116 (15,0%)
	STOM	1 (0,2%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
Nem. Opava	ORL	19 (11,7%)	91 (14,9%)	110 (14,2%)
	ÚČCH	1 (0,6%)	8 (1,3%)	9 (1,2%)
	STOM	1 (0,6%)	2 (0,3%)	3 (0,4%)
	TRN	2 (0,3%)	2 (0,3%)	4 (0,5%)
	HEM	1 (0,6%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
MN Ostrava	ORL	8 (4,9%)	90 (14,7%)	98 (12,7%)
	CKO	1 (0,2%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
	INT	1 (0,6%)	1 (0,2%)	2 (0,3%)
Nem. Třinec	ORL	17 (10,4%)	30 (4,9%)	47 (6,1%)
	ÚČCH	1 (0,2%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
Nem. Vítkovice	ORL	12 (7,4%)	6 (1,0%)	18 (2,3%)
	CHIR	1 (0,6%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
Nem. Vsetín	ORL	2 (1,2%)	2 (0,3%)	4 (0,5%)
	ONK	1 (0,6%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
Nem. Havířov	ORL	3 (0,5%)	3 (0,4%)	6 (0,8%)
	INT	1 (0,2%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
Nem. Nový Jičín	ORL	1 (0,2%)	2 (0,3%)	3 (0,4%)
	STOM	1 (0,2%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
Nem. Frydek-Místek	ORL	4 (0,7%)	4 (0,5%)	8 (1,0%)
	STOM	1 (0,2%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
FN Motol	ORL	1 (0,2%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
ÚVN Praha	ORL	1 (0,2%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
MN Bohumín	INT	1 (0,2%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
Nem. Kyjov	ORL	1 (0,6%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
Nem. Šumperk	ORL	1 (0,2%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
Nem. Valašské Meziříčí	ORL	1 (0,2%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
Pn. Bruntál	ORL	1 (0,2%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
Pn. Jablunkov	ORL	1 (0,6%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
pl. Ostrava	ORL	1 (0,6%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
pl. Ostrava	STOM	1 (0,2%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
pl. Frydek-Místek	STOM	2 (0,3%)	2 (0,3%)	4 (0,5%)
pl. Havířov	STOM	2 (0,3%)	2 (0,3%)	4 (0,5%)
pl. Karviná	STOM	1 (0,2%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
pl. Orlová	STOM	2 (0,3%)	2 (0,3%)	4 (0,5%)
<b>Celkem</b>		<b>N=163</b>	<b>N=611</b>	<b>N=774</b>

Pracoviště podle typu:

Pracoviště	2004-2005	2006-2010	Celkem
ORL	127 (78,5%)	489 (80,8%)	617 (79,7%)
ÚČCH	30 (18,4%)	102 (16,7%)	132 (17,1%)
STOM	1 (0,6%)	13 (2,1%)	14 (1,8%)
INT	1 (0,6%)	3 (0,5%)	4 (0,5%)
CHIR	1 (0,6%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
TRN	2 (0,3%)	2 (0,3%)	4 (0,5%)
CKO	1 (0,2%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
HEM	1 (0,6%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
KÚČOCH	1 (0,6%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
ONK	1 (0,6%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
<b>Celkem</b>	<b>N=163</b>	<b>N=611</b>	<b>N=774</b>

Zařízení podle typu:

Zařízení	2004-2005	2006-2010	Celkem
Nemocnice / poliklinika	162 (99,4%)	601 (98,4%)	763 (98,6%)
Praktický lékař / stomatolog	1 (0,6%)	10 (1,6%)	11 (1,4%)
<b>Celkem</b>	<b>N=163</b>	<b>N=611</b>	<b>N=774</b>

Nejvíce pacientů je k léčbě odesíláno z FN Ostrava (42%), dále z nemocnic Opava (16%), Karviná (15%) a MN Ostrava (13%). Podle typu pracoviště je nejvíce pacientů odesíláno z ORL (80%) a ÚČCH (17%). 99% pacientů je odesíláno z nemocnice nebo polikliniky.

V období 2006-2010 je vyšší zastoupení pacientů odeslaných ze stomatologických pracovišť ve srovnání s obdobím 2004-2005 (2,1% vs. 0,6%), dále v období 2006-2010 vzrostl podíl pacientů z MN Ostrava a poklesl podíl Nemocnice Třinec a Nemocnice Vítkovice.

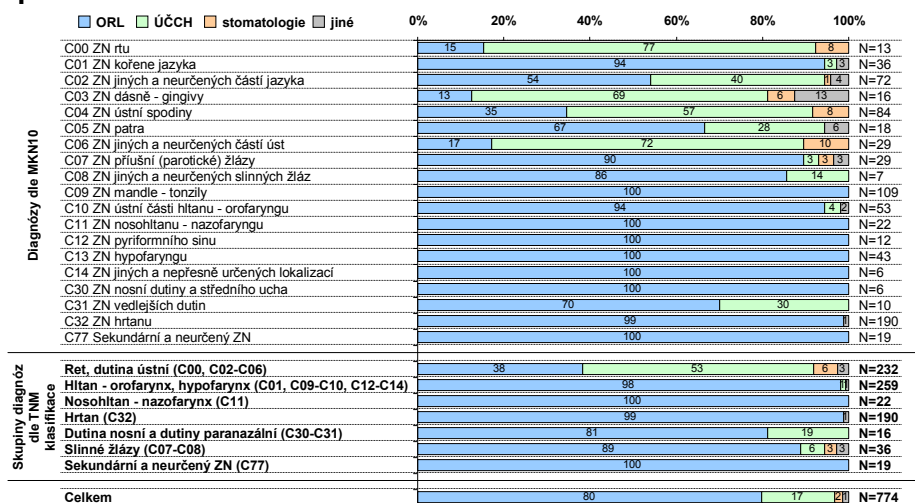


PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Pacienti projektu HARDROCK podle diagnózy a odesílajícího pracoviště



Nejvíce pacientů je odesíláno k léčbě z ORL pracovišť (77%). Odesílající pracoviště ÚČCH jsou významněji zastoupena u nádorů rtu a dutiny ústní (59%) a u nádorů nosních a paranazálních dutin (20%). Stomatologická pracoviště jsou minoritně zastoupena jen u nádorů rtu a dutiny ústní a slinných žláz.



PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



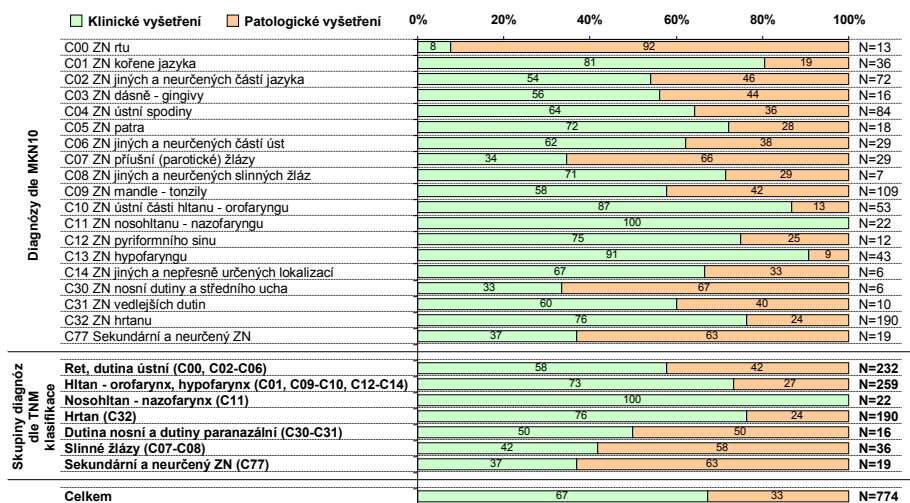
### PROJEKT HARDROCK

HEAD AND NECK CANCER: ASSESSMENT OF RISK FACTORS, STAGE DISTRIBUTION, RADIOTHERAPY OPTIMIZATION, CAUSES OF RELAPSE – KEYPOINTS

## 3. Diagnostika a rizikové faktory



## Diagnostika nádorů hlavy a krku – způsob stanovení detailní diagnózy a TNM



Většina nádorů hlavy a krku (67%) je stanovena na základě klinického vyšetření. U některých diagnóz však převažují případy určené na základě pooperačního / patologického vyšetření (např. C00 ZN rtu).



PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Diagnostika nádorů hlavy a krku – histologický typ nádoru

Diagnóza	Epidermoidní (%)	Nediferencovaný (%)	Lymfoepitelium (%)	Adenokarcinom (%)	Jiný (%)	Neznámo (%)	N
C00 ZN rtu	12 (92,3%)			1 (7,7%)			N=13
C01 ZN kořene jazyka	34 (94,4%)		1 (2,8%)	1 (2,8%)			N=36
C02 ZN jiných a neurčených částí jazyka	70 (97,2%)		1 (1,4%)		1 (1,4%)		N=72
C03 ZN dásně - gingivy	16 (100,0%)						N=16
C04 ZN ústní spodiny	83 (98,8%)				1 (1,2%)		N=84
C05 ZN patra	15 (83,3%)			3 (16,7%)			N=18
C06 ZN jiných a neurčených částí úst	27 (93,1%)		1 (3,4%)	1 (3,4%)	1 (3,4%)		N=29
C07 ZN příušní (parotické) žlázy	7 (24,1%)	1 (3,4%)		12 (41,4%)	9 (31,0%)		N=29
C08 ZN jiných a neurčených slinných žláz	2 (28,6%)	1 (14,3%)		1 (14,3%)	3 (42,9%)		N=7
C09 ZN mandle - tonzily	106 (97,2%)		3 (2,8%)				N=109
C10 ZN ústní části hltanu - orofaryngu	51 (96,2%)	1 (1,9%)	1 (1,9%)				N=53
C11 ZN nosohltanu - nazofaryngu	14 (63,6%)	2 (9,1%)	4 (18,2%)		2 (9,1%)		N=22
C12 ZN pyriformního sinu	12 (100,0%)						N=12
C13 ZN hypofaryngu	41 (95,3%)				2 (4,7%)		N=43
C14 ZN jiných a nepřesně určených lokalizací	5 (83,3%)				1 (16,7%)		N=6
C30 ZN nosní dutiny a středního ucha	4 (66,7%)				1 (16,7%)	1 (16,7%)	N=6
C31 ZN vedlejších dutin	4 (40,0%)			3 (30,0%)	3 (30,0%)		N=10
C32 ZN hrtanu	184 (96,8%)		1 (0,5%)	2 (1,1%)	3 (1,6%)		N=190
C77 Sekundární a neurčený ZN	18 (94,7%)			1 (5,3%)			N=19
<b>Ret, dutina ústní (C00, C02-C06)</b>	<b>223 (96,1%)</b>		<b>1 (0,4%)</b>	<b>5 (2,2%)</b>	<b>3 (1,3%)</b>		<b>N=232</b>
<b>Hltan - orofarynx, hypofarynx (C01, C09-C10, C12-C14)</b>	<b>249 (96,1%)</b>	<b>1 (0,4%)</b>	<b>5 (1,9%)</b>	<b>1 (0,4%)</b>	<b>3 (1,2%)</b>		<b>N=259</b>
<b>Nosohltan - nazofarynx (C11)</b>	<b>14 (63,6%)</b>	<b>2 (9,1%)</b>	<b>4 (18,2%)</b>		<b>2 (9,1%)</b>		<b>N=22</b>
<b>Hrtan (C32)</b>	<b>184 (96,8%)</b>		<b>1 (0,5%)</b>	<b>2 (1,1%)</b>	<b>3 (1,6%)</b>		<b>N=190</b>
<b>Dutina nosní a dutiny paranazální (C30-C31)</b>	<b>8 (50,0%)</b>			<b>3 (18,8%)</b>	<b>4 (25,0%)</b>	<b>1 (6,2%)</b>	<b>N=16</b>
<b>Slinné žlázy (C07-C08)</b>	<b>9 (25,0%)</b>	<b>2 (5,6%)</b>		<b>13 (36,1%)</b>	<b>12 (33,3%)</b>		<b>N=36</b>
<b>Sekundární a neurčený ZN (C77)</b>	<b>18 (94,7%)</b>			<b>1 (5,3%)</b>			<b>N=19</b>
<b>Celkem</b>	<b>705 (91,1%)</b>	<b>5 (0,6%)</b>	<b>11 (1,4%)</b>	<b>25 (3,2%)</b>	<b>27 (3,5%)</b>	<b>1 (0,1%)</b>	<b>N=774</b>

Většina nádorů hlavy a krku (91%) je epidermoidního typu, ostatní typy nádorů jsou zastoupeny minoritně. U některých diagnóz jsou výrazněji zastoupeny adenokarcinomy (nádory slinných žláz) případně lymfoepiteliomy (ZN nosohltanu).

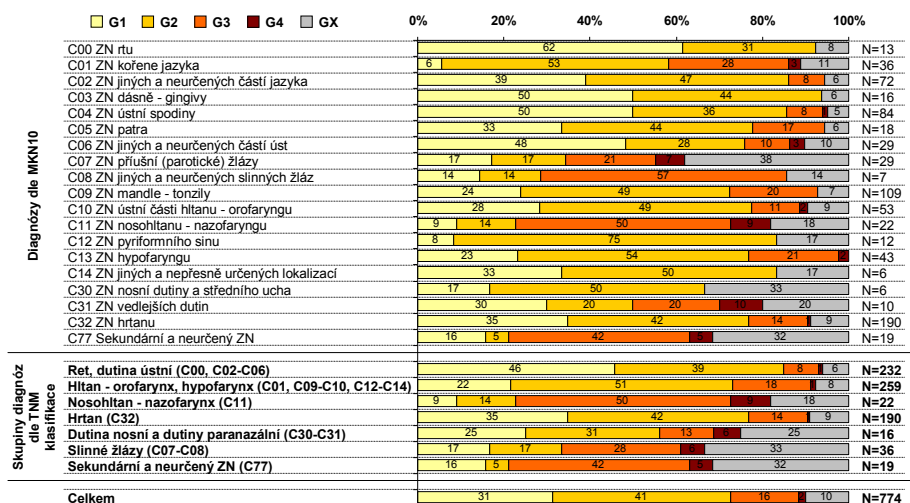


PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Diagnostika nádorů hlavy a krku – stupeň diferenciace (grade)



Většina nádorů hlavy a krku (72%) je dobře nebo středně diferencovaných (G1+G2), špatně nebo nediferencované nádory (G3+G4) tvoří 18%. U některých diagnóz jako nosohltan a slinné žlázy jsou stupně G3+G4 zastoupeny výrazněji (30-64%).

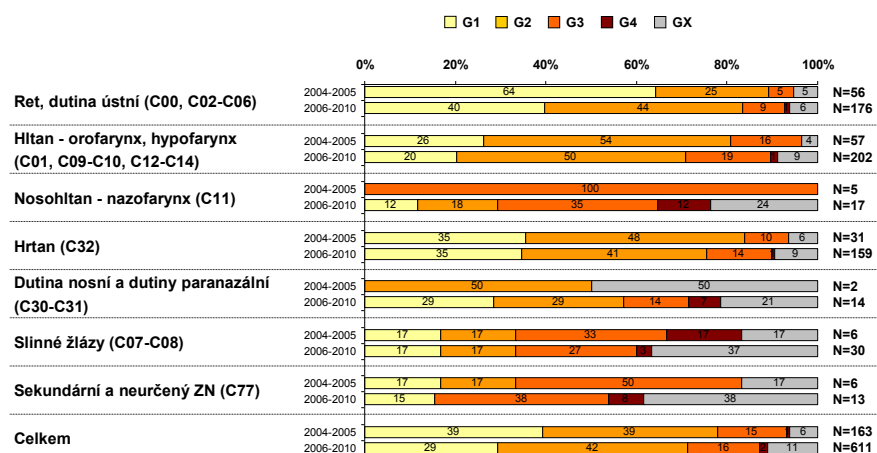


PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Diagnostika nádorů hlavy a krku – stupeň diferenciace (grade)



Grading nádorů hlavy a krku celkem se v obdobích 2004-2005 a 2006-2010 statisticky významně liší (Mann-Whitney U test  $p=0,008$ ).

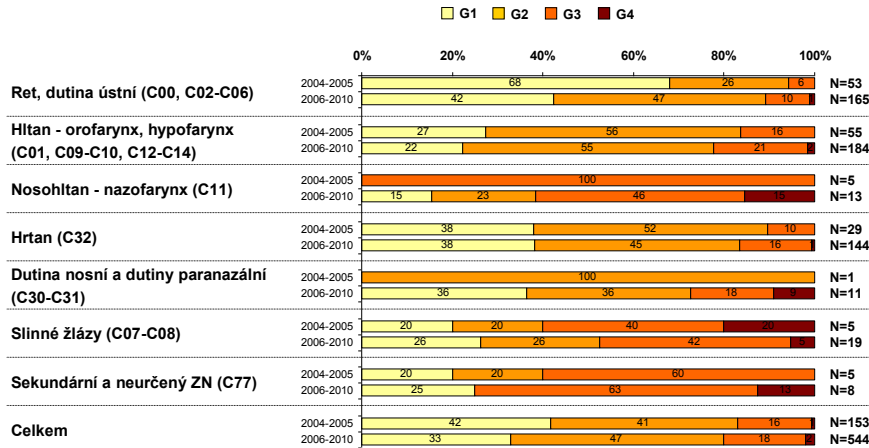


PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Diagnostika nádorů hlavy a krku – stupeň diference (grade)



Rozdíl v gradingu (pouze určený grade) nádorů hlavy a krku v obdobích 2004-2005 a 2006-2010 není statisticky významný (Mann-Whitney U test  $p=0,055$ ). Případně výraznější rozdíly pozorované u některých diagnóz jsou způsobeny především nízkým počtem pacientů v daných skupinách.

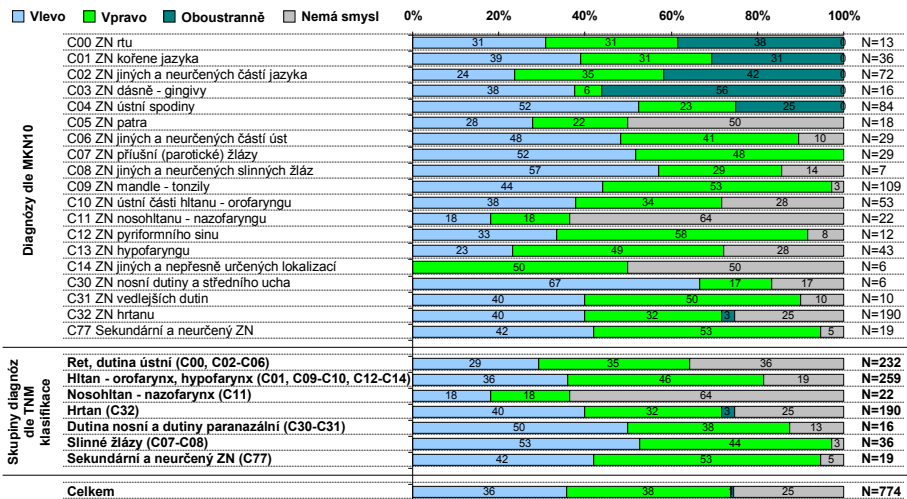


PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Diagnostika nádorů hlavy a krku – laterality



Z pohledu laterality je výskyt pravostranných a levostranných nádorů hlavy a krku srovnatelný (38% a 36%), u 25% nádorů se laterality neurčuje.

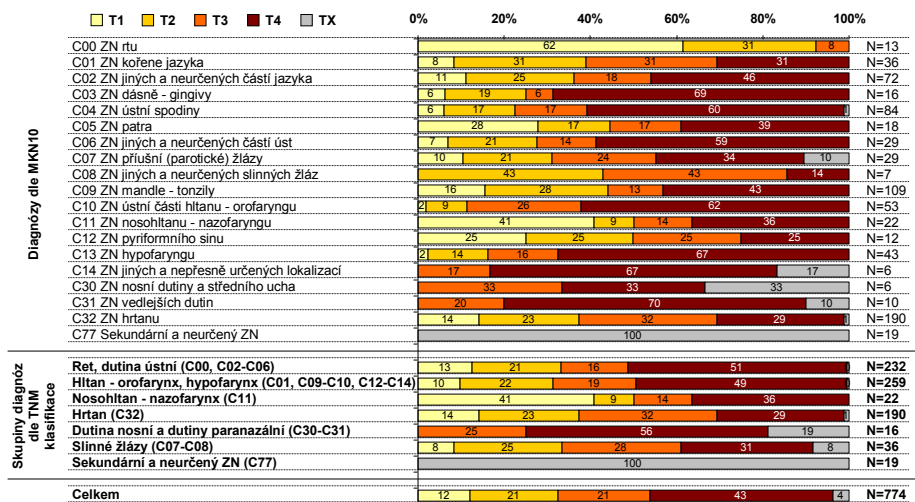


PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Diagnostika nádorů hlavy a krku – T - rozsah primárního nádoru



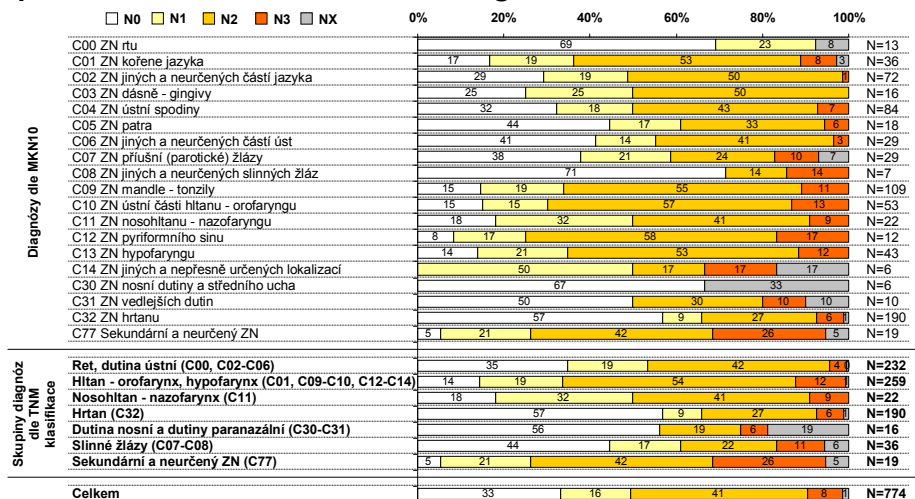
Nejvíce nádorů hlavy a krku je diagnostikováno v rozsahu T4 dle TNM klasifikace (43%), ve stupni T1 nebo T2 je diagnostikováno 33% nádorů, ve stupni T3 21%. Podíl T4 dosahuje u některých diagnóz až přes 60% (ZN dásně, ZN ústní spodiny, ZN paranazálních dutin, ZN orofaryngu a hypofaryngu), naopak převážující podíl T1+T2 je zaznamenán pouze u ZN rtu. Detailní členění na postupně (T1b, T2a a pod.) bylo pro účel této analýzy zjednodušeno (na T1 resp. T2).

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Diagnostika nádorů hlavy a krku – N - nepřítomnost či přítomnost a rozsah metastáz v regionálních mízních uzlinách



U 33% nádorů hlavy a krku nejsou zaznamenány lokální metastázy do mízních uzlin (N0). U některých diagnóz je podíl N0 až 50 i více % (ZN hrtanu, ZN nosních a paranazálních dutin, ZN slinných žláz). Nejnižší podíl N0 je u sekundárního a neurčeného ZN (5%) a ZN pyřiformního sinu (8%).

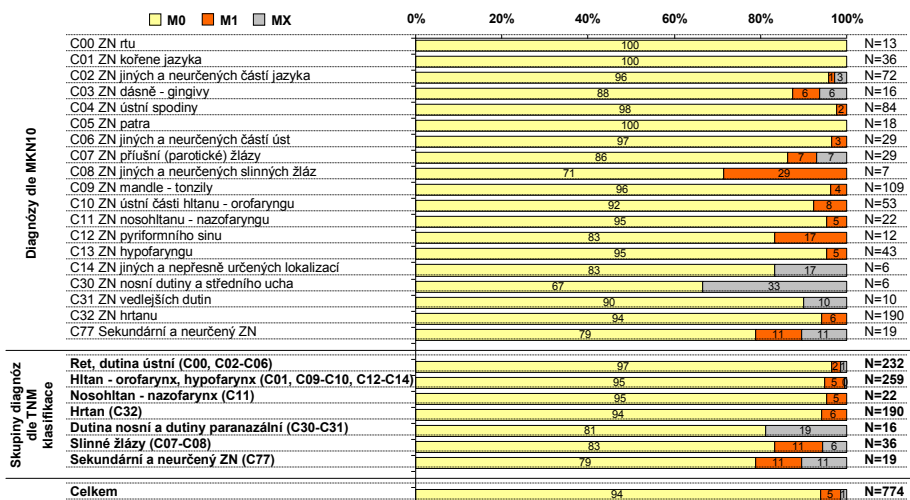
Detailní členění na postupně (N2a, N2b, N2c) bylo pro účel této analýzy zjednodušeno (na N2).

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Diagnostika nádorů hlavy a krku – M - nepřítomnost či přítomnost vzdálených metastáz



Většina nádorů hlavy a krku je diagnostikována bez přítomnosti vzdálených metastáz, ty jsou zjištěny pouze u 5% pacientů. Vyšší podíl vzdálených metastáz je pozorován pouze u nádorů slinných žláz (29%) a ZN pyřiformního sinu (17%).

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Diagnostika nádorů hlavy a krku – lokalizace vzdálených metastáz u pacientů s M1

Lokalizace metastáz: PUL - plicní, OSS - kostní, HEP - jaterní, BRA - mozkové, LYM - uzlinové, PLE - pleurální, ADR - nadledvinkové, OTH - jiné

Diagnózy dle MKN10	PUL	OSS	HEP	BRA	LYM	PLE	ADR	OTH	M1
C00 ZN rtu									
C01 ZN kořene jazyka									
C02 ZN jiných a neurčených částí jazyka								1 (100,0%)	N=1
C03 ZN dásně - gingivy	1 (100,0%)								N=1
C04 ZN ústní spodiny	2 (100,0%)								N=2
C05 ZN patra									
C06 ZN jiných a neurčených částí úst			1 (100,0%)						N=1
C07 ZN příušní (parotické) žlázy		2 (50,0%)	1 (25,0%)				1 (25,0%)		N=4
C08 ZN jiných a neurčených slinných žláz	1 (33,3%)	1 (33,3%)		1 (33,3%)					N=3
C09 ZN mandle - tonzily	3 (50,0%)	1 (16,7%)		1 (16,7%)	1 (16,7%)				N=6
C10 ZN ústní části hltanu - orofaryngu	3 (75,0%)							1 (25,0%)	N=4
C11 ZN nosohltanu - nazofaryngu			1 (100,0%)						N=1
C12 ZN pyřiformního sinu	1 (50,0%)	1 (50,0%)							N=2
C13 ZN hypofaryngu	1 (50,0%)							1 (50,0%)	N=2
C14 ZN jiných a nepřesně určených lokalizací									
C30 ZN nosní dutiny a středního ucha									
C31 ZN vedlejších dutin									
C32 ZN hrtanu	7 (53,8%)	1 (7,7%)		1 (7,7%)	3 (23,1%)	1 (7,7%)			N=13
C77 Sekundární a neurčený ZN	2 (40,0%)				2 (40,0%)	1 (20,0%)			N=5
<b>Ret, dutina ústní (C00, C02-C06)</b>	<b>3 (60,0%)</b>		<b>1 (20,0%)</b>					<b>1 (20,0%)</b>	<b>N=5</b>
<b>Hltan - orofarynx, hypofarynx (C01, C09-C10, C12-C14)</b>	<b>8 (57,1%)</b>	<b>2 (14,3%)</b>	<b>1 (7,1%)</b>		<b>1 (7,1%)</b>			<b>2 (14,3%)</b>	<b>N=14</b>
<b>Nosohltan - nazofarynx (C11)</b>			<b>1 (100,0%)</b>						<b>N=1</b>
<b>Hrtan (C32)</b>	<b>7 (53,8%)</b>	<b>1 (7,7%)</b>		<b>1 (7,7%)</b>	<b>3 (23,1%)</b>	<b>1 (7,7%)</b>			<b>N=13</b>
<b>Dutina nosní a dutiny paranasální (C30-C31)</b>									
<b>Slinné žlázy (C07-C08)</b>	<b>1 (14,3%)</b>	<b>3 (42,9%)</b>	<b>1 (14,3%)</b>	<b>1 (14,3%)</b>				<b>1 (14,3%)</b>	<b>N=7</b>
<b>Sekundární a neurčený ZN (C77)</b>	<b>2 (40,0%)</b>				<b>2 (40,0%)</b>	<b>1 (20,0%)</b>			<b>N=5</b>
<b>Celkem</b>	<b>21 (46,7%)</b>	<b>6 (13,3%)</b>	<b>4 (8,9%)</b>	<b>2 (4,4%)</b>	<b>6 (13,3%)</b>	<b>2 (4,4%)</b>	<b>1 (2,2%)</b>	<b>3 (6,6%)</b>	<b>N=45</b>

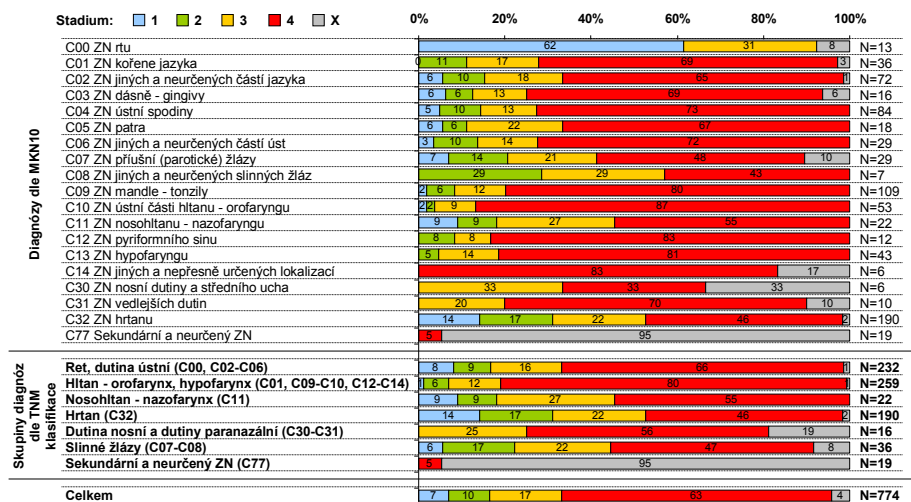
Nejvíce vzdálených metastáz nádorů hlavy a krku je plicních (47% pacientů s M1), dále kostních (13%) a uzlinových (13%).

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti se vzdálenými metastázami (N = 45)



## Diagnostika nádorů hlavy a krku – stadium onemocnění



V pokročilém stadiu 4 je diagnostikována většina nádorů hlavy a krku (63%). Podíl prognosticky výrazně příznivějších stadií 1 a 2 je jen 17%, lokálně pokročilých nádorů ve stadiu 3 je diagnostikováno také 17%. Výjimku tvoří nádory rtu, kde je podíl stadia 1 62%.



PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Diagnostika nádorů hlavy a krku – stadium onemocnění

	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3	Stadium 4	Stadium neznámo	
C00 ZN rtu	8 (61,5%)		4 (30,8%)		1 (7,7%)	N=13
C01 ZN kořene jazyka		4 (11,1%)	6 (16,7%)	25 (69,4%)	1 (2,8%)	N=36
C02 ZN jiných a neurčených částí jazyka	4 (5,6%)	7 (9,7%)	13 (18,1%)	47 (65,3%)	1 (1,4%)	N=72
C03 ZN dásně - gingivy	1 (6,3%)	1 (6,3%)	2 (12,5%)	11 (68,8%)	1 (6,3%)	N=16
C04 ZN ústní spodiny	4 (4,8%)	8 (9,5%)	11 (13,1%)	61 (72,6%)		N=84
C05 ZN patra	1 (5,6%)	1 (5,6%)	4 (22,2%)	12 (66,7%)		N=18
C06 ZN jiných a neurčených částí úst	1 (3,4%)	3 (10,3%)	4 (13,8%)	21 (72,4%)		N=29
C07 ZN příušní (parotické) žlázy	2 (6,9%)	4 (13,8%)	6 (20,7%)	14 (48,3%)	3 (10,3%)	N=29
C08 ZN jiných a neurčených slinných žláz		2 (28,6%)	2 (28,6%)	3 (42,9%)		N=7
C09 ZN mandle - tonzily	2 (1,8%)	7 (6,4%)	13 (11,9%)	87 (79,8%)		N=109
C10 ZN ústní části hltanu - orofaryngu	1 (1,9%)	1 (1,9%)	5 (9,4%)	46 (86,8%)		N=53
C11 ZN nosohltanu - nazofaryngu	2 (9,1%)	2 (9,1%)	6 (27,3%)	12 (54,5%)		N=22
C12 ZN pyřiformního sinu		1 (8,3%)	1 (8,3%)	10 (83,3%)		N=12
C13 ZN hypofaryngu		2 (4,7%)	6 (14,0%)	35 (81,4%)		N=43
C14 ZN jiných a nepřesně určených lokalizací				5 (83,3%)	1 (16,7%)	N=6
C30 ZN nosní dutiny a středního ucha			2 (33,3%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)	N=6
C31 ZN vedlejších dutin			2 (20,0%)	7 (70,0%)	1 (10%)	N=10
C32 ZN hrtanu	27 (14,2%)	32 (16,8%)	41 (21,6%)	87 (45,8%)	3 (1,6%)	N=190
C77 Sekundární a neurčený ZN				1 (5,3%)	18 (94,7%)	N=19
<b>Ret, dutina ústní (C00, C02-C06)</b>	19 (8,2%)	20 (8,6%)	38 (16,4%)	152 (65,5%)	3 (1,3%)	<b>N=232</b>
<b>Hltan - orofarynx, hypofarynx (C01, C09-C10, C12-C14)</b>	3 (1,2%)	15 (5,8%)	31 (12,0%)	208 (80,3%)	2 (0,8%)	<b>N=259</b>
<b>Nosohltan - nazofarynx (C11)</b>	2 (9,1%)	2 (9,1%)	6 (27,3%)	12 (54,5%)		<b>N=22</b>
<b>Hrtan (C32)</b>	27 (14,2%)	32 (16,8%)	41 (21,6%)	87 (45,8%)	3 (1,6%)	<b>N=190</b>
<b>Dutina nosní a dutiny paranasální (C30-C31)</b>			4 (25,0%)	9 (56,3%)	3 (18,8%)	<b>N=16</b>
<b>Slinné žlázy (C07-C08)</b>	2 (5,6%)	6 (16,7%)	8 (22,2%)	17 (47,2%)	3 (8,3%)	<b>N=36</b>
<b>Sekundární a neurčený ZN (C77)</b>				1 (5,3%)	18 (94,7%)	<b>N=19</b>
<b>Celkem</b>	<b>53 (6,8%)</b>	<b>75 (9,7%)</b>	<b>128 (16,5%)</b>	<b>486 (62,8%)</b>	<b>32 (4,1%)</b>	<b>N=774</b>

V pokročilém stadiu 4 je diagnostikována většina nádorů hlavy a krku (62%). Podíl prognosticky výrazně příznivějších stadií 1 a 2 je jen 17%, lokálně pokročilých nádorů ve stadiu 3 je diagnostikováno také 17%. Výjimku tvoří nádory rtu, kde je podíl stadia 1 62%.

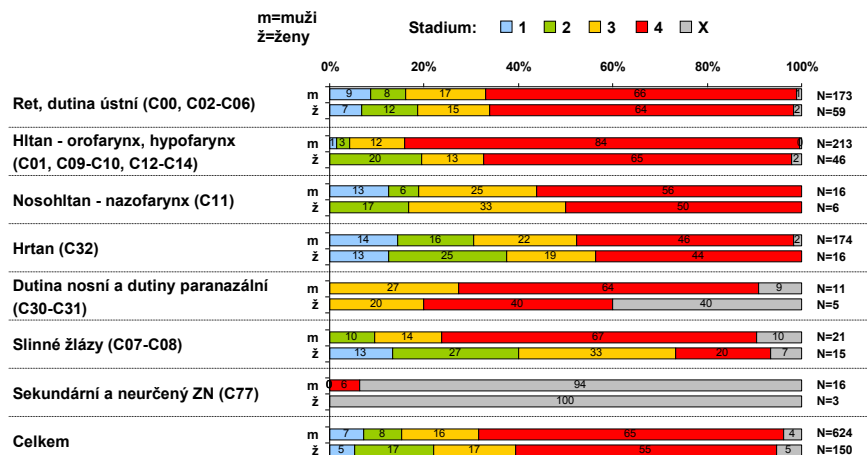


PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Diagnostika nádorů hlavy a krku – stadium onemocnění u mužů a žen



Zastoupení stadií nádorů hlavy a krku je u mužů a žen srovnatelné. Případně výraznější rozdíly pozorované u některých diagnóz jsou způsobeny především nízkým počtem pacientů v těchto skupinách.

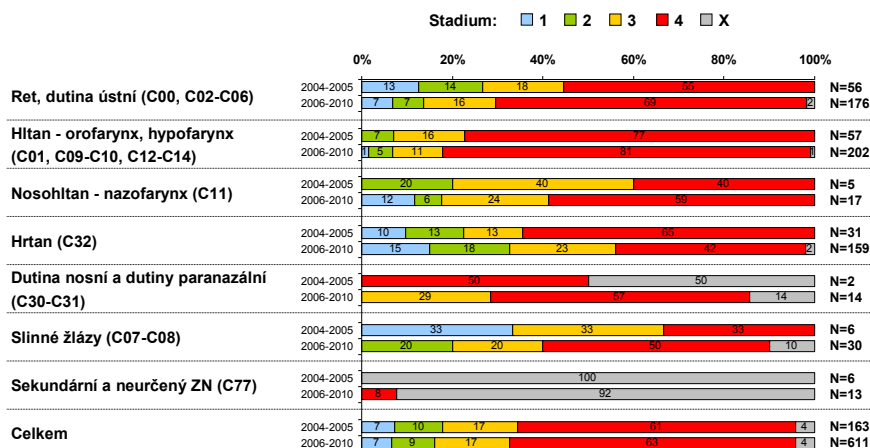


PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Diagnostika nádorů hlavy a krku – stadium onemocnění zaznamenané v různých obdobích



Zastoupení stadií nádorů hlavy a krku je srovnatelné v obou sledovaných obdobích 2004-2005 a 2006-2010. Případně výraznější rozdíly pozorované u některých diagnóz jsou způsobeny především nízkým počtem pacientů v daných skupinách.



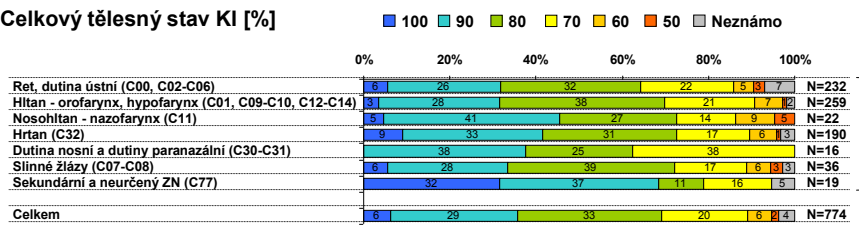
PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)

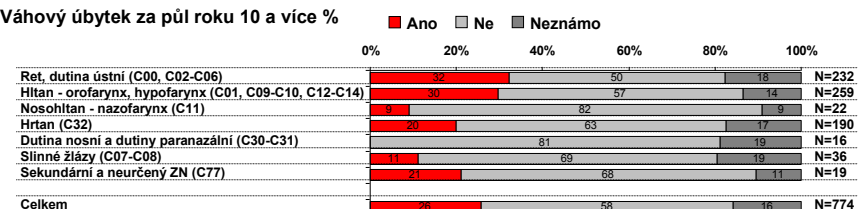


## Diagnostika nádorů hlavy a krku – stav pacienta před zahájením léčby

Celkový tělesný stav KI [%]



Váhový úbytek za půl roku 10 a více %



35 % pacientů s nádorem hlavy a krku má před zahájením léčby Karnofski index 90 a více % (jsou tedy samostatně aktivní), ve stavu vyžadujícím cizí pomoc (KI 60 – 50 %) je 8 % pacientů. Mezi jednotlivými diagnostickými skupinami je v zastoupení KI kategorií statisticky významný rozdíl. 26 % pacientů s nádory hlavy a krku má před zahájením léčby váhový úbytek 10 a více %. Rozdíly v zastoupení pacientů s váhovým úbytkem mezi skupinami diagnóz jsou statisticky významné.

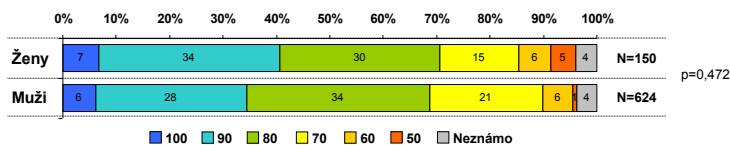
PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)

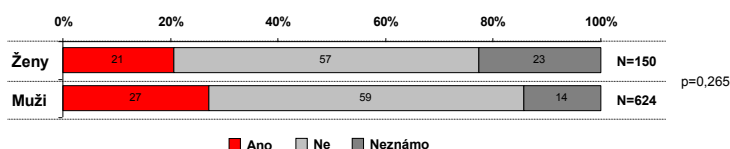


## Diagnostika nádorů hlavy a krku – stav pacienta před zahájením léčby dle pohlaví

Celkový tělesný stav KI [%]



Váhový úbytek za půl roku 10 a více %



Mezi ženami a muži s nádorem hlavy a krku není statisticky významný rozdíl v zastoupení kategorií Karnofski indexu, u žen je nepatrně vyšší podíl pacientek s hodnotami 90 a více % KI ve srovnání s muži (41% vs. 34%). V zastoupení pacientů s váhovým úbytkem 10 a více % také není mezi muži a ženami významný rozdíl.

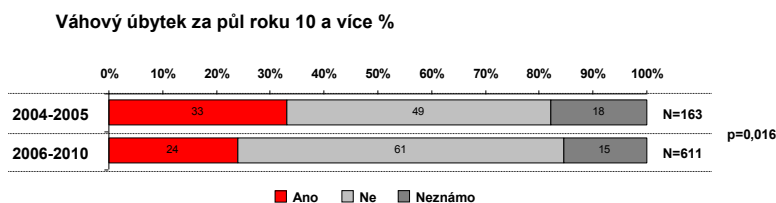
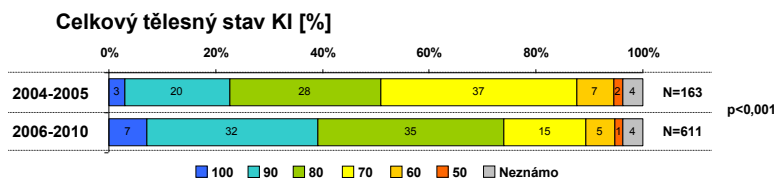
PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)





## Diagnostika nádorů hlavy a krku – stav pacienta před zahájením léčby dle období stanovení diagnózy



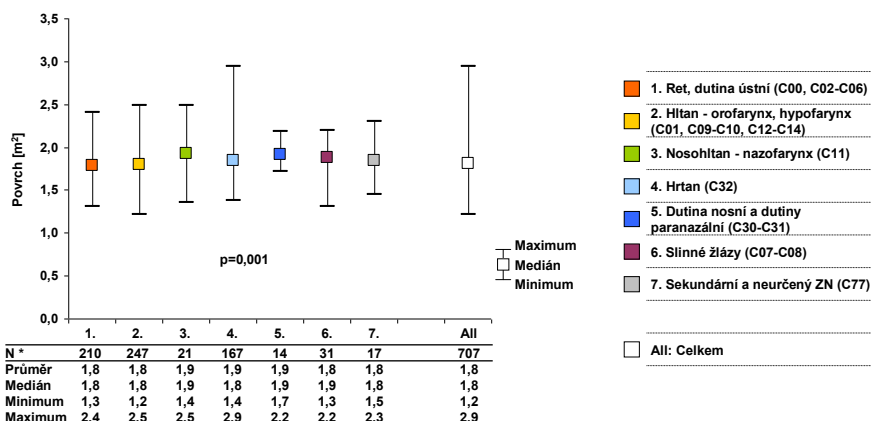
Mezi pacienty s nádorem hlavy a krku diagnostikovanými v letech 2004-2005 a pacienty z let 2006-2010 je statisticky významný rozdíl v zastoupení kategorií Karnofsky indexu. U pacientů z let 2006-2010 je vyšší podíl s hodnotami 90 a více % KI než u pacientů z let 2004-2005 (39% vs. 23%). Rovněž v zastoupení pacientů s váhovým úbytkem 10 a více % je významný rozdíl, 33% u pacientů z let 2004-2005 a 24% u pacientů z let 2006-2010. Z uvedeného vyplývá, že pacienti z let 2004-2005 byli před léčbou celkově v horším stavu, než pacienti z let 2006-2010.

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Diagnostika nádorů hlavy a krku – stav pacienta před zahájením léčby – tělesný povrch



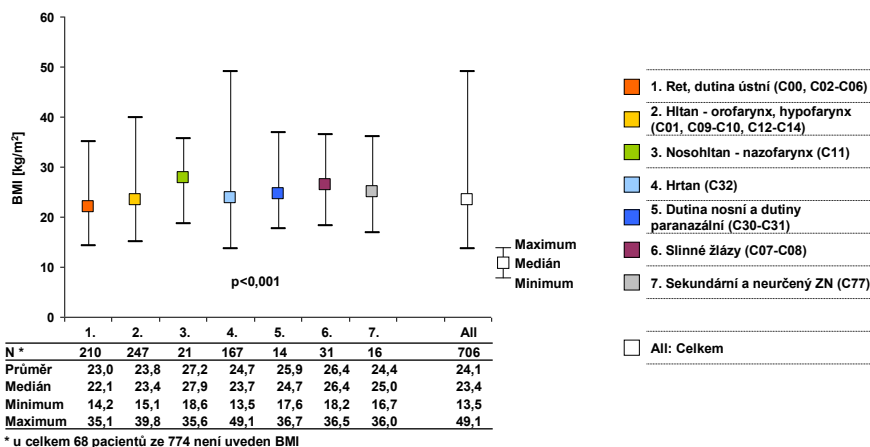
Střední hodnota tělesného povrchu pacientů s nádory hlavy a krku je 1,8 m<sup>2</sup>. Mezi jednotlivými skupinami diagnóz je statisticky významný rozdíl (Kruskal-Wallis ANOVA, p=0,001).

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Diagnostika nádorů hlavy a krku – stav pacienta před zahájením léčby – BMI



Střední hodnota BMI pacientů s nádory hlavy a krku je 23,4 kg/m<sup>2</sup>. Mezi jednotlivými skupinami diagnóz je statisticky významný rozdíl (Kruskal-Wallis ANOVA,  $p < 0,001$ ). Nejvyšší hodnoty byly zjištěny u pacientů s nádorem nosohltanu a slinných žláz, nejnižší pak u nádorů rtu a dutiny ústní.

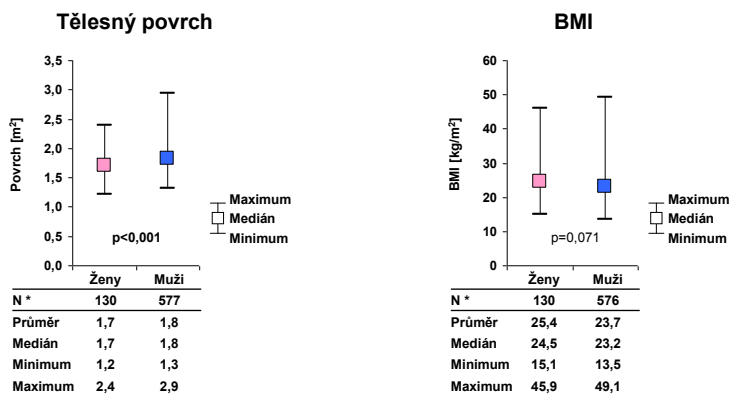


PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Diagnostika nádorů hlavy a krku – stav pacienta před zahájením léčby dle pohlaví



\* u 67 pacientů není uveden tělesný povrch a u 68 pacientů není uveden BMI

Mezi ženami a muži s nádorem hlavy a krku je statisticky významný rozdíl v tělesném povrchu, muži mají tělesný povrch větší. V BMI není mezi muži a ženami statisticky významný rozdíl.

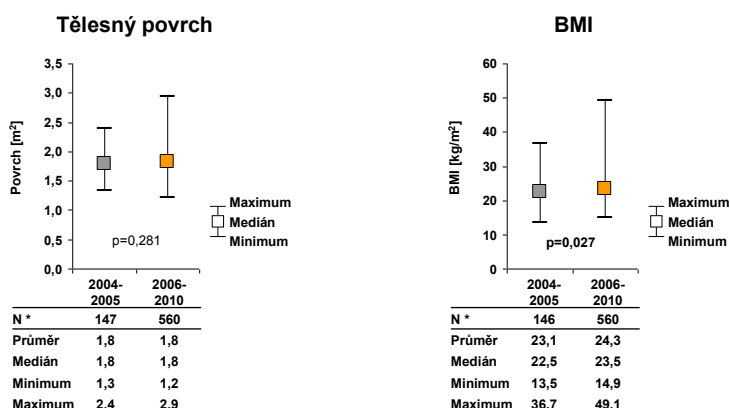


PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Diagnostika nádorů hlavy a krku – stav pacienta před zahájením léčby dle období stanovení diagnózy



\* u 67 pacientů není uveden tělesný povrch a u 68 pacientů není uveden BMI

Mezi pacienty s nádorem hlavy a krku diagnostikovanými v letech 2004-2005 a pacienty z let 2006-2010 není statisticky významný rozdíl v tělesném povrchu. BMI je pak významně vyšší u pacientů z let 2006-2010 (Mann-Whitney Test,  $p=0,027$ ).

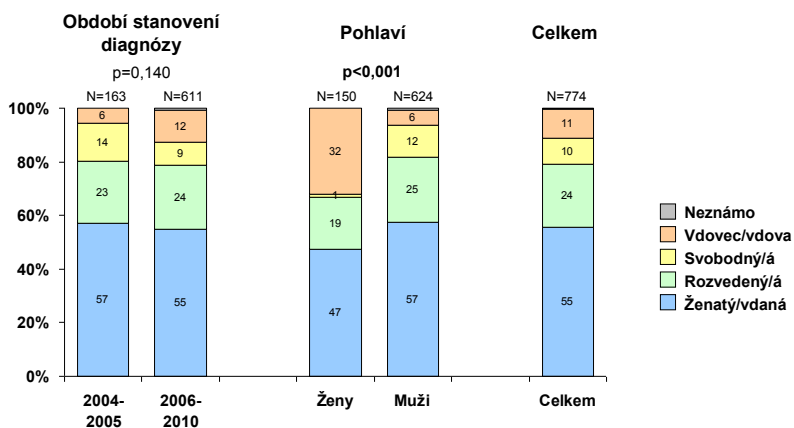


PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Diagnostika nádorů hlavy a krku – rodinný stav pacienta v době stanovení diagnózy



Ženatých/vdaných je 55% pacientů s nádorem hlavy a krku, rozvedených, svobodných nebo ovdovělých je 45%. Zastoupení těchto skupin se neliší mezi obdobími stanovení diagnózy. U žen je oproti mužům vyšší zastoupení ovdovělých (32 vs. 6 %), nižší podíl svobodných (1 vs. 12 %) a nižší podíl sezených (47 vs. 57 %). Celkový rozdíl v zastoupení skupin mezi muži a ženami je statisticky vysoce významný (chi-kvadrát test,  $p<0,001$ ).

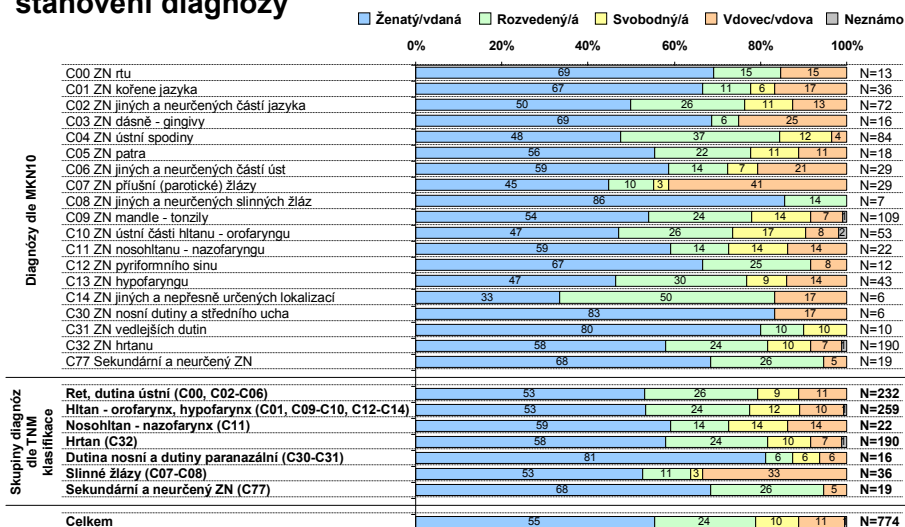


PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Diagnostika nádorů hlavy a krku – rodinný stav pacienta v době stanovení diagnózy



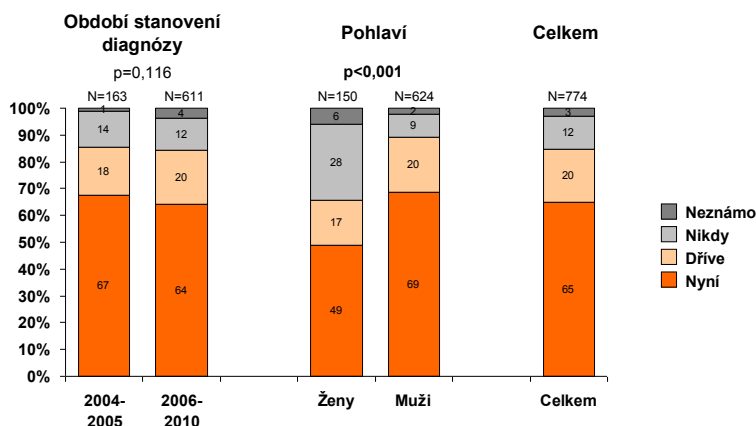
Rodinný stav u jednotlivých diagnostických skupin nádorů hlavy a krku je srovnatelný, možné odchylky u méně častých diagnóz jsou dány malým počtem pacientů v těchto skupinách.

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Diagnostika nádorů hlavy a krku – kouření



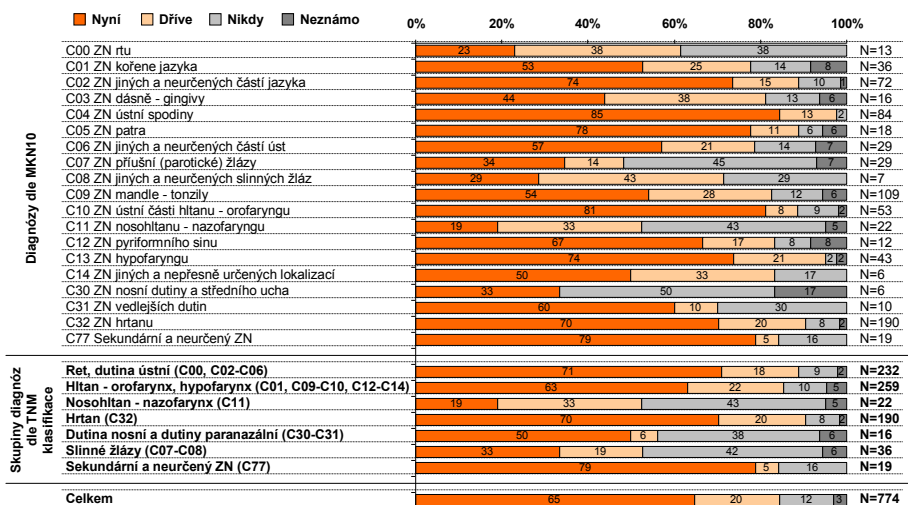
Většina pacientů s nádorem hlavy a krku je aktivními nebo bývalými kuřáky (celkem 85%). Zastoupení aktivních nebo bývalých kuřáků se neliší mezi obdobími stanovení diagnózy, nicméně podíl aktivních kuřáků je v období 2006-2010 nižší (64 vs 67 %). U žen je oproti mužům nižší zastoupení aktivních nebo bývalých kuřáků (66 vs. 89 %) a tento rozdíl je statisticky vysoce významný (chi-kvadrát test,  $p < 0,001$ ).

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Diagnostika nádorů hlavy a krku – kouření dle diagnózy



U hlavních diagnostických skupin nádorů hlavy a krku je zastoupení aktivních a bývalých kuřáků 85-89 %. U méně četných diagnóz (nádory nosohltanu, nosních a paranasálních dutin a slinných žláz) je podíl kuřáků výrazně nižší (33-56%).

PROJEKT HARDROCK

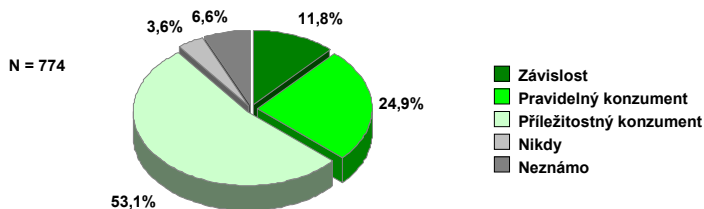
Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Diagnostika nádorů hlavy a krku – konzumace alkoholu

Stupeň konzumace alkoholu

Konzumace alkoholu	Příležitostný konzument	Pravidelný konzument	Závislost	-	Celkem
	Nyní	400 (51,7%)	180 (23,3%)	87 (11,2%)	-
Dříve	11 (1,4%)	12 (1,6%)	5 (0,6%)	-	28 (3,6%)
Nikdy	-	-	-	28 (3,6%)	28 (3,6%)
Neznámo	-	-	-	51 (6,6%)	51 (6,6%)
<b>Celkem</b>	<b>411 (53,1%)</b>	<b>192 (24,9%)</b>	<b>92 (11,8%)</b>	<b>55 (10,2%)</b>	<b>774 (100,0%)</b>



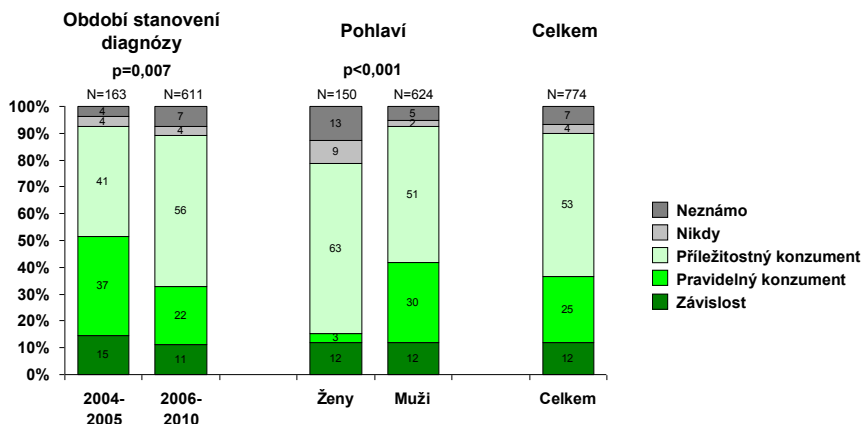
V projektu HARDROCK je konzumace alkoholu sledována s ohledem na současný stav (nyní, dříve, nikdy), v případě konzumace alkoholu nyní nebo dříve je dále sledována míra konzumace. Vzhledem ke zjištěným počtům v jednotlivých skupinách byly pro další analýzy obě členění sloučeny do jedné kategorizace (skupiny aktuálních konzumentů /N=667, 86,2%/ a bývalých konzumentů /N=28, 3,6%/ byly sloučeny).

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Diagnostika nádorů hlavy a krku – konzumace alkoholu



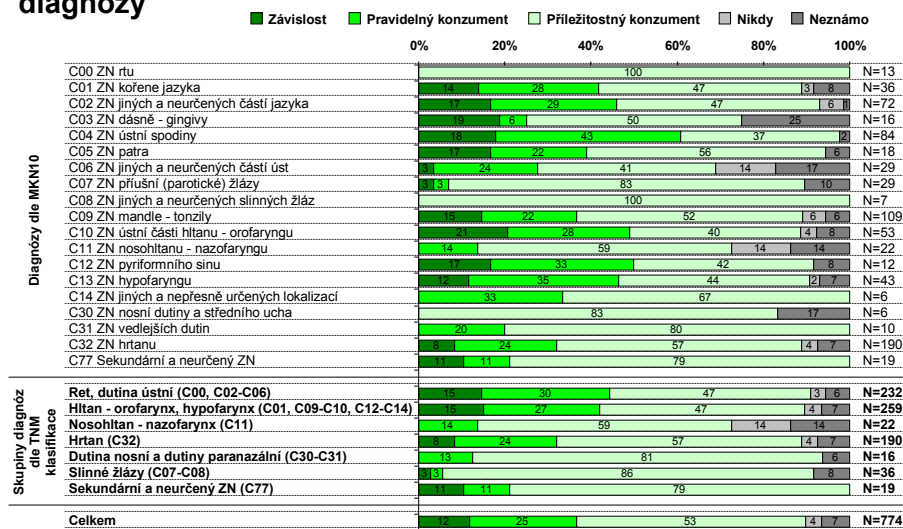
Mezi pacienty s nádorem hlavy a krku je 37% pravidelných nebo závislých konzumentů alkoholu. Zastoupení pravidelných nebo závislých konzumentů je významně vyšší u pacientů diagnostikovaných v letech 2004-2005 ve srovnání s pacienty z let 2006-2010 (52% vs. 33%). U mužů je zastoupení pravidelných nebo závislých konzumentů taktéž významně vyšší než u žen (42% vs. 15%).

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Diagnostika nádorů hlavy a krku – konzumace alkoholu dle diagnózy



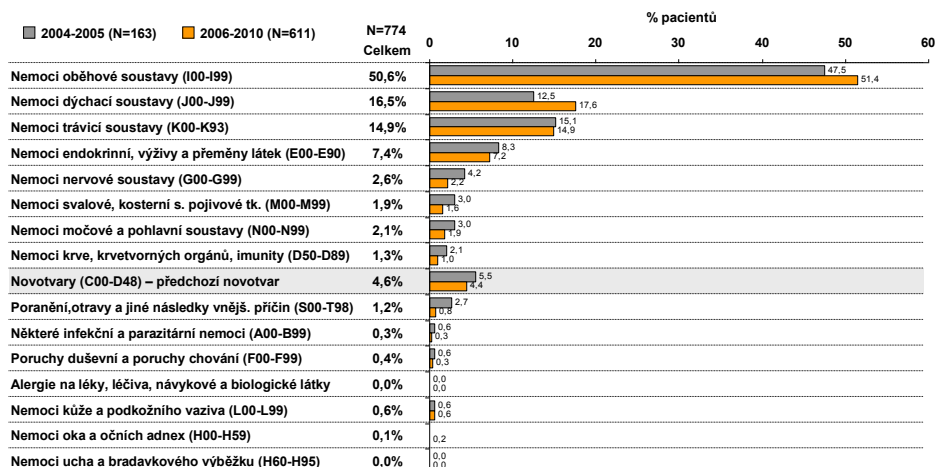
U hlavních diagnostických skupin nádorů hlavy a krku je zastoupení závislých a pravidelných konzumentů alkoholu 32-45 %. U méně četných diagnóz (nádory nosohltanu, nosních a paranazálních dutin a slinných žláz) je podíl závislých a pravidelných konzumentů nižší (6-14 %).

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Diagnostika nádorů hlavy a krku – komorbidity dle období stanovení diagnózy



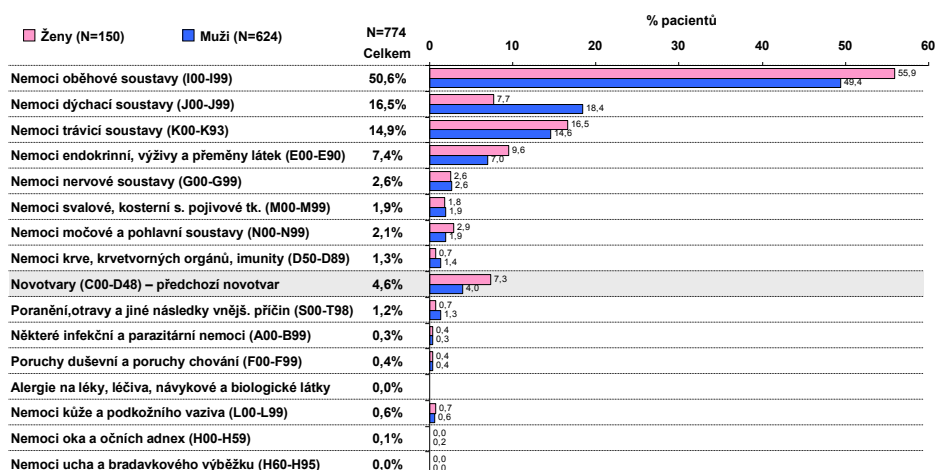
Nejčastějším dalším onemocněním u pacientů s nádory hlavy a krku jsou nemoci oběhové soustavy (50% pacientů), dále nemoci dýchací soustavy (16%), nemoci trávicí soustavy (15%) a nemoci endokrinní / výživy / přeměny látek (7%). Zastoupení komorbidit je srovnatelné u obou sledovaných období, nicméně v letech 2006-2010 je pozorováno vyšší zastoupení nemocí oběhové a dýchací soustavy.

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Diagnostika nádorů hlavy a krku – komorbidity u mužů a žen



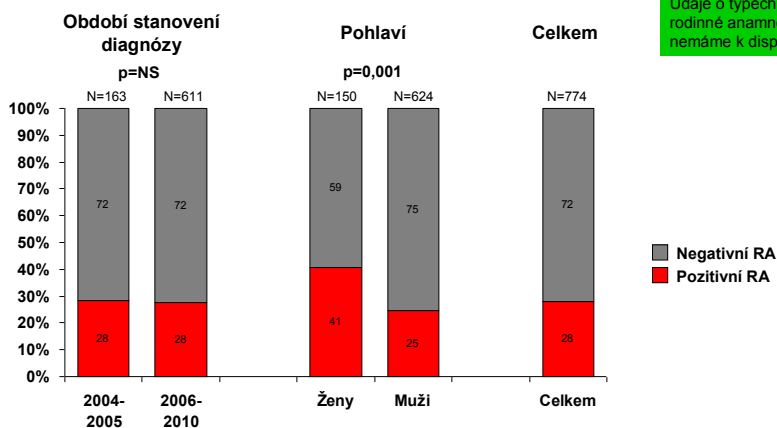
U mužů s nádory hlavy a krku je výrazně vyšší zastoupení nemocí dýchací soustavy ve srovnání se ženami (18 vs. 8 %), u žen je pak větší zastoupení předchozích novotvarů než u mužů (7 vs. 4 %).

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Diagnostika nádorů hlavy a krku – rodinná anamnéza zhoubných nádorů



Mezi pacienty s nádorem hlavy a krku je 28% s pozitivní rodinnou anamnézou zhoubných nádorů. Zastoupení pozitivních rodinných anamnéz je stejné v obou sledovaných obdobích. U žen s nádorem hlavy a krku je zastoupení pozitivních rodinných anamnéz významně vyšší než u mužů (41% vs. 25%).

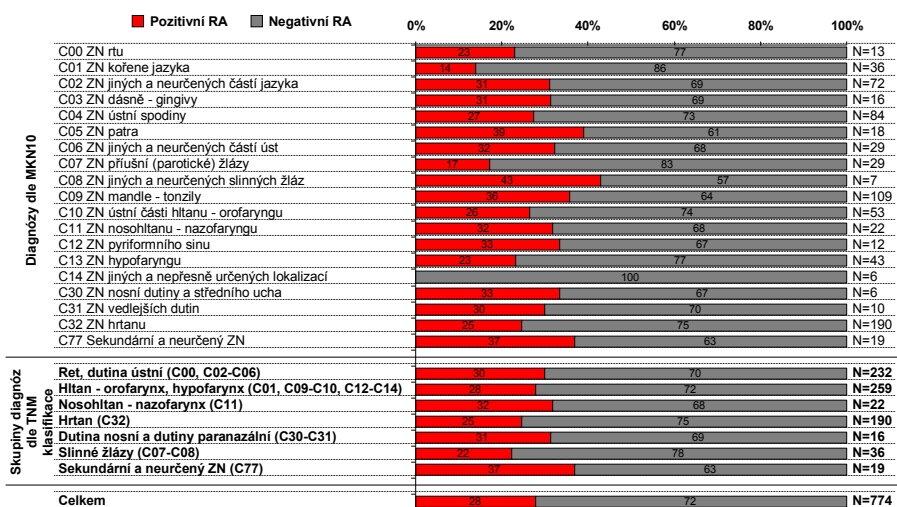


PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Diagnostika nádorů hlavy a krku – rodinná anamnéza zhoubných nádorů



Zastoupení pozitivních rodinných anamnéz je srovnatelné u všech diagnostických skupin zhoubných nádorů hlavy a krku.



PROJEKT HARDROCK

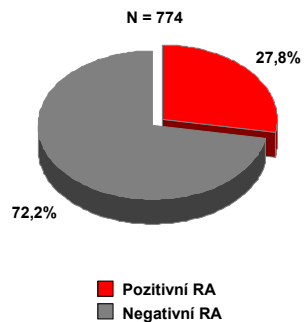
Báze: všichni pacienti (N = 774)



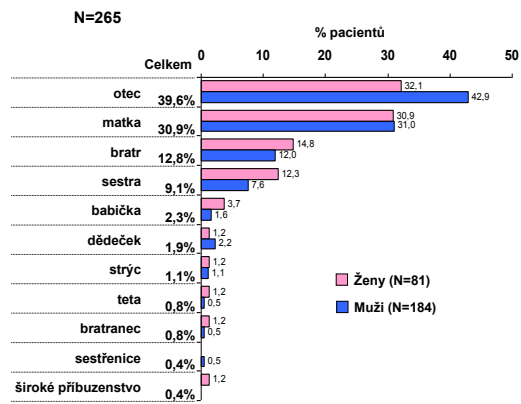


## Diagnostika nádorů hlavy a krku – rodinná anamnéza zhoubných nádorů

Přítomnost nádorů v rodině



Příbuzní s nádorem u pacientů s pozitivní RA



Nejčastěji postiženým příbuzným u pacientů s nádorem hlavy a krku s pozitivní rodinnou anamnézou je otec (40%), dále matka (31%), bratr (13%) a sestra (9%).



PROJEKT HARDROCK

Báze: 1. všichni pacienti (N = 774); 2. pacienti se nádorem v rodině (N=265)



### PROJEKT HARDROCK

HEAD AND NECK CANCER: ASSESSMENT OF RISK FACTORS, STAGE DISTRIBUTION, RADIOTHERAPY OPTIMIZATION, CAUSES OF RELAPSE – KEYPOINTS

## 4. Léčba pacientů

Analýza dat projektu k 30.9.2010

Institut biostatistiky a analýz,  
Lékařská a Přírodovědecká fakulta,  
Masarykova univerzita, Brno





## PROJEKT HARDROCK

HEAD AND NECK CANCER: ASSESSMENT OF RISK FACTORS, STAGE DISTRIBUTION, RADIOTHERAPY OPTIMIZATION, CAUSES OF RELAPSE – KEYPOINTS

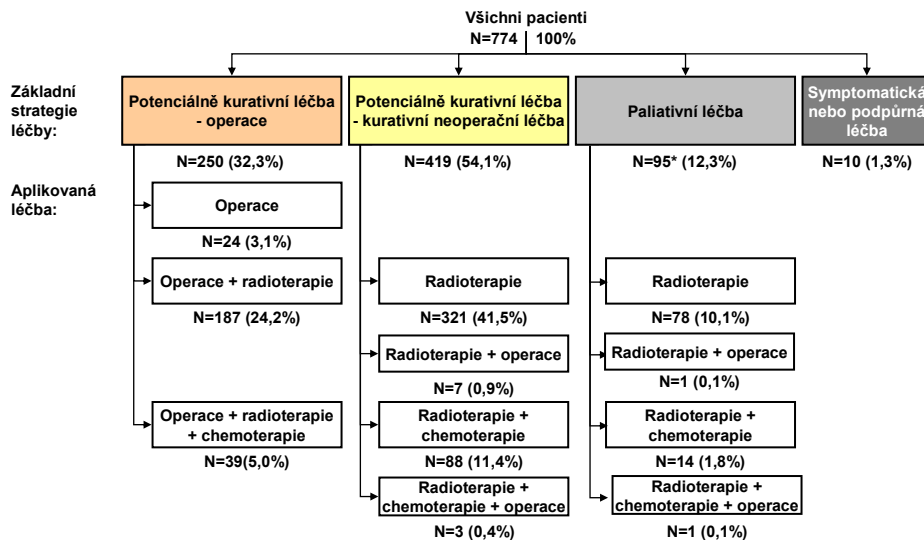
# 4a. Léčba pacientů - celkový přehled

Analýza dat projektu k 30.9.2010

Institut biostatistiky a analýz,  
Lékařská a Přírodovědecká fakulta,  
Masarykova univerzita, Brno



### Celkový přehled léčby pacientů s nádory hlavy a krku I.



\* u 1 pacienta léčeného paliativně není uveden typ léčby

Podle základní léčebné strategie je 32% pacientů s nádory hlavy a krku plánováno k operativní léčbě, 29% pacientů je dále adjuvantně léčeno. Na neoperační kurativní léčbu je plánováno 54% pacientů, u 1% je dále provedena operace. 12% pacientů je léčeno paliativně, 1% pouze symptomaticky / podpůrně.

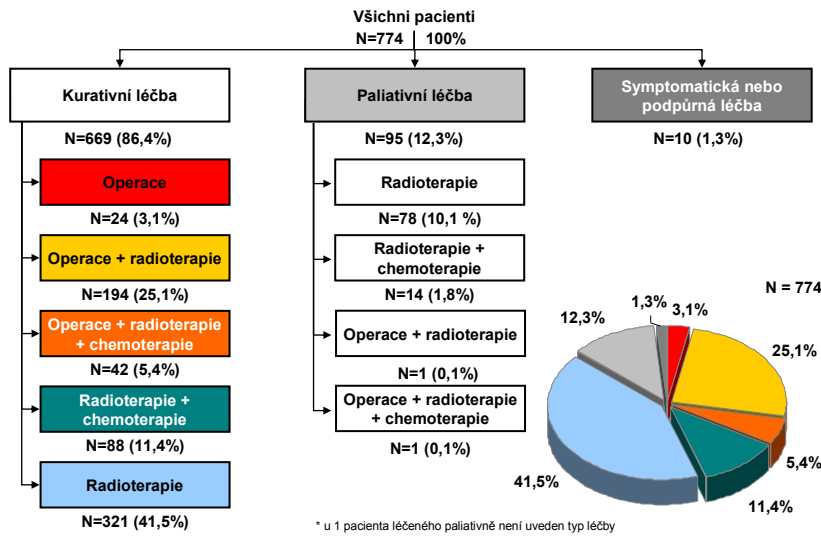


PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Celkový přehled léčby pacientů s nádory hlavy a krku II.



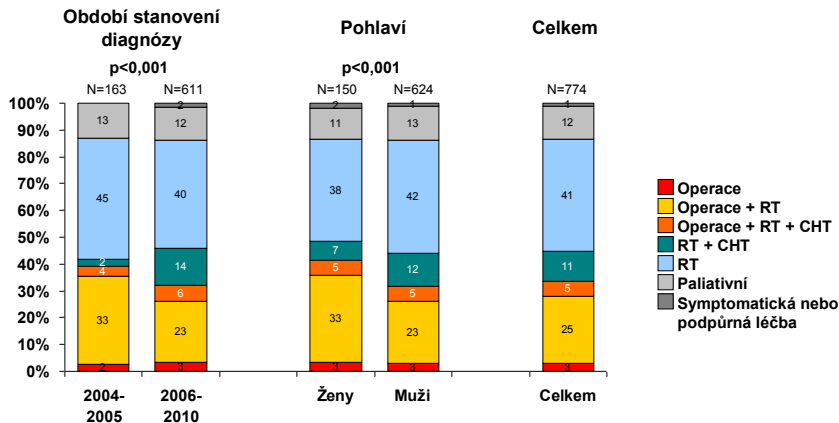
Celkem 86% pacientů s nádory hlavy a krku je kurativně léčeno. 3% pacientů podstupují pouze operaci, 25% je operováno s následnou adjuvancí radioterapií a 5% operováno s další radioterapií + chemoterapií. Pouze radioterapii podstupuje 41% pacientů, 11% pacientů je léčeno radioterapií a chemoterapií. Celkem je radioterapií léčeno 96% pacientů, z toho 12% paliativně.

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Celkový přehled léčby pacientů s nádory hlavy a krku dle pohlaví a období



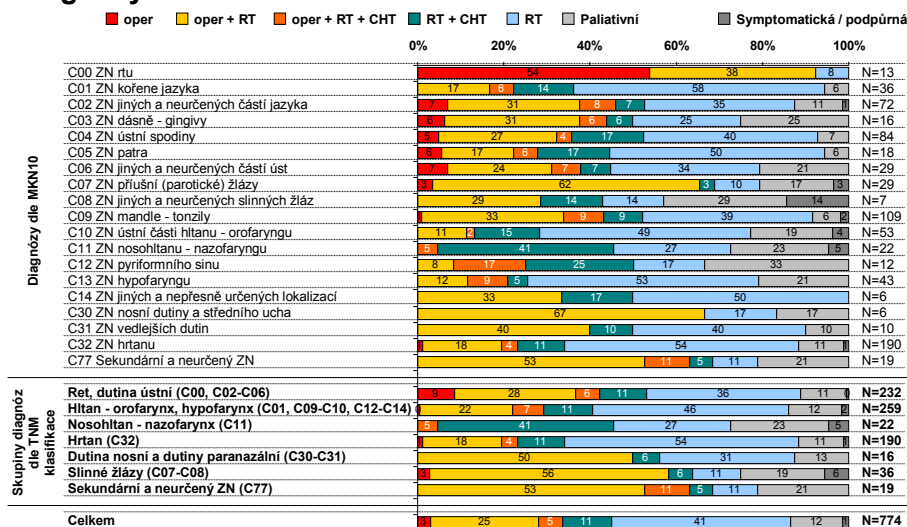
V období 2004-2005 bylo 39% pacientů léčeno operativně, v období 2006-2010 to bylo jen 32%. Pouze radioterapii s chemoterapií podstupovali v letech 2004-2005 2% pacientů v letech 2006-2010 14%. V zastoupení léčebných kombinací je pak mezi sledovanými obdobími i mezi ženami a muži statisticky významný rozdíl (chi-kvadrát test, p < 0,001). Operativně byl léčen větší podíl žen než mužů (41% vs. 31%).

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Celkový přehled léčby pacientů s nádory hlavy a krku dle diagnózy



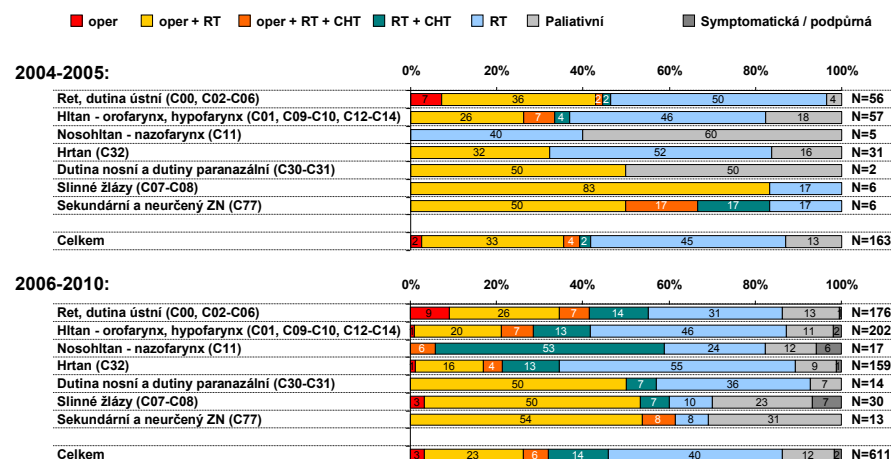
Operativní léčba je uplatňována především u nádorů rtu a dutiny ústní (43%, u ZN rtu až 92%) a u nádorů slinných žláz (59%). U nádorů hltanu, hrtanu a nosních a paranasálních dutin je operováno 23-50% pacientů, u nádorů nosohltanu pouze 5%. Užití chemoterapie je srovnatelné u všech skupin diagnóz.

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Celkový přehled léčby pacientů s nádory hlavy a krku dle diagnózy a období



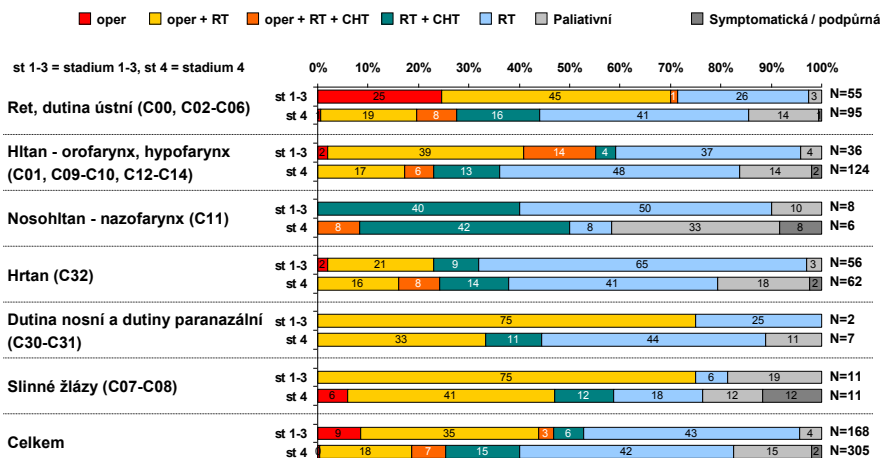
Operativní léčba je uplatňována především u nádorů rtu a dutiny ústní a u nádorů slinných žláz. Konkomitantní a adjuvantní chemoterapie je používána výrazněji až v období 2006-2010.

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Celkový přehled léčby pacientů s nádory hlavy a krku dle diagnózy a stadia onemocnění



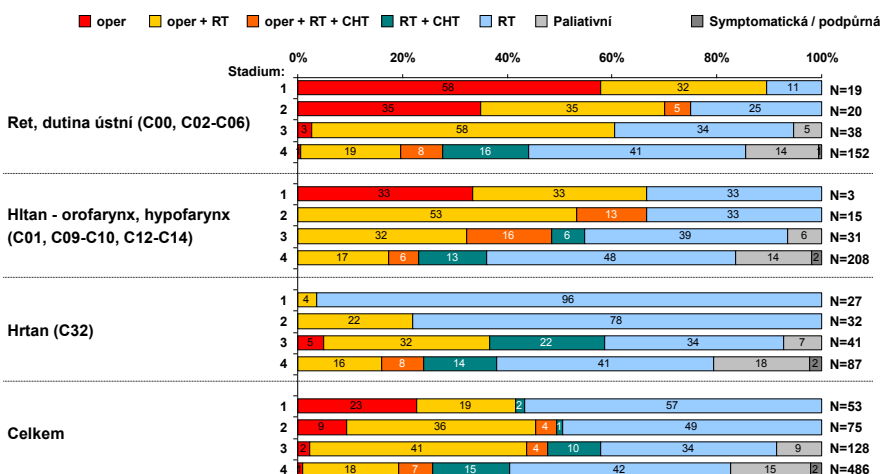
Celkově je u stadií 1-3 aplikována operativní léčba častěji než u stadia 4 (47% vs. 25%). U 4. stadia je pak ve srovnání se stadii 1-3 častěji používána nekurativní léčba (17% vs. 4%) a chemoterapie (22% vs. 9%).

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Celkový přehled léčby pacientů s nádory hlavy a krku - hlavní diagnózy dle stadia onemocnění



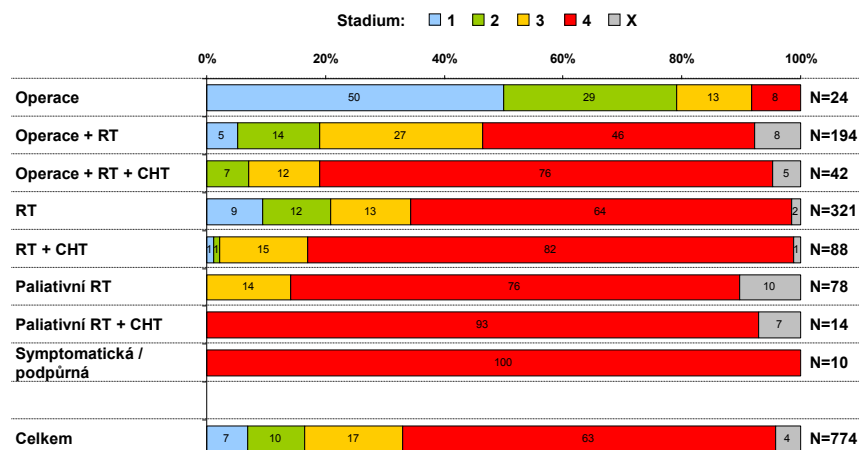
U nádorů hlavy a krku celkově je podíl operací nejvyšší u stadia 2 (49%) a klesá s rostoucím stadiem (st. 3 47%, st. 4 26%, st. 1 42%). Výjimkou jsou nádory hrtanu, kde podíl operací roste s rostoucím stadiem 1-3. S rostoucím stadiem pak roste podíl chemoterapií (2, 5, 14 a 22 % u stadií 1-4). Paliativní léčba je aplikována pouze u stadií 3 a 4, symptomatická / podpůrná léčba pouze u stadia 4.

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Celkový přehled léčby pacientů s nádory hlavy a krku s ohledem na stadium onemocnění



Zastoupení klinických stadií je rozdílné u jednotlivých typů použité léčby. U kurativně léčených pacientů je největší podíl stadia 4 mezi pacienty léčenými pouze radioterapií, radioterapií + chemoterapií a operací + RT + CHT (64%-82%). U pacientů s operací a radioterapií je podíl 4. stadií 46%, u pouze operovaných jen 8%.



PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



### PROJEKT HARDROCK

HEAD AND NECK CANCER: ASSESSMENT OF RISK FACTORS, STAGE DISTRIBUTION, RADIOTHERAPY OPTIMIZATION, CAUSES OF RELAPSE – KEYPOINTS

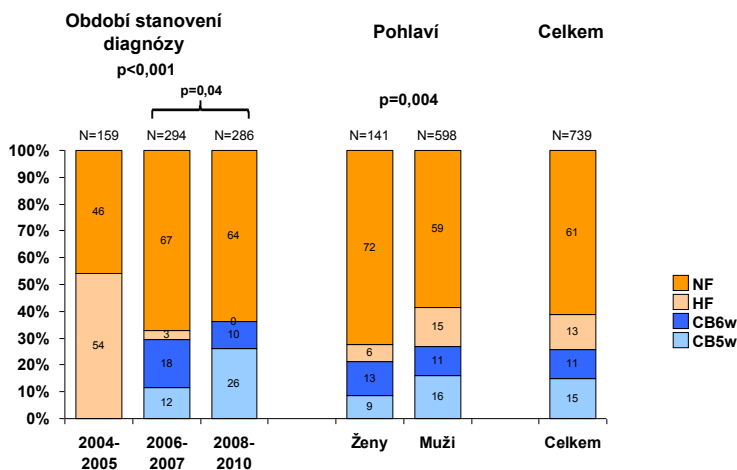
## 4b. Léčba pacientů - radioterapie

Analýza dat projektu k 30.9.2010

Institut biostatistiky a analýz,  
Lékařská a Přírodovědecká fakulta,  
Masarykova univerzita, Brno



## Radioterapie u pacientů s nádory hlavy a krku – taktika léčby



V období 2004-2005 byly u radioterapie používány pouze strategie NF a HF. CB5w a CB6w strategie jsou používány až v letech 2006-2010. Zastoupení jednotlivých strategií se mezi lety 2006-2007 a 2008-2010 statisticky významně liší (Mann-Whitney U test p=0,04). Zastoupení strategií radioterapie je u mužů a žen rozdílné, u žen se více užívá NF oproti mužům (72% vs. 59%) a méně se užívá HF (6% vs. 15%).

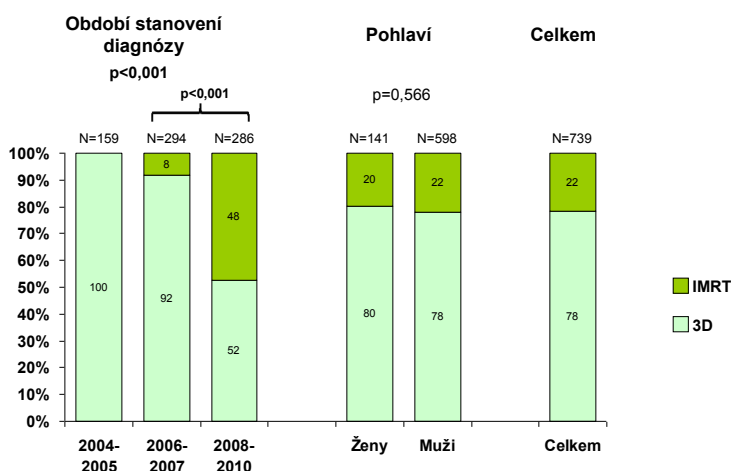


PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti léčení radioterapií (N = 739)



## Radioterapie u pacientů s nádory hlavy a krku – technika RT



V období 2004-2005 byla používána pouze 3D technika radioterapie. IMRT technika je používána až v letech 2006-2010. Použití jednotlivých technik radioterapie se mezi lety 2006-2007 a 2008-2010 statisticky významně liší (Mann-Whitney U test p<0,001). Zastoupení technik radioterapie je u mužů a žen stejné.

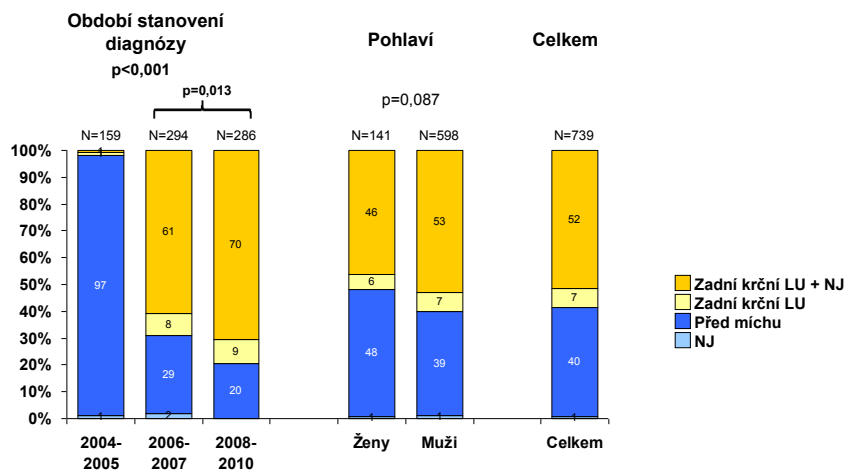


PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti léčení radioterapií (N = 739)



## Radioterapie u pacientů s nádory hlavy a krku – objem pro RT



V období 2004-2005 byly používány téměř výhradně objemy pro RT před míchu. Zadní krční LU s nebo bez NJ jsou používány až v letech 2006-2010 a to dominantně. Použité objemy se mezi lety 2006-2007 a 2008-2010 statisticky významně liší (Mann-Whitney U test p=0,013). Zastoupení objemů pro radioterapii je u mužů a žen stejné.



PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti léčení radioterapií (N = 739)



## Radioterapie u pacientů s nádory hlavy a krku – taktika a technika

### Celkový přehled:

Strategie RT	N=739	Technika RT				Celkem
		Kurativní léčba		Paliativní léčba		
		3D	IMRT	3D	IMRT	
CB5w		57 (7,7%)	52 (7,0%)			109 (14,7%)
CB6w		47 (6,4%)	34 (4,6%)			81 (11,0%)
HF		93 (12,6%)		3 (0,4%)		96 (13,0%)
NF		289 (39,1%)	73 (9,9%)	90 (12,2%)	1 (0,1%)	453 (61,3%)
<b>Celkem</b>		<b>486 (65,8%)</b>	<b>159 (21,5%)</b>	<b>93 (12,6%)</b>	<b>1 (0,1%)</b>	<b>739 (100%)</b>

### 2004-2005:

Strategie RT	N=159	Technika RT				Celkem
		Kurativní léčba		Paliativní léčba		
		3D	IMRT	3D	IMRT	
CB5w						
CB6w						
HF		84 (52,8%)		3 (1,9%)		87 (54,7%)
NF		54 (34,0%)		18 (11,3%)		72 (45,3%)
<b>Celkem</b>		<b>138 (86,8%)</b>		<b>21 (13,2%)</b>		<b>159 (100%)</b>

### 2006-2010:

Strategie RT	N=580	Technika RT				Celkem
		Kurativní léčba		Paliativní léčba		
		3D	IMRT	3D	IMRT	
CB5w		57 (9,8%)	52 (9,0%)			109 (18,8%)
CB6w		47 (8,1%)	34 (5,9%)			81 (14,0%)
HF		10 (1,7%)				10 (1,7%)
NF		234 (40,3%)	73 (12,6%)	72 (12,4%)	1 (0,2%)	380 (65,5%)
<b>Celkem</b>		<b>348 (60,0%)</b>	<b>159 (27,4%)</b>	<b>72 (12,4%)</b>	<b>1 (0,2%)</b>	<b>580 (100%)</b>

Nejvíce pacientů s nádory hlavy a krku léčených radioterapií je zářeno NF strategií s použitím 3D techniky (40%). HF strategie byla používána převážně v období 2004-2005, v období 2006-2010 jsou používány CB5w a CB6w strategie.



PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti léčení radioterapií (N = 739)





## Radioterapie u pacientů s nádory hlavy a krku – objem pro RT a technika

### Celkový přehled:

		Technika RT				
		Kurativní léčba		Paliativní léčba		Celkem
		3D	IMRT	3D	IMRT	
Objem pro RT	N=739					
	NJ	6 (0,8%)		1 (0,1%)		7 (0,9%)
	Před míchu	237 (32,1%)	7 (0,9%)	55 (7,4%)		299 (40,5%)
	Zadní krční LU	29 (3,9%)	6 (0,8%)	17 (2,3%)		52 (7,0%)
	Zadní krční LU + NJ	214 (29,0%)	146 (19,8%)	20 (2,7%)	1 (0,1%)	381 (51,6%)
Celkem	486 (65,8%)	159 (21,5%)	93 (12,6%)	1 (0,1%)	739 (100,0%)	

### 2004-2005:

		Technika RT				
		Kurativní léčba		Paliativní léčba		Celkem
		3D	IMRT	3D	IMRT	
Objem pro RT	N=159					
	NJ	1 (0,6%)		1 (0,6%)		2 (1,3%)
	Před míchu	133 (83,6%)		20 (12,6%)		153 (96,2%)
	Zadní krční LU	3 (1,9%)				3 (1,9%)
	Zadní krční LU + NJ	1 (0,6%)				1 (0,6%)
Celkem	138 (86,8%)			21 (13,2%)		159 (100,0%)

### 2006-2010:

		Technika RT				
		Kurativní léčba		Paliativní léčba		Celkem
		3D	IMRT	3D	IMRT	
Objem pro RT	N=580					
	NJ	5 (0,9%)				5 (0,9%)
	Před míchu	103 (23,1%)	7 (1,2%)	35 (6,0%)		145 (25,0%)
	Zadní krční LU	27 (4,9%)	6 (1,0%)	17 (2,9%)		50 (8,5%)
	Zadní krční LU + NJ	213 (51,8%)	146 (25,2%)	20 (3,4%)	1 (0,2%)	380 (65,5%)
Celkem	348 (60,0%)	159 (27,4%)	72 (12,4%)	1 (0,2%)	580 (100%)	

Nejvíce pacientů s nádory hlavy a krku léčených radioterapií je zářeno před míchu s použitím 3D techniky (32%). V období 2006-2010 se však více používá záření zadní krční LU (+NJ) s použitím 3D (57%)



PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti léčení radioterapií (N = 739)



## Radioterapie u pacientů s nádory hlavy a krku – objem pro RT a taktika

### Celkový přehled:

		Strategie RT						
		Kurativní léčba				Paliativní léčba		Celkem
		CB5w	CB6w	HF	NF	HF	NF	
Objem pro RT	N=739							
	NJ			1 (0,1%)	5 (0,5%)	1 (0,1%)		7 (0,7%)
	Před míchu			89 (12,0%)	156 (21,1%)	2 (0,2%)	52 (7,0%)	299 (40,5%)
	Zadní krční LU	4 (0,5%)	3 (0,4%)	2 (0,2%)	26 (3,5%)		17 (2,3%)	52 (7,0%)
	Zadní krční LU + NJ	105 (14,2%)	78 (10,5%)	1 (0,1%)	176 (23,8%)		21 (2,8%)	381 (51,6%)
Celkem	109 (14,7%)	81 (11,0%)	93 (12,6%)	364 (49,3%)	3 (0,3%)	90 (12,2%)	739 (100%)	

### 2004-2005:

		Strategie RT						
		Kurativní léčba				Paliativní léčba		Celkem
		CB5w	CB6w	HF	NF	HF	NF	
Objem pro RT	N=159							
	NJ			1 (0,6%)		1 (0,6%)		2 (1,3%)
	Před míchu			82 (51,6%)	51 (32,1%)	2 (1,3%)	18 (11,3%)	153 (96,2%)
	Zadní krční LU			1 (0,6%)	2 (1,3%)			3 (1,9%)
	Zadní krční LU + NJ				1 (0,6%)			1 (0,6%)
Celkem			84 (52,8%)	54 (34,0%)	3 (1,9%)	18 (11,3%)	159 (100,0%)	

### 2006-2010:

		Strategie RT						
		Kurativní léčba				Paliativní léčba		Celkem
		CB5w	CB6w	HF	NF	HF	NF	
Objem pro RT	N=580							
	NJ				5 (1,6%)			5 (2,3%)
	Před míchu			8 (2,3%)	103 (21,5%)		34 (5,5%)	145 (29,6%)
	Zadní krční LU	4 (0,3%)	3 (0,7%)	1 (0,3%)	25 (3,9%)		17 (2,0%)	50 (7,2%)
	Zadní krční LU + NJ	105 (10,4%)	78 (18,2%)	1 (0,3%)	175 (30,6%)		21 (1,3%)	380 (60,9%)
Celkem	109 (11,4%)	81 (19,2%)	10 (2,9%)	308 (57,7%)		72 (8,8%)	580 (100,0%)	

Nejvíce pacientů s nádory hlavy a krku léčených radioterapií je zářeno před míchu s použitím NF strategie (28% celkem, 2004-2005 43%, 2006-208 27%). V období 2006-2010 se však více používá záření zadní krční LU (+NJ) s použitím NF strategie (38%)

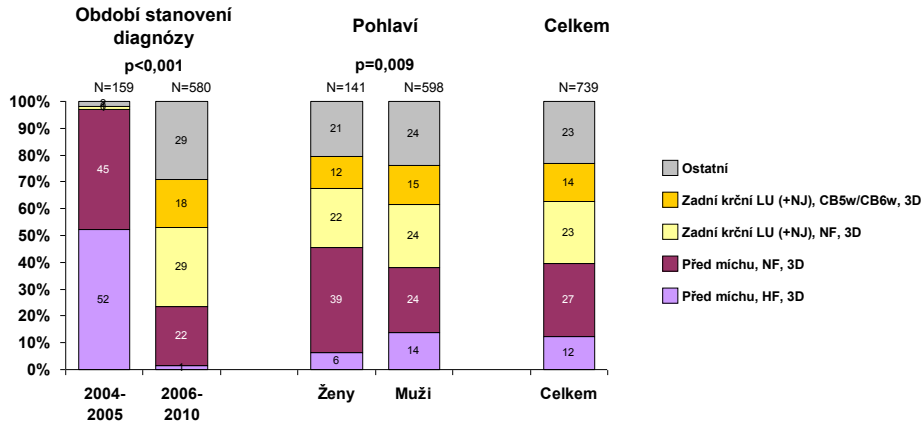


PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti léčení radioterapií (N = 739)



## Radioterapie u pacientů s nádory hlavy a krku – hlavní typy dle cílového objemu, taktiky a techniky



V období 2004-2005 byly používány téměř výhradně objemy pro RT před míchu strategiemi NF a HF s použitím 3D techniky. V období 2006-2010 je používáno záření zadní krční LU s použitím NF nebo CB5w/CB6w strategie a 3D techniky a dále záření před míchu NF strategií a 3D technikou.

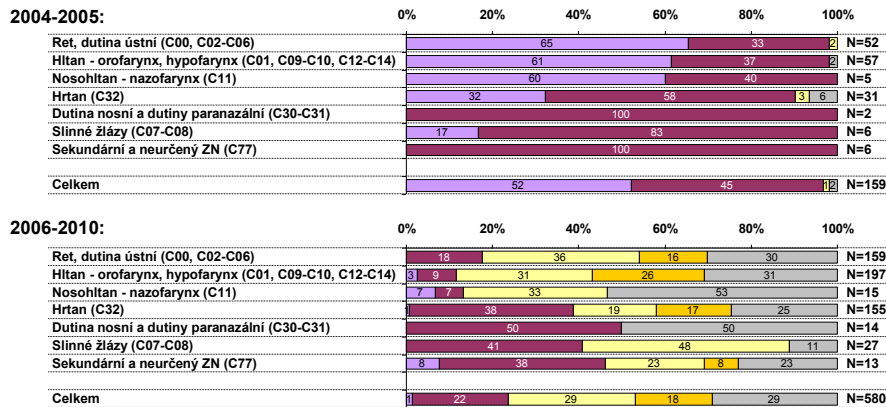
PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti léčení radioterapií (N = 739)



## Radioterapie u pacientů s nádory hlavy a krku – hlavní typy dle cílového objemu, taktiky a techniky

■ Před míchu, HF, 3D 
 ■ Před míchu, NF, 3D 
 ■ Zadní krční LU (+NJ), NF, 3D 
 ■ Zadní krční LU (+NJ), CB5w/CB6w, 3D 
 ■ Ostatní



Záření před míchu NF strategií a 3D technikou je používáno především u nádorů hrtanu, nosní a paranasální dutiny a slinných žláz. V období 2006-2010 je záření zadní krční LU s použitím NF nebo CB5w/CB6w strategie a 3D techniky používáno především u nádorů rtu, dutiny ústní a hltanu.

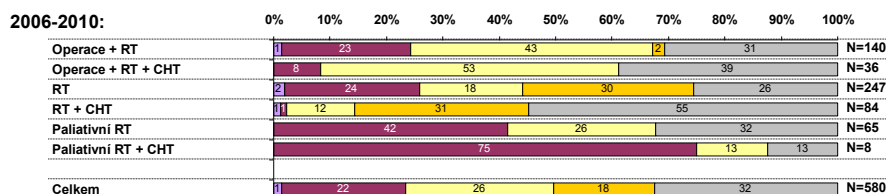
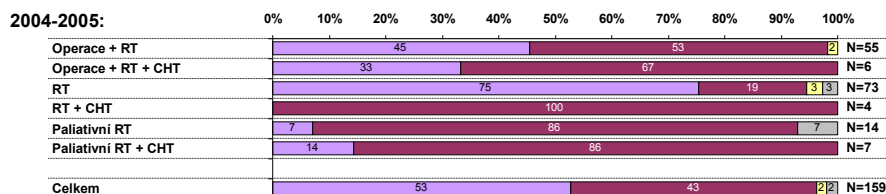
PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti léčení radioterapií (N = 739)



## Radioterapie u pacientů s nádory hlavy a krku – hlavní typy dle cílového objemu, taktiky a techniky

■ Před michu, HF, 3D   
 ■ Před michu, NF, 3D   
 ■ Zadní krční LU (+NJ), NF, 3D   
 ■ Zadní krční LU (+NJ), CB5w/CB6w, 3D   
 ■ jiné



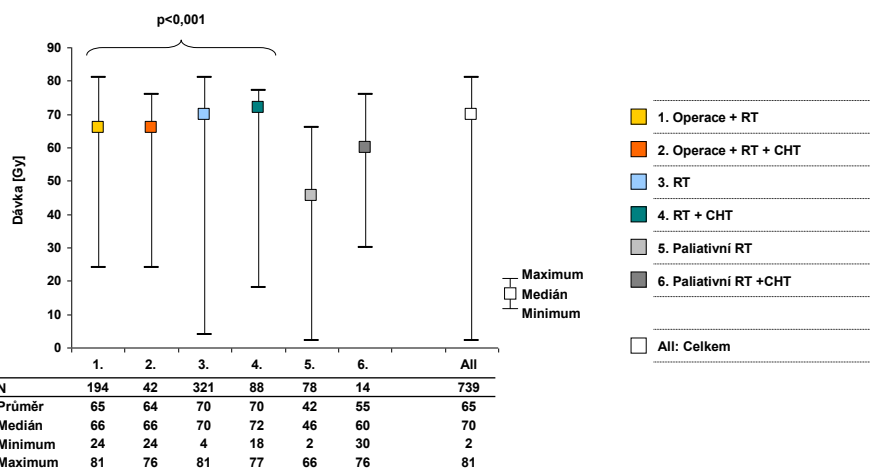
V období 2006-2010 je záření zadní krční LU s použitím CB5w/CB6w strategie a 3D techniky používáno téměř výhradně u samostatné kurativní radioterapie, případně u samostatné kurativní radioterapie v kombinaci s chemoterapií.

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti léčení radioterapií (N = 739)



## Radioterapie u pacientů s nádory hlavy a krku – celková dosažená dávka dle aplikované léčby



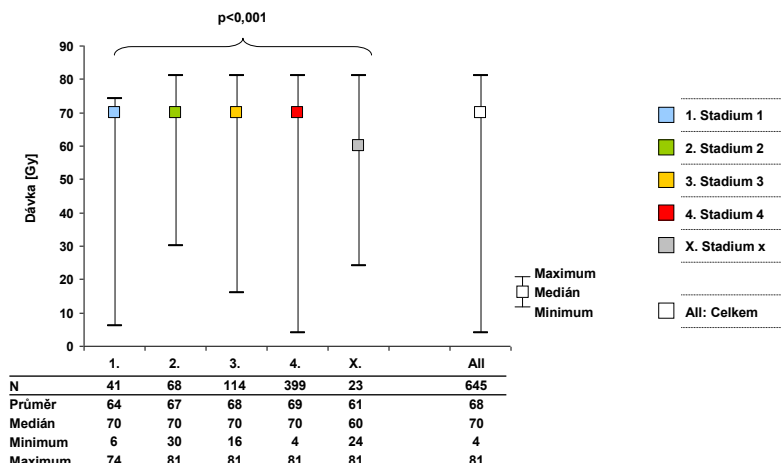
U pacientů kurativně léčených radioterapií je mezi skupinami dle použité léčby statisticky významný rozdíl v celkové dosažené dávce záření (Kruskal-Wallis ANOVA,  $p < 0,001$ ). U operovaných pacientů je střední dávka 66 Gy, u pacientů bez operace pak 70-72 Gy.

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti léčení radioterapií (N = 739)



## Kurativní radioterapie u pacientů s nádory hlavy a krku – celková dosažená dávka dle stadia



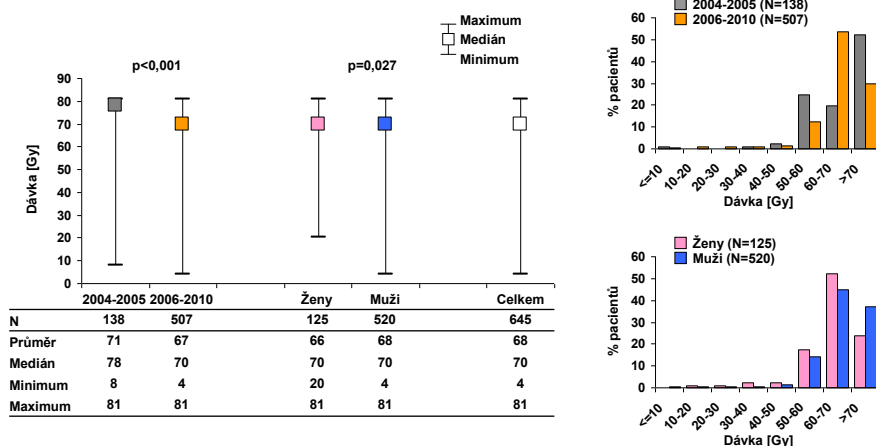
U pacientů kurativně léčených radioterapií je mezi stadii onemocnění statisticky významný rozdíl v celkové dosažené dávce záření (Kruskal-Wallis ANOVA,  $p < 0,001$ ). Střední dávka se liší u pacientů s neurčeným stadiem.

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti kurativně léčení radioterapií (N = 645)



## Kurativní radioterapie u pacientů s nádory hlavy a krku – celková dosažená dávka



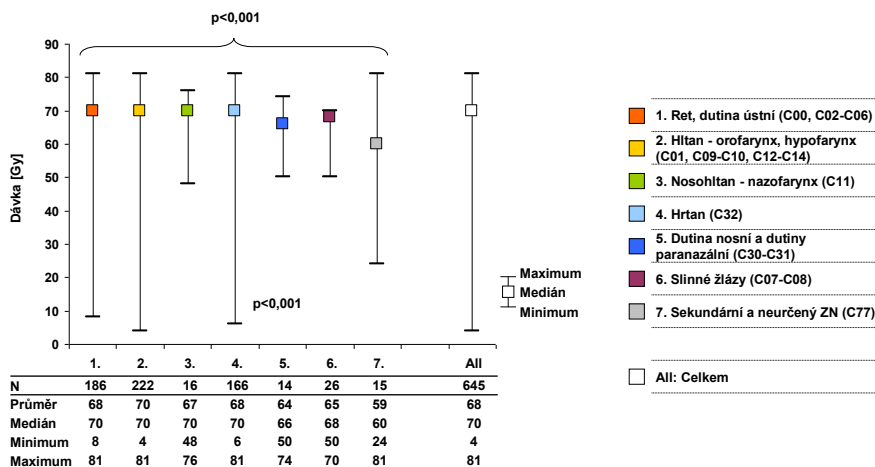
U pacientů kurativně léčených radioterapií je mezi obdobími 2004-2005 a 2006-2010 statisticky významný rozdíl v celkové dosažené dávce záření (Mann-Whitney test,  $p < 0,001$ ). V období 2004-2005 byla střední hodnota 78 Gy, v období 2006-2010 pak 70 Gy. Mezi ženami a muži je také zjištěn statisticky významný rozdíl v celkové dávce (Mann-Whitney test,  $p = 0,027$ ), střední hodnoty jsou však stejné (70 Gy). Rozdíl je způsoben odlišným rozložením proměnných.

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti kurativně léčení radioterapií (N = 645)

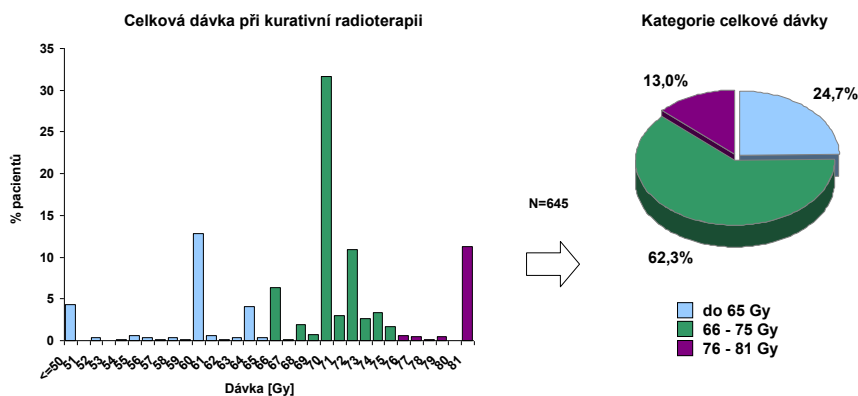


## Kurativní radioterapie u pacientů s nádory hlavy a krku – celková dosažená dávka



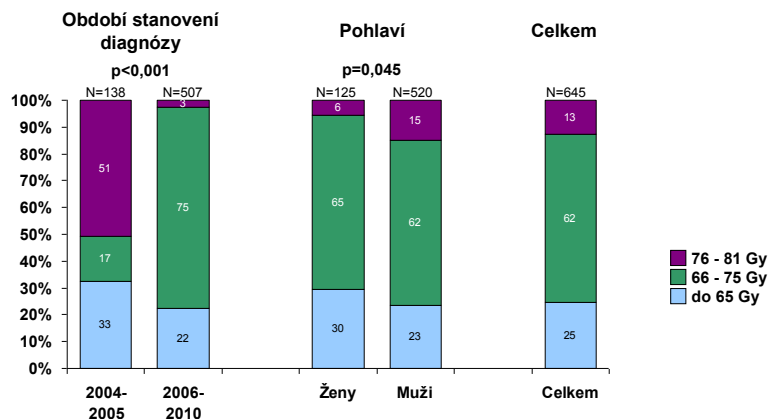
U pacientů kurativně léčených radioterapií je mezi diagnostickými skupinami statisticky významný rozdíl v celkové dosažené dávce záření (Kruskal-Wallis ANOVA,  $p < 0,001$ ). Střední hodnota je u většiny diagnóz 70 Gy, u nádorů nosní a paranazální dutiny a slinných žláz je celková dávka nižší (66 – 68 Gy).

## Kurativní radioterapie u pacientů s nádory hlavy a krku – kategorie celkové dosažené dávky



U většiny kurativně léčených pacientů byla aplikována celková střední dávka radioterapie (66 – 75 Gy; 62%). Pacienti s nízkou dávkou (do 65 Gy) představují 25% z kurativně léčených radioterapií a pacienti s vysokou dávkou (76-81Gy) 13%.

## Kurativní radioterapie u pacientů s nádory hlavy a krku – kategorie celkové dosažené dávky



U pacientů kurativně léčených radioterapií byla v období 2004-2005 používána nejčastěji celková dávka 76-81 Gy (51%), v období 2006-2010 pak dávka 66-75 Gy (75%). Vysoké dávky radioterapie byly také více používány u mužů než u žen (15% vs 6%).

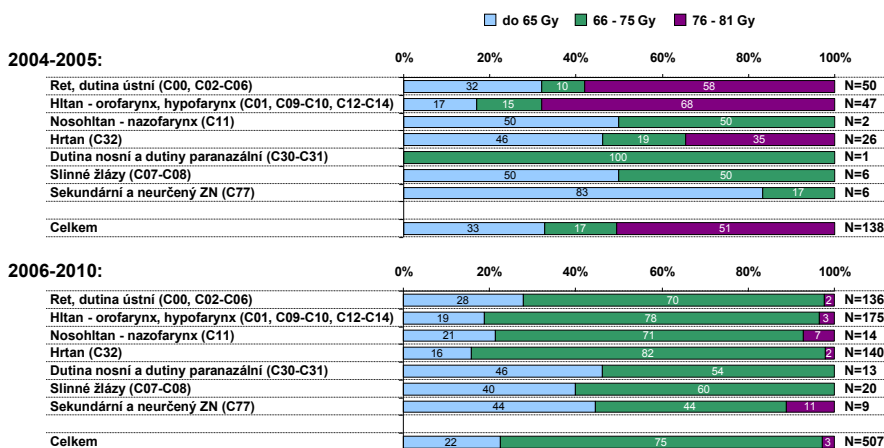


PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti kurativně léčení radioterapií (N = 645)



## Kurativní radioterapie u pacientů s nádory hlavy a krku – kategorie celkové dosažené dávky dle diagnózy



Vysoké celkové dávky radioterapie 76-81 Gy jsou používány u nádorů rtu, dutiny ústní, hltanu, nosohltanu a hrtanu a nejsou použity u nádorů nosní a paranasální dutiny a slinných žláz.

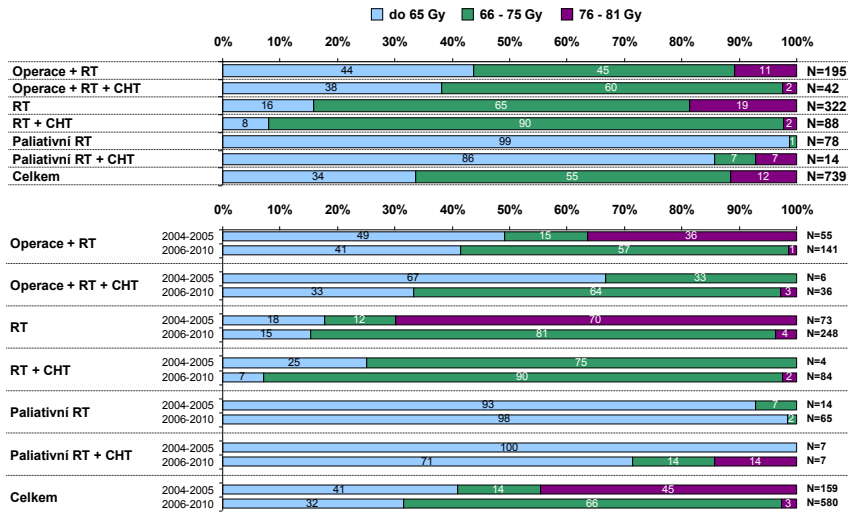


PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti kurativně léčení radioterapií (N = 645)



## Radioterapie u pacientů s nádory hlavy a krku – kategorie celkové dosažené dávky dle léčby



U kurativně léčených pacientů jsou režimy s nízkou dávkou do 65 Gy používány především u adjuvantní radioterapie po operaci. Vysoké dávky 76-81 Gy jsou používány především v období 2004-2005 v režimech samostatné RT nebo pooperační adjuvantní RT bez chemoterapie.

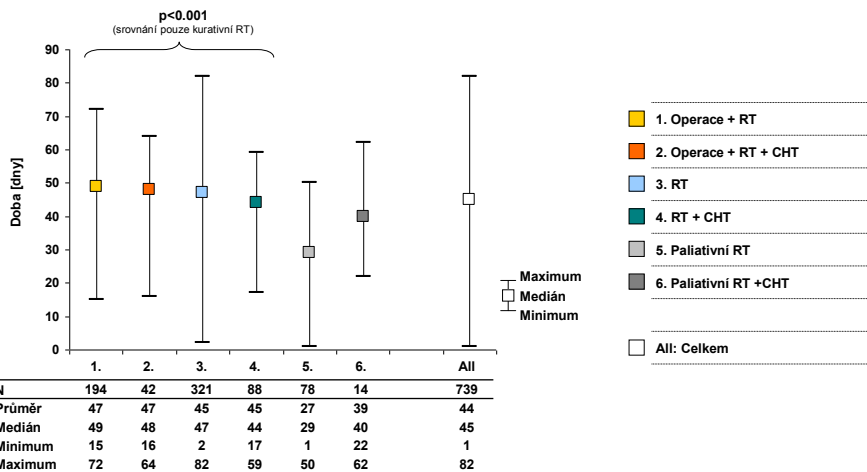


PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti léčení radioterapií (N = 739)



## Radioterapie u pacientů s nádory hlavy a krku – celková doba dle aplikované léčby



Doba záření u pacientů kurativně léčených radioterapií se významně liší mezi skupinami dle aplikované léčby. Střední doba záření je 44 - 49 dnů.

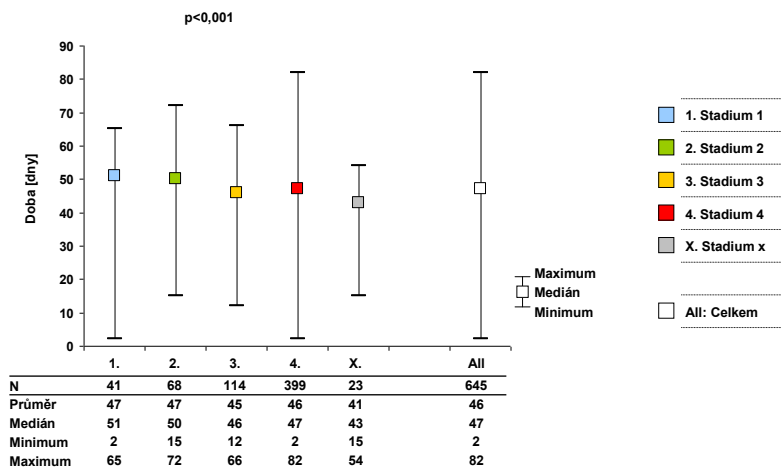


PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti léčení radioterapií (N = 739)



## Kurativní radioterapie u pacientů s nádory hlavy a krku – celková doba dle stadia



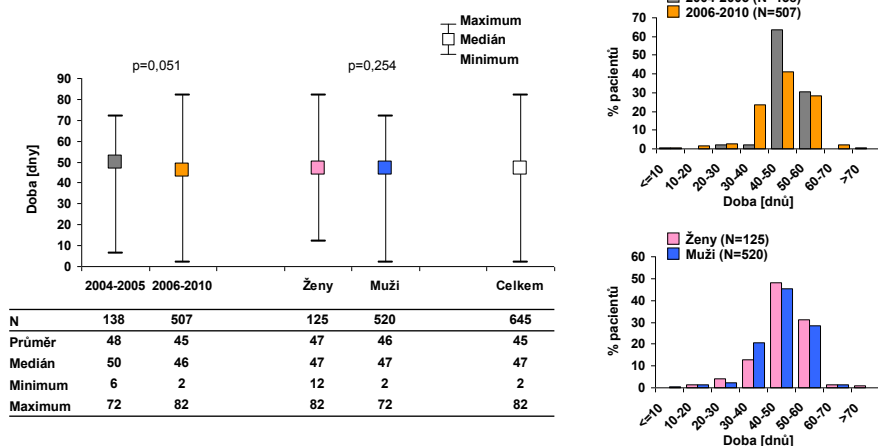
Doba záření u pacientů kurativně léčených radioterapií se mezi všemi stadii onemocnění liší. Střední doba záření je 43 -51 dnů.

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti kurativně léčení radioterapií (N = 645)



## Kurativní radioterapie u pacientů s nádory hlavy a krku – celková doba



Střední doba záření u pacientů kurativně léčených radioterapií je 47 dnů. Doba záření je delší v období 2004-2005 oproti 2006-2010. Rozdíl je hraničně statisticky signifikantní.

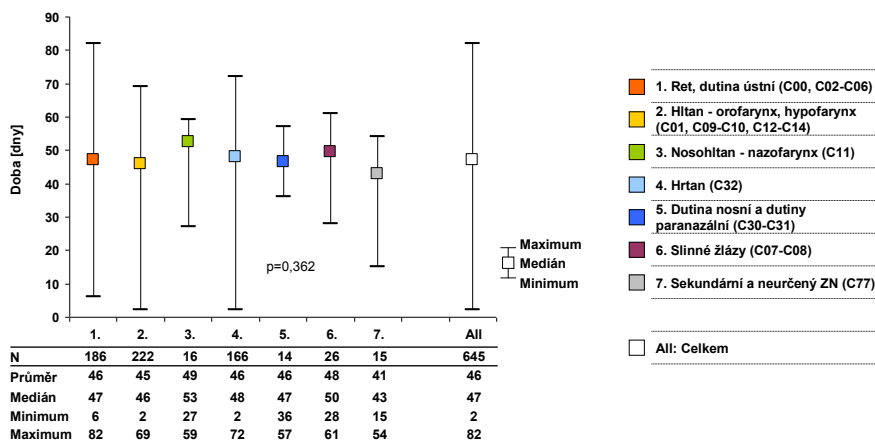
PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti kurativně léčení radioterapií (N = 645)





## Kurativní radioterapie u pacientů s nádory hlavy a krku – celková doba



Doba záření u pacientů kurativně léčených radioterapií je srovnatelná mezi všemi diagnostickými skupinami. Střední doba záření je 47 dnů.



PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti kurativně léčení radioterapií (N = 645)



### PROJEKT HARDROCK

HEAD AND NECK CANCER: ASSESSMENT OF RISK FACTORS, STAGE DISTRIBUTION, RADIOTHERAPY OPTIMIZATION, CAUSES OF RELAPSE – KEYPOINTS

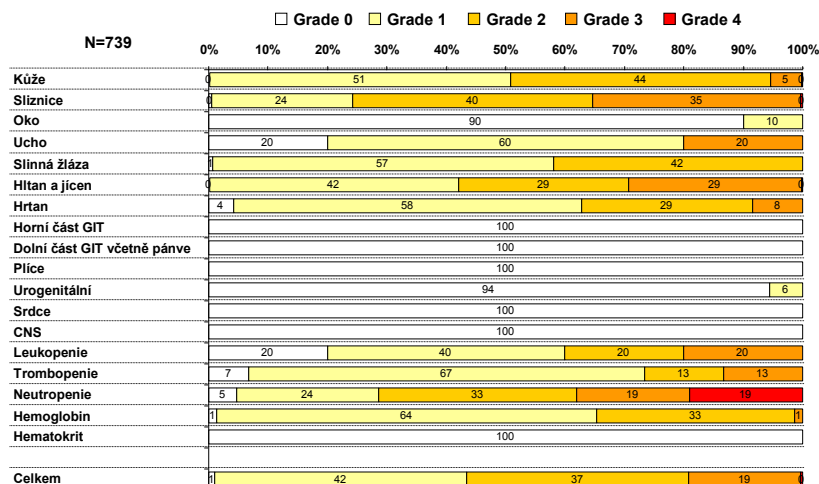
## 4c. Léčba pacientů - toxicita léčby

Analýza dat projektu k 30.9.2010

Institut biostatistiky a analýz,  
Lékařská a Přírodovědecká fakulta,  
Masarykova univerzita, Brno



## Akutní toxicita léčby radioterapií u pacientů s nádory hlavy a krku – celkový přehled dle lokalizace



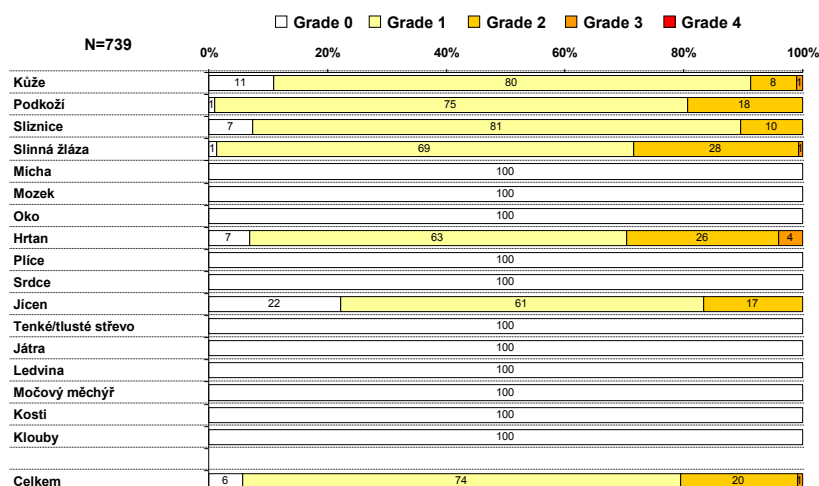
Akutní toxicitou při léčbě nádorů hlavy a krku radioterapií je nejčastěji postižena kůže, sliznice, slinná žláza, hltan a jícen. Pro další hodnocení bude používána celková zjištěná nejvyšší toxicita bez ohledu na postiženou lokalizaci.

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti léčení radioterapií (N = 739)



## Pozdní toxicita léčby radioterapií u pacientů s nádory hlavy a krku – celkový přehled dle lokalizace



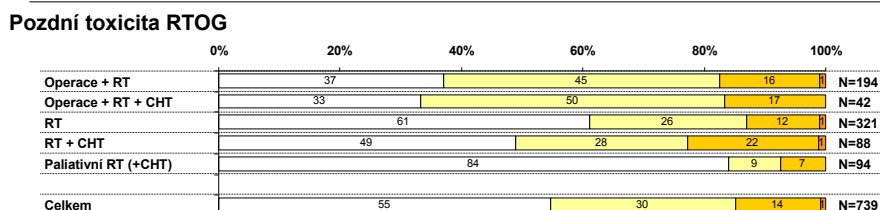
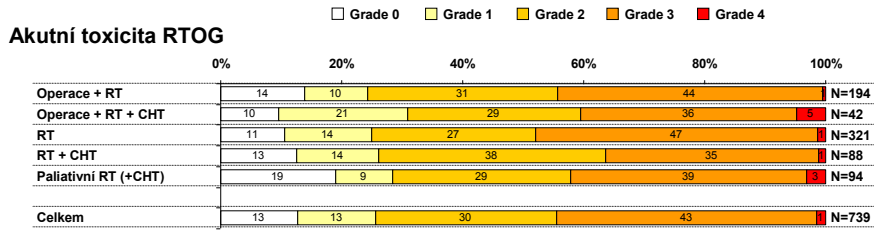
Pozdní toxicitou při léčbě nádorů hlavy a krku radioterapií je nejčastěji postižena kůže, podkoží, sliznice, hrtan a slinná žláza. Pro další hodnocení bude používána celková zjištěná nejvyšší toxicita bez ohledu na postiženou lokalizaci.

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti léčení radioterapií (N = 739)

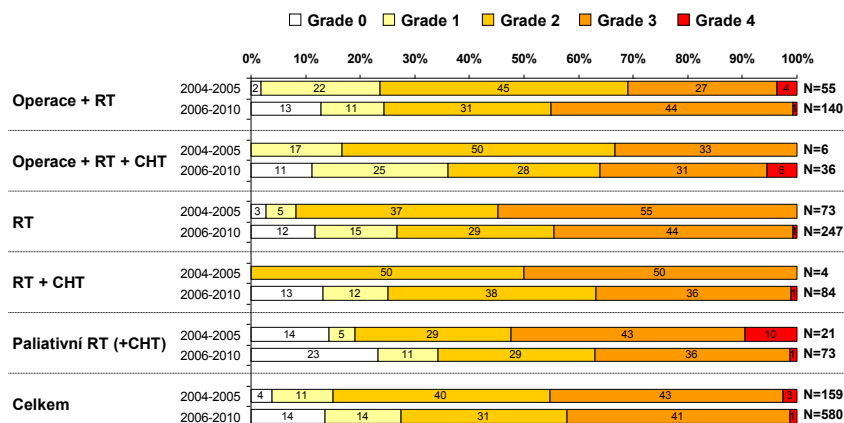


## Toxicita léčby radioterapií u pacientů s nádory hlavy a krku – celkový přehled dle použité léčby



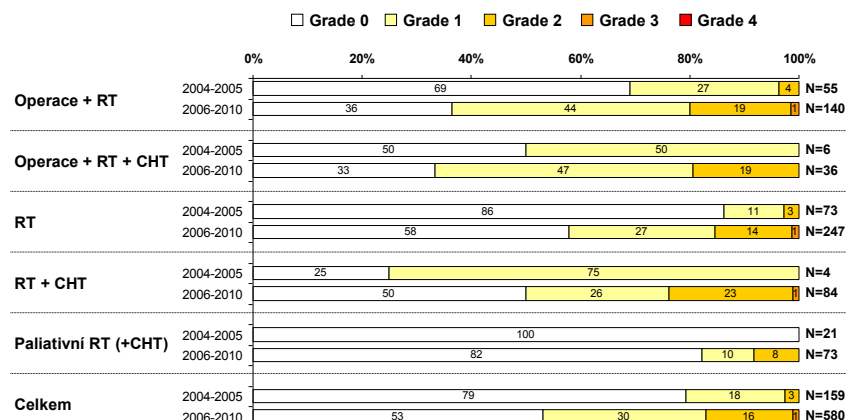
Bez zaznamenané akutní toxicity je 13% pacientů kurativně léčených radioterapií. Nejčastějším stupněm akutní toxicity je grade 3 (celkem 43% léčených). Bez pozdní toxicity je 55% léčených radioterapií, stupeň 1 nebo vyšší se vyskytuje u 45% léčených.

## Akutní toxicita léčby radioterapií u pacientů s nádory hlavy a krku – celkový přehled dle období a použité léčby



Akutní toxicita léčby radioterapií je srovnatelná v obou sledovaných obdobích 2004-2005 a 2006-2010.

## Pozdní toxicita léčby radioterapií u pacientů s nádory hlavy a krku – celkový přehled dle období a použité léčby



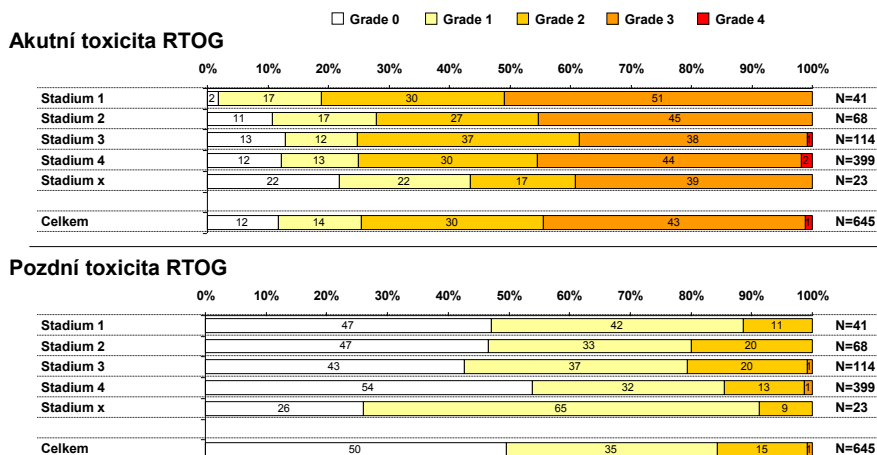
Pozdní toxicita léčby radioterapií je v období 2004-2005 nižší než v období 2006-2010 (21% vs. 47%).

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti léčení radioterapií (N = 739)



## Toxicita kurativní léčby radioterapií u pacientů s nádory hlavy a krku – celkový přehled dle stadia onemocnění



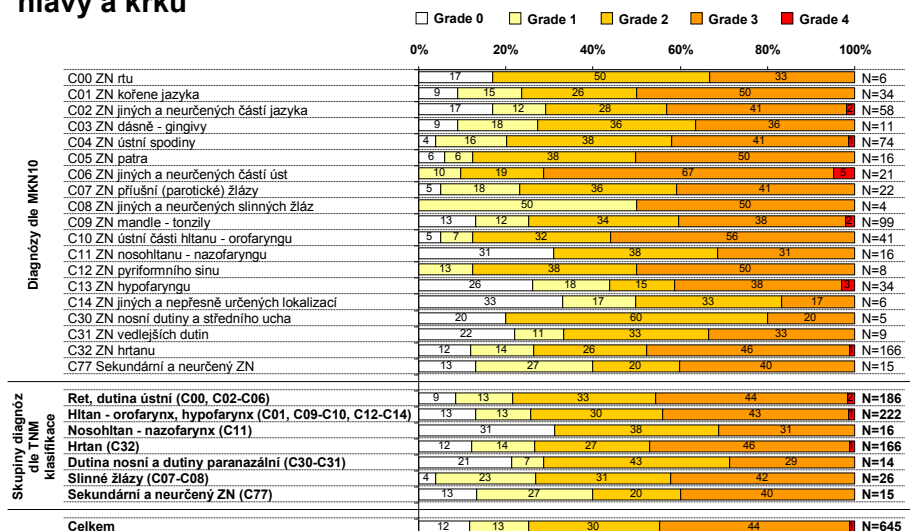
Podíl 3. a vyššího stupně akutní toxicity kurativní léčby radioterapií se pohybuje mezi 39% u stadia 3 a 51% u stadia 1. Pozdní toxicita je vyšší u neurčeného stadia (74%). U stadií 1-4 je zastoupena srovnatelně.

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti kurativně léčení radioterapií (N = 645)



## Akutní toxicita kurativní léčby radioterapií u pacientů s nádory hlavy a krku



Při kurativní radioterapeutické léčbě je akutní toxicita 3. a vyššího stupně zaznamenávána více u nádorů rtu, dutiny ústní, hltanu, a hrtanu (44-46%). U nádorů nosní a paranazální dutiny je podíl 3. a vyššího stupně toxicity menší (29%).

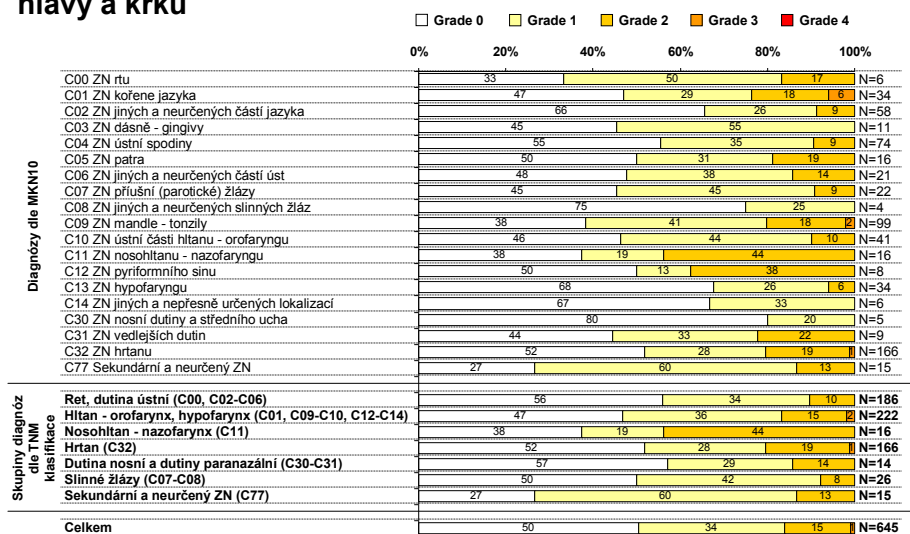


PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti kurativně léčení radioterapií (N = 645)



## Pozdní toxicita kurativní léčby radioterapií u pacientů s nádory hlavy a krku



Pozdní toxicita po kurativní radioterapeutické léčbě je zaznamenávána více u nádorů nosohltanu (63%).



PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti kurativně léčení radioterapií (N = 645)





## PROJEKT HARDROCK

HEAD AND NECK CANCER: ASSESSMENT OF RISK FACTORS, STAGE DISTRIBUTION, RADIOTHERAPY OPTIMIZATION, CAUSES OF RELAPSE – KEYPOINTS

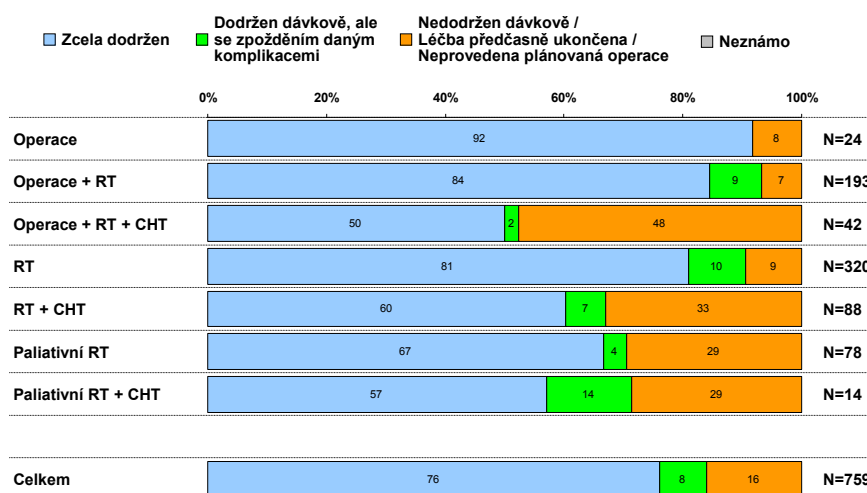
# 4d. Léčba pacientů - compliance léčby

Analýza dat projektu k 30.9.2010

Institut biostatistiky a analýz,  
Lékařská a Přírodovědecká fakulta,  
Masarykova univerzita, Brno



### Dodržení léčebného plánu při léčbě nádorů hlavy a krku



Léčebný plán je zcela dodržen u 76% léčených pacientů s nádory hlavy a krku. Nejvyšší podíl dodržení plánu je u pacientů léčených operací (92%), operací + radioterapií (84%) a radioterapií (81%). Nejvyšší podíl nedodržení plánu je u pacientů léčených operací, radioterapií a chemoterapií (48%).

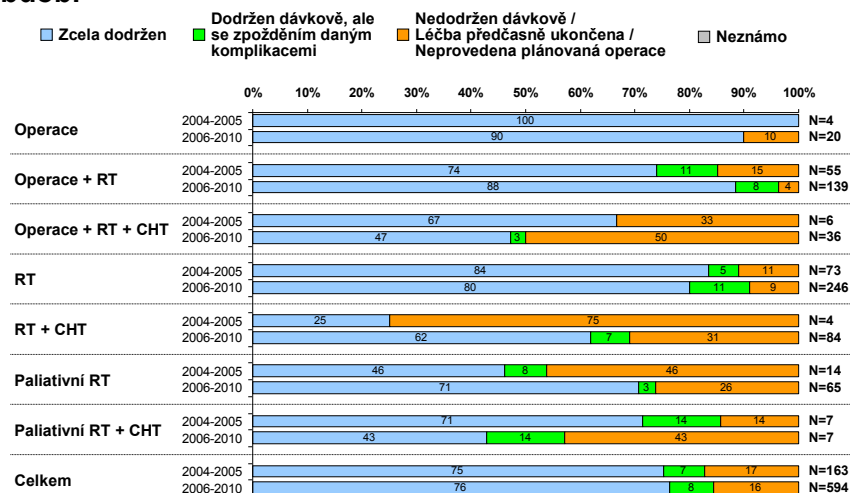


PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni léčení pacienti (N = 774)



## Dodržení léčebného plánu při léčbě nádorů hlavy a krku dle období



Dodržení léčebného plánu je srovnatelné u obou sledovaných období 2004-2005 a 2006-2010.

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni léčeni pacienti (N = 774)



## Důvody nedodržení léčebného plánu při léčbě nádorů hlavy a krku

N=104	Kurativní léčba		Paliativní léčba		Celkem
	Dodrženo dávkově, ale se zpožděním daným komplikacemi	Nedodrženo dávkově / Léčba předčasně ukončena / Neprovedena plánovaná operace	Dodrženo dávkově, ale se zpožděním daným komplikacemi	Nedodrženo dávkově / Léčba předčasně ukončena / Neprovedena plánovaná operace	
Odmítnutí léčby pacientem		5 (2,7%)		5 (2,7%)	10 (5,5%)
Komplikace nebo komorbida	27 (14,8%)	71 (38,8%)	3 (1,6%)	10 (5,5%)	111 (60,7%)
- nežádoucí účinky protinádorové léčby	15 (10,3%)	52 (35,6%)	2 (1,4%)	6 (4,1%)	75 (51,4%)
- infekční onemocnění	9 (6,2%)	18 (12,3%)	1 (0,7%)	5 (3,4%)	34 (22,6%)
- jiné onemocnění	1 (0,7%)	2 (1,4%)		1 (0,7%)	6 (2,7%)
- jiné nežádoucí příhody	11 (7,5%)	14 (9,6%)	1 (0,7%)	5 (3,4%)	31 (21,2%)
Progrese onemocnění		7 (3,8%)	1 (0,5%)	12 (6,6%)	20 (10,9%)
Smrt		1 (0,5%)			1 (0,5%)
Jiný důvod	28 (15,3%)	9 (4,9%)	1 (0,5%)	2 (1,0%)	40 (21,9%)
Neznámo		1 (0,5%)			1 (0,5%)
<b>Celkem</b>	<b>55 (30,1%)</b>	<b>94 (51,4%)</b>	<b>5 (2,6%)</b>	<b>29 (15,8%)</b>	<b>183 (100%)</b>

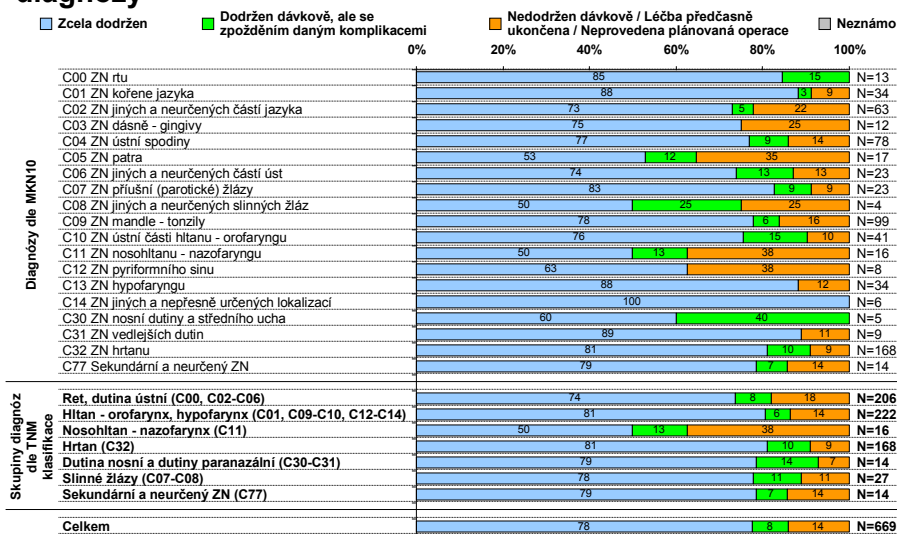
Nejčastější příčinou nedodržení léčebného plánu je komplikace léčby nebo komorbida (61%), jmenovitě pak nežádoucí účinek léčby.

PROJEKT HARDROCK

Báze: léčeni pacienti, u nichž nebyl dodržěn léčebný plán (N = 183)



## Dodržení léčebného plánu při léčbě nádorů hlavy a krku dle diagnózy



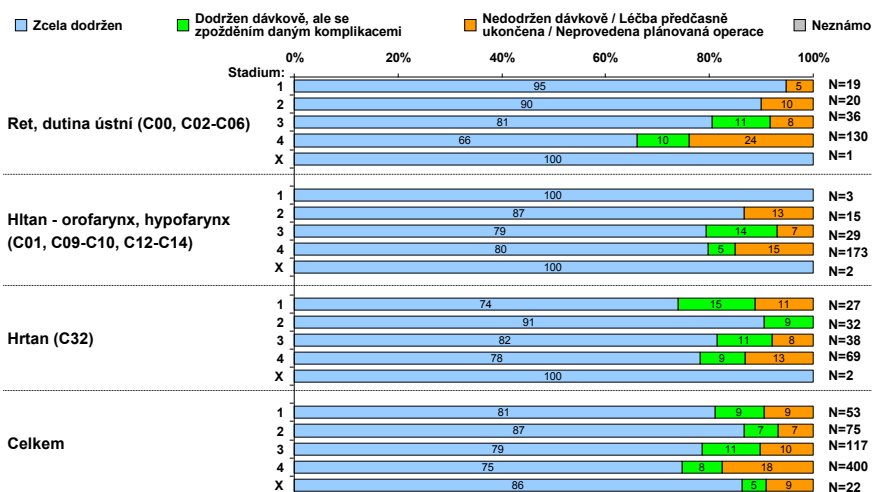
Největší podíl nedodržení léčebného plánu u kurativně léčených pacientů je u nádorů nosohltanu (50%). U ostatních skupin diagnóz je zastoupení srovnatelné.

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni kurativně léčení pacienti (N = 669)



## Dodržení léčebného plánu při léčbě nádorů hlavy a krku dle diagnózy a stadia



Podíl nedodržení léčebného plánu je vyšší u stadií 3 a 4.

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni kurativně léčení pacienti (N = 669)







## PROJEKT HARDROCK

HEAD AND NECK CANCER: ASSESSMENT OF RISK FACTORS, STAGE DISTRIBUTION, RADIOTHERAPY OPTIMIZATION, CAUSES OF RELAPSE – KEYPOINTS

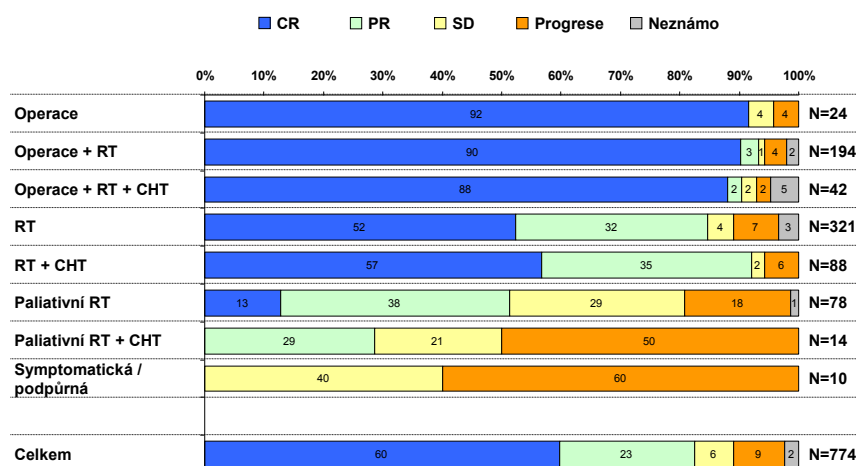
# 5. Výsledky léčby pacientů

Analýza dat projektu k 30.9.2010

Institut biostatistiky a analýz,  
Lékařská a Přírodovědecká fakulta,  
Masarykova univerzita, Brno



## Dosažená odpověď při léčbě nádorů hlavy a krku



Kompletní remise dosahuje celkem 60% pacientů, parciální remise dalších 23%. Nejlepších výsledků dosahují operovaní pacienti, u nichž je podíl kompletních remisí 88-92%. Pacienti léčení pouze radioterapií (případně s konkomitantní nebo adjuvantní chemoterapií) dosahují 52-57% kompletních remisí a 32-35% parciálních remisí.

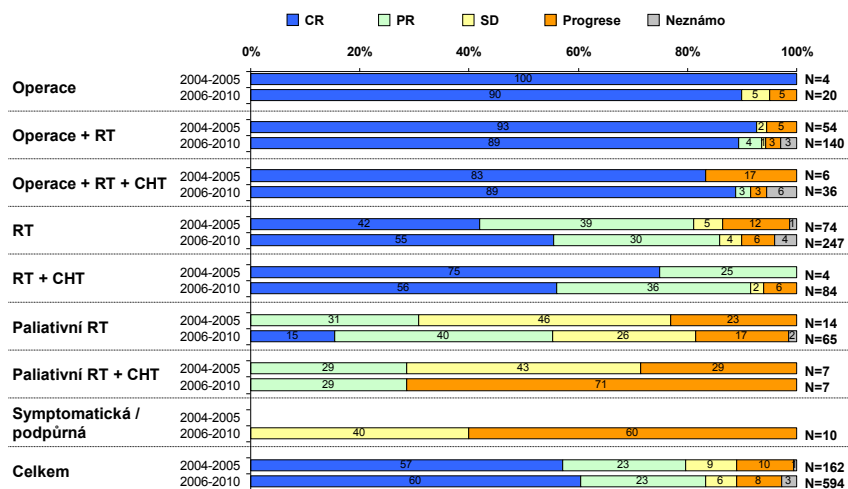


PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Dosažená odpověď při léčbě nádorů hlavy a krku dle období



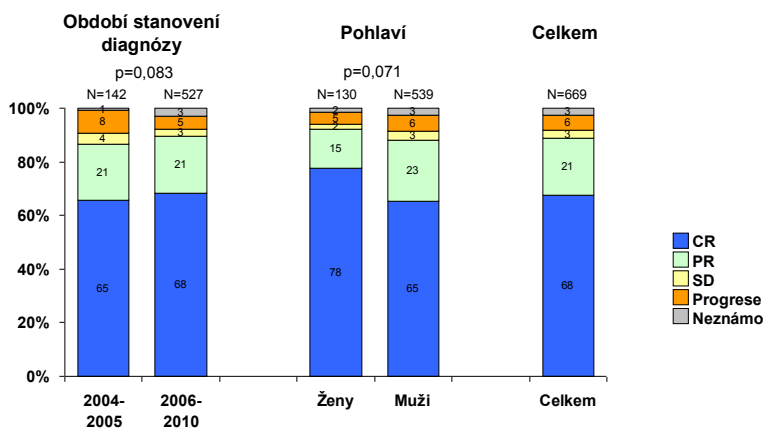
Celkové dosažené odpovědi na léčbu jsou srovnatelné v obou sledovaných obdobích 2004-2005 a 2006-2010.

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Dosažená odpověď při léčbě nádorů hlavy a krku u kurativně léčených pacientů



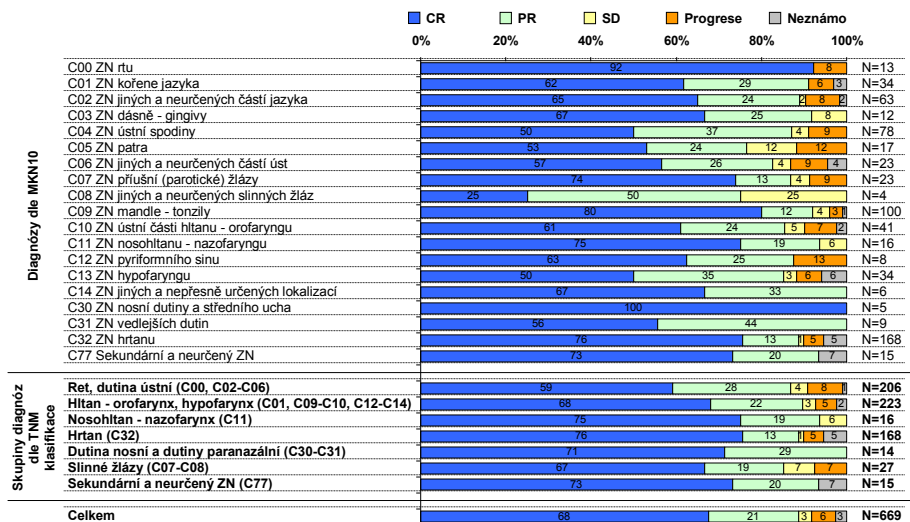
Dosažené odpovědi na léčbu u kurativně léčených pacientů jsou srovnatelné v obou sledovaných obdobích 2004-2005 a 2006-2010, mezi muži a ženami také není významný rozdíl. Kurativně léčení pacienti dosahují ze 68% kompletní remisi a 21% partiální remisi.

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni kurativně léčení pacienti (N = 669)



## Dosažená odpověď při léčbě nádorů hlavy a krku u kurativně léčených pacientů dle diagnózy



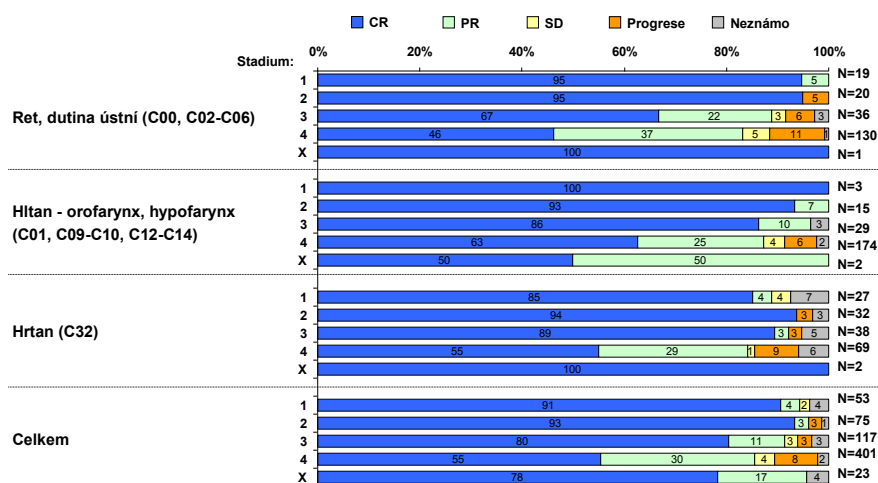
Největší podíl kompletních remisí u kurativně léčených pacientů je dosažován u nádorů nosohltanu a hrtanu (75-76%), u nádorů dutiny ústní je podíl CR nižší (59%).

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni kurativně léčení pacienti (N = 669)



## Dosažená odpověď při léčbě nádorů hlavy a krku u kurativně léčených pacientů dle diagnózy a stadia



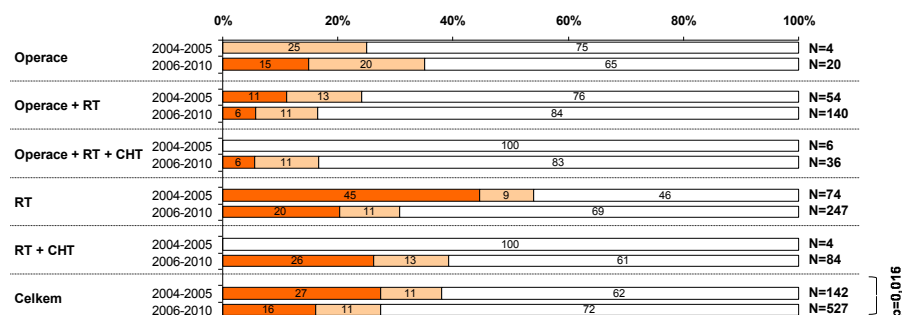
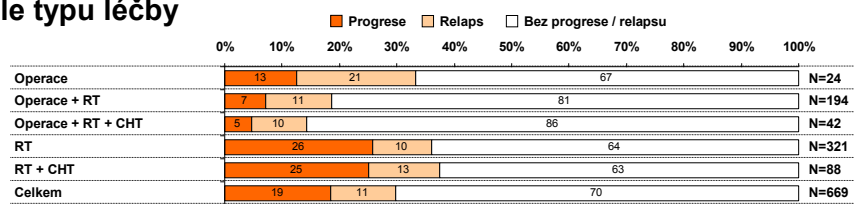
Podíl kompletních remisí klesá s rostoucím stadiem onemocnění (91-93% u stadií 1 a 2, 55% u stadia 4).

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni kurativně léčení pacienti (N = 669)



## Progrese a relaps onemocnění u kurativně léčených pacientů dle typu léčby



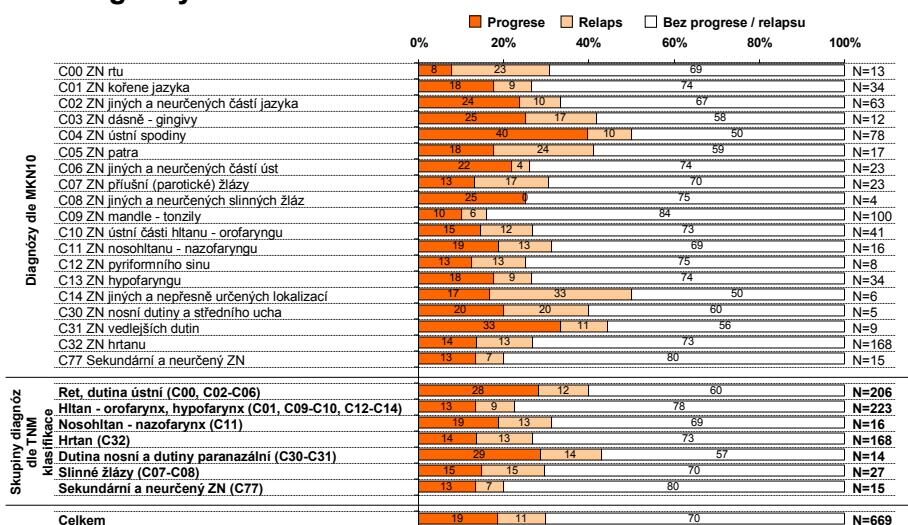
V období 2004-2005 je podíl progresí a relapsů vyšší než v období 2006-2010 (38% vs. 27%), především u pacientů léčených pouze radioterapií (54% vs. 31%).

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni kurativně léčení pacienti (N = 669)



## Progrese a relaps onemocnění u kurativně léčených pacientů dle diagnózy



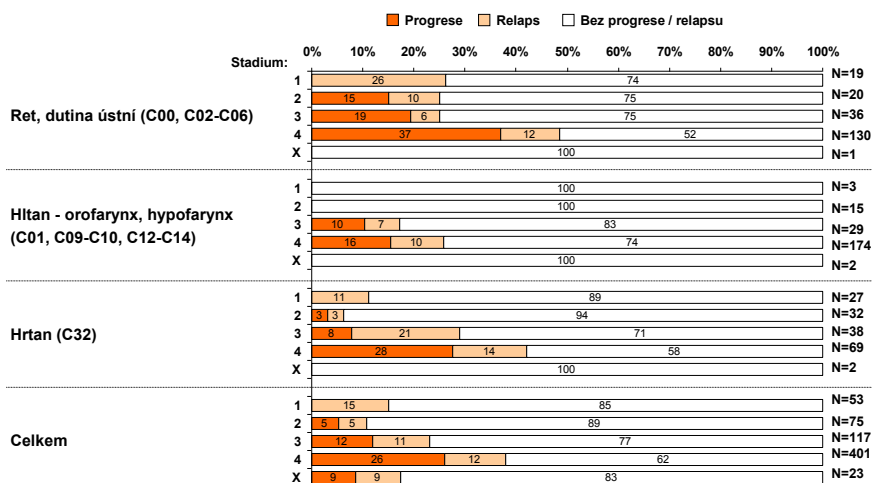
Podíl progresí a relapsů je srovnatelný u všech diagnóz, vyšší je pouze u nádorů ústní spodiny (50%) a u nádorů nepřesně určených lokalizací (50%).

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni kurativně léčení pacienti (N = 669)



## Progrese a relaps onemocnění u kurativně léčených pacientů dle stadia a diagnózy



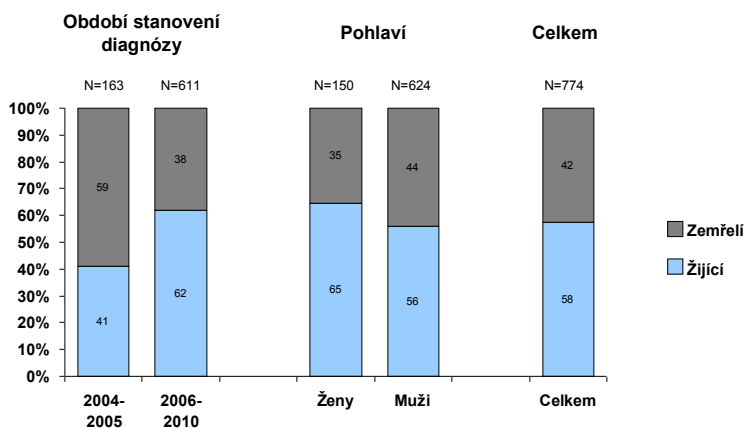
Podíl progresí a relapsů je nejvyšší ve stadiu 4 (26-49%).

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni kurativně léčení pacienti (N = 669)



## Úmrtí u pacientů s nádorem hlavy a krku



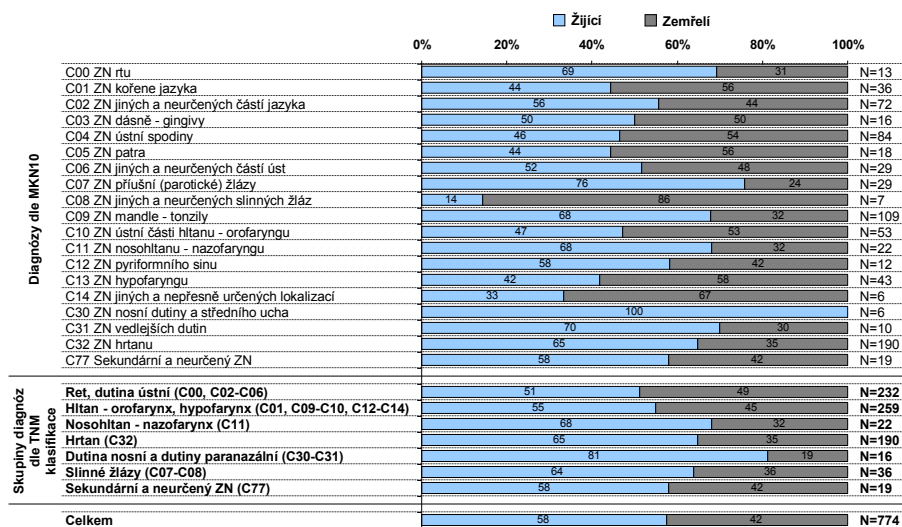
Podíl zemřelých ve sledovaném souboru pacientů je 42%. Podíl zemřelých mezi pacienty diagnostikovanými v období 2004-2005 je 59%, mezi pacienty z let 2006-2010 je to 38%.

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Úmrtí u pacientů s nádorem hlavy a krku dle diagnózy



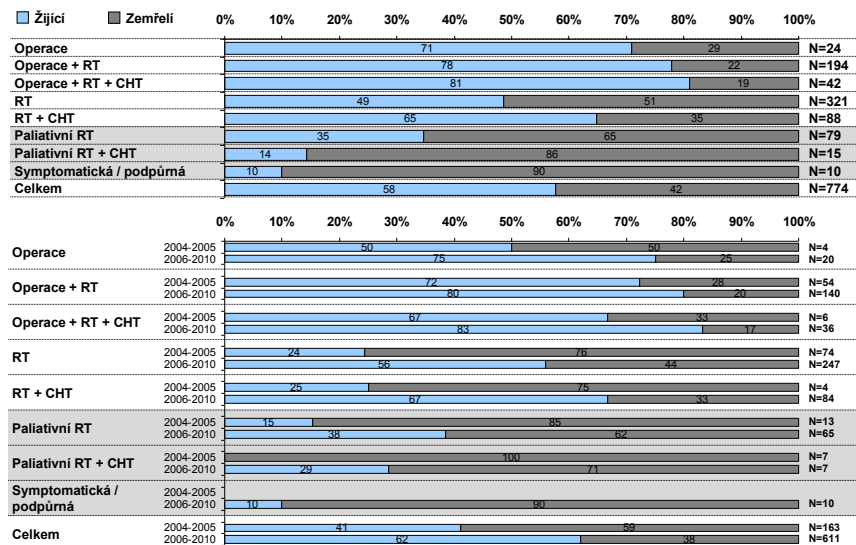
Podíl zemřelých pacientů je srovnatelný u všech skupin diagnóz dle TNM. Nižší je u nádorů nosních a paranasálních dutin (19%)

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Úmrtí u pacientů s nádorem hlavy a krku dle typu léčby



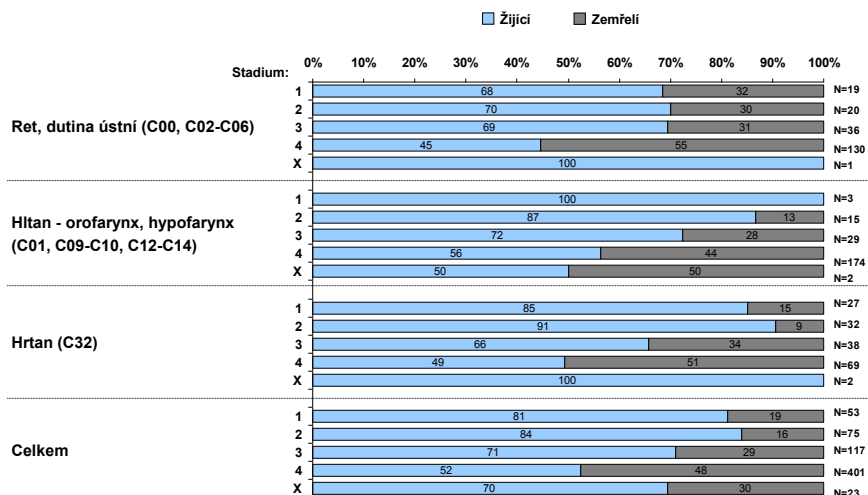
U kurativně léčených pacientů je největší podíl zemřelých ve skupině léčené pouze radioterapií a ve skupině léčené kombinací radioterapie a chemoterapie, a to v obou sledovaných obdobích.

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Úmrtí u pacientů s nádorem hlavy a krku dle stadia a diagnózy



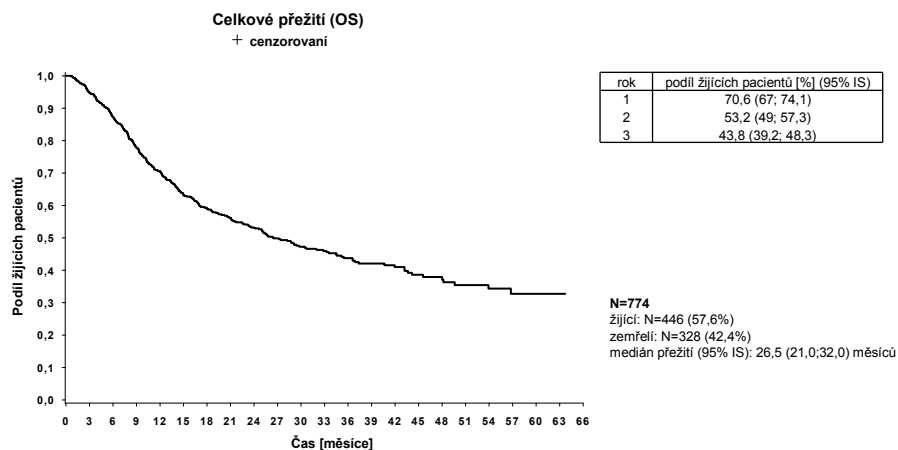
Podíl zemřelých pacientů roste s rostoucím stadiem.

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni kurativně léčeni (N = 669)



## Celkové přežití pacientů s nádorem hlavy a krku



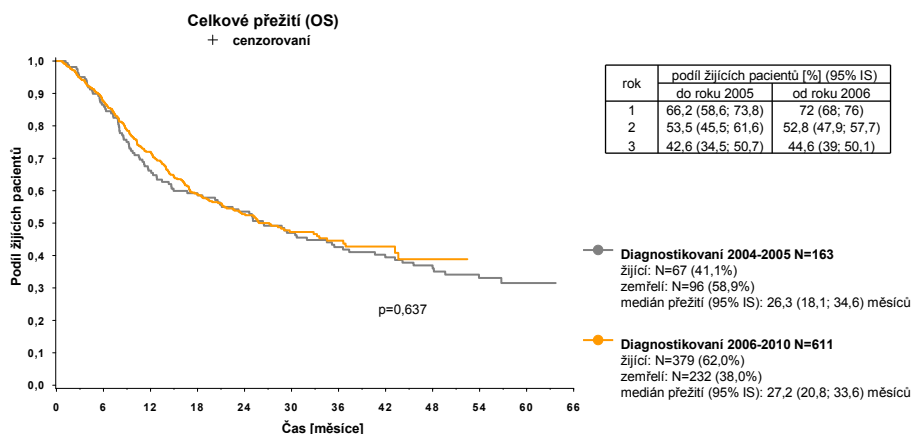
Celkové přežití (overall survival, OS) je časový interval mezi datem stanovením diagnózy a datem posledního známého stavu pacienta. Analýza přežití je provedena Kaplan-Meierovou metodou. V celém souboru 774 pacientů je 58% žijících a 42% zemřelých, medián přežití je 26,5 měsíců.

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Celkové přežití pacientů s nádorem hlavy a krku dle období stanovení diagnózy



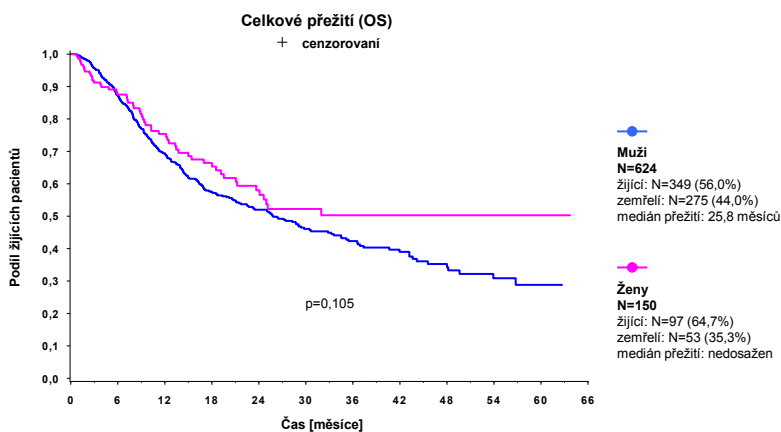
V celkovém přežití pacientů diagnostikovaných v letech 2004-2005 a 2006-2010 není statisticky významný rozdíl (Log-rank test,  $p=0,637$ ). U pacientů z období 2004-2005 je medián přežití 26,3 měsíců, u pacientů z let 2006-2010 je medián přežití 27,2 měsíců.

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Celkové přežití pacientů s nádorem hlavy a krku dle pohlaví



V celkovém přežití mužů a žen s nádory hlavy a krku není statisticky významný rozdíl. Medián přežití je u mužů 25,8 měsíců a u žen nebyl dosažen.

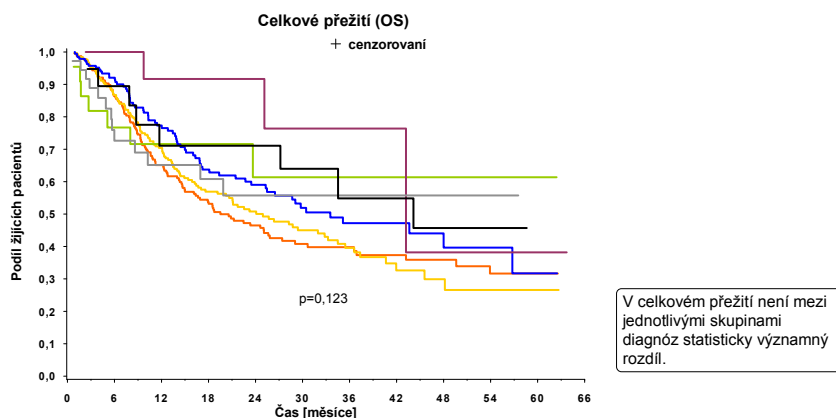
PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 489)





## Celkové přežití pacientů s nádorem hlavy a krku dle diagnózy



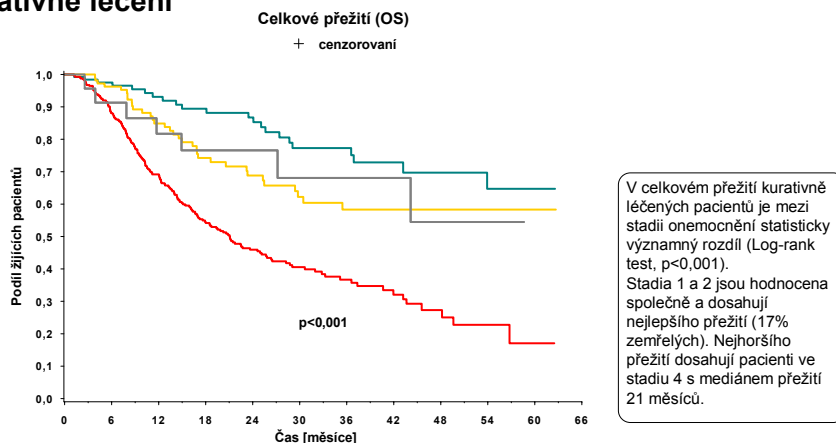
	Ret. dutina ústní (C00, C02-C06)	Hltan - orofarynx, hypofarynx (C01, C09-C10, C12-C14)	Nosohltan - nazofarynx (C11)	Hrtan (C32)	Slinné žlázy (C07-C08)	Sekundární a neurčený ZN (C77)	Dutina nosní a dutiny paranazální (C30-C31)
N	232	259	22	190	36	19	16
Žijící	119 (51,3%)	142 (54,8%)	15 (68,2%)	123 (64,7%)	23 (63,9%)	11 (57,9%)	13 (81,3%)
Zemřelí	113 (48,7%)	117 (45,2%)	7 (31,8%)	67 (35,3%)	13 (36,1%)	8 (42,1%)	3 (18,8%)
Medián přežití	19,5 měsíců	24,9 měsíců	nedosažen	33,5 měsíců	nedosažen	44,2 měsíců	43,2 měsíců

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti (N = 774)



## Celkové přežití pacientů s nádorem hlavy a krku dle stadia - kurativně léčení



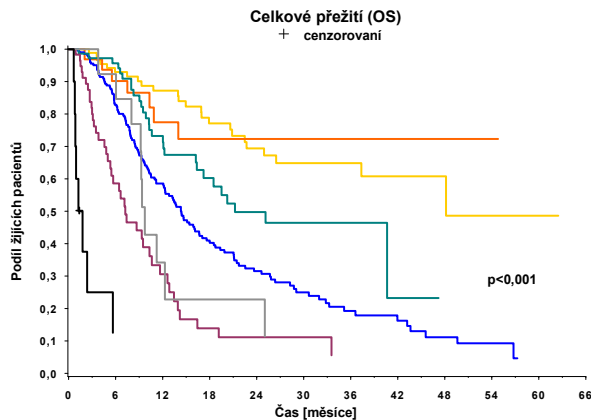
	Stadium 1 + 2	Stadium 3	Stadium 4	Stadium X
N	128	117	401	23
Žijící	106 (82,8%)	83 (70,9%)	210 (52,4%)	16 (69,6%)
Zemřelí	22 (17,2%)	34 (29,1%)	191 (47,6%)	7 (30,4%)
Medián přežití	nedosažen	nedosažen	21,1 měsíců	nedosažen

PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni kurativně léčení pacienti (N = 669)



## Celkové přežití pacientů s nádorem hlavy a krku ve 4. stadiu dle typu léčby



Pacienti s nádory hlavy a krku ve 4. stadiu dosahují nejlepšího přežití při operační léčbě, dále při léčbě radioterapií + chemoterapií (medián přežití 21,2 měsíců). Nejhorší přežití mezi kurativně léčenými pacienty ve stadiu 4 dosahují pacienti léčení pouze radioterapií (medián přežití 14,3 měsíců).

	Operace + RT	Operace + RT + CHT	RT	RT + CHT	Paliativní RT	Paliativní RT + CHT	Symptomatická/ podpůrná léčba
N	89	32	206	72	59	13	10
Žijící	65 (73,0%)	25 (78,1%)	75 (36,4%)	44 (61,1%)	18 (30,5%)	2 (15,4%)	1 (10,0%)
Zemřelí	24 (27,0%)	7 (21,9%)	131 (63,6%)	28 (38,9%)	41 (69,5%)	11 (84,6%)	9 (90,0%)
Medián přežití	48,2 měsíců	nedosažen	14,3 měsíců	21,2 měsíců	7,2 měsíců	9,7 měsíců	1,2 měsíců

\* 2 pacienti byli léčení pouze operačně – jeden zemřel, druhý stále žije

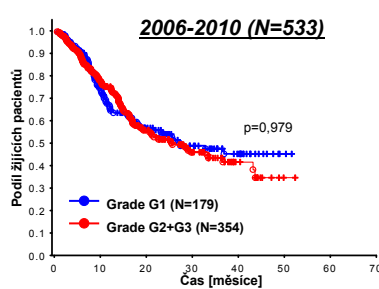
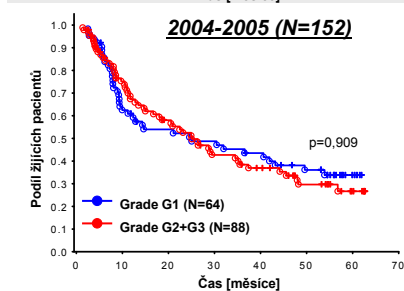
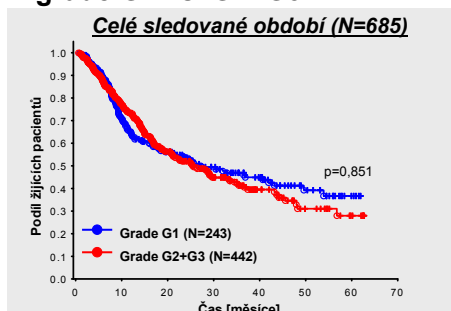


PROJEKT HARDROCK

Báze: všichni pacienti ve stadiu 4 (N = 486)



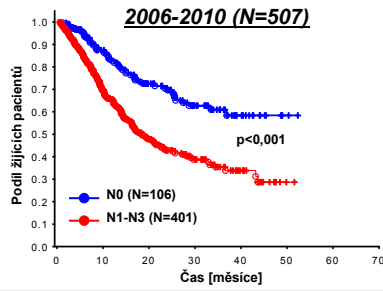
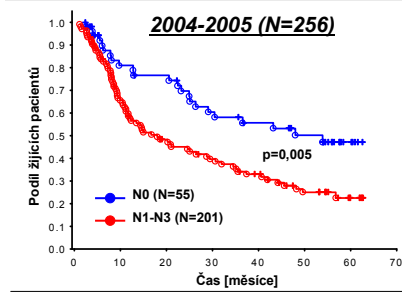
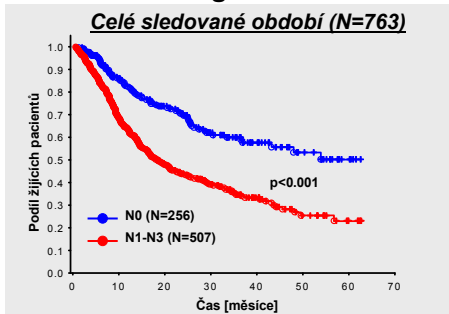
## Stratifikovaná analýza přežití dle období stanovení diagnózy: grade G1 vs. G2+G3



PROJEKT HARDROCK



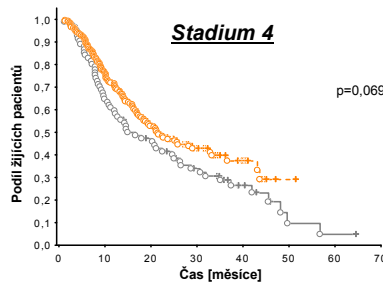
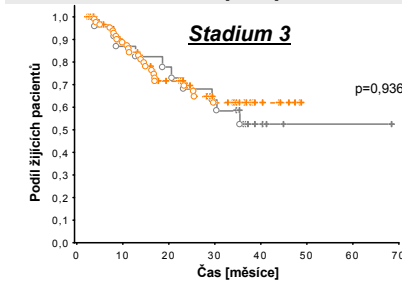
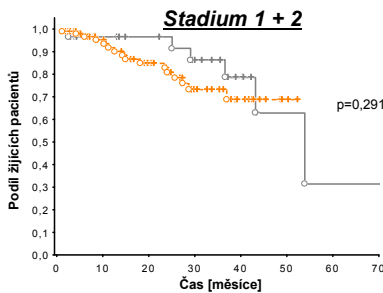
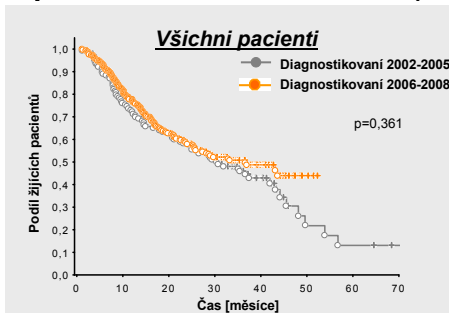
**Stratifikovaná analýza přežití dle období stanovení diagnózy: rozsah metastáz v regionálních mízních uzlinách N0 vs. N1-N3**



PROJEKT HARDROCK



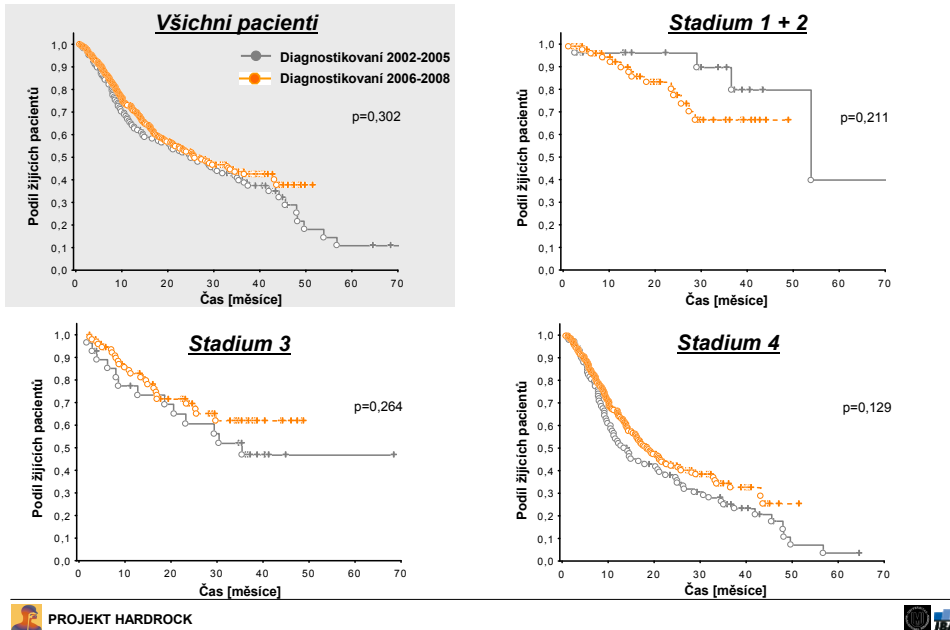
**Stratifikovaná analýza přežití dle období stanovení diagnózy: pacienti s kurativní léčbou (N = 669)**



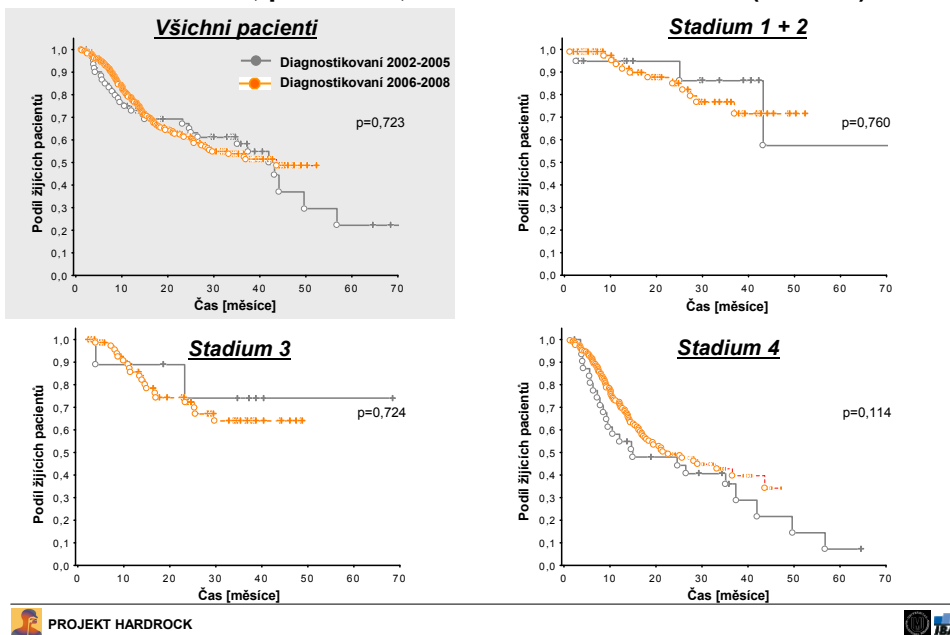
PROJEKT HARDROCK



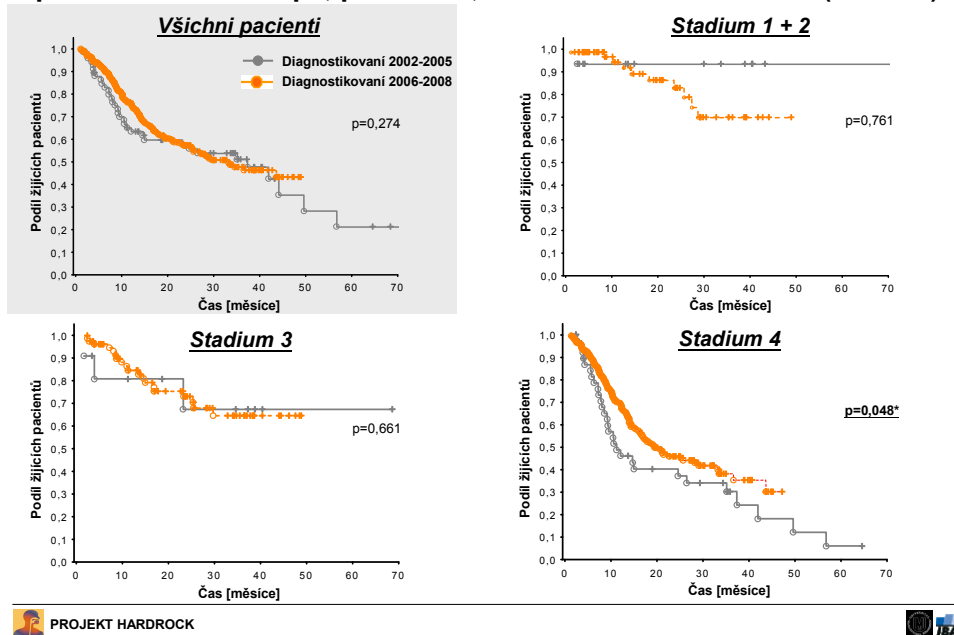
## Stratifikovaná analýza přežití dle období stanovení diagnózy: pacienti s radioterapií (N = 739)



## Stratifikovaná analýza přežití dle období stanovení diagnózy: pacienti s kurativní léčbou, pod 80 let, bez závislosti na alkohol (N = 498)



**Stratifikovaná analýza přežití dle období stanovení diagnózy: pacienti s radioterapií, pod 80 let, bez závislosti na alkoholu (N = 528)**



PROJEKT HARDROCK



**PROJEKT HARDROCK**

HEAD AND NECK CANCER: ASSESSMENT OF RISK FACTORS, STAGE DISTRIBUTION, RADIOTHERAPY OPTIMIZATION, CAUSES OF RELAPSE – KEYPOINTS

**6. Závěr**

Analýza dat projektu k 30.9.2010

Institut biostatistiky a analýz,  
 Lékařská a Přírodovědecká fakulta,  
 Masarykova univerzita, Brno



## Shrnutí

### Popis souboru pacientů

- V projektu HARDROCK je zařazeno celkem 774 pacientů z období 10/2004 - 06/2010. Přes 94% pacientů je z Moravskoslezského kraje. Vzhledem ke změnám v organizaci pracoviště jsou primárně sledována dvě období: 2004-2005 a 2006-2010.
- Střední věk je 59 let.
- Muži tvoří 81% pacientů.

### Diagnostika

- Sledovány jsou diagnózy C00-C14, C30-C32, C77.0. Převažují nádory rtu a dutiny ústní, hltanu a hrtanu.
- Střední doba sledování pacientů je 12,2 měsíců, 42% pacientů zemřelo.
- Základní diagnostické údaje jsou k dispozici u všech pacientů. Převažuje stadium 4 (63%), dále pak 17% stadia 1+2 a 16% stadium 3. Pouze u 4% není uvedeno stadium onemocnění.
- 85% pacientů je aktuálními nebo bývalými kuřáky, 37% je pravidelnými nebo závislými konzumenty alkoholu. 28% má pozitivní rodinnou anamnézu.

### Léčba pacientů

- 86% pacientů je kurativně léčeno. 34% pacientů je operováno, radioterapií je léčeno celkem 95% pacientů, z toho 12% paliativně. V období 2004-2005 bylo 39% pacientů léčeno operativně, v období 2006-2010 to bylo jen 32%. Konkomitantní nebo adjuvantní chemoterapií bylo léčeno 6% pacientů v letech 2004-2005 a 20% v letech 2006-2010. Operací jsou léčena především stadia 1-3.
- V léčbě radioterapií jsou mezi obdobími 2004-2005 a 2006-2010 zásadní rozdíly. V letech 2004-2005 převažuje HF strategie, záření před míchu a užití vysoké dávky 76-81 Gy. V letech 2006-2010 převažuje NF strategie (nově také zavedeny CB5w a CB6w), záření zadní krční LU a užití střední dávky 66-75 Gy.
- RTOG akutní toxicita léčby je srovnatelná u obou období (42-46% akutní toxicity grade 3 a vyšší). Pozdní toxicita je v období 2004-2005 nižší než v období 2006-2010 (21% vs. 47%). Dodržení léčebného plánu je srovnatelné u obou období (u 75-76% zcela dodrženo).



PROJEKT HARDROCK



## Shrnutí

### Výsledky léčby

- Dosažená léčebná odpověď srovnatelná u obou období (65-68% CR), podíl CR je vyšší u klinických stadií 1-3 (80-93%) než u stadia 4 (55%).
- Podíl progresí a relapsů po léčbě je pak vyšší v období 2004-2005 než v období 2006-2010 (38% vs. 27%).
- V celkovém přežití pacientů diagnostikovaných v letech 2004-2005 a 2006-2010 není statisticky významný rozdíl. U pacientů z období 2004-2005 je medián přežití 26,3 měsíců, u pacientů z let 2006-2010 je medián přežití 27,2 měsíců.
- Nejhoršího přežití dosahují pacienti ve stadiu 4. Pacienti ve 4. stadiu s radioterapií, pod 80 let a bez závislosti na alkoholu dosahují v období 2006-2010 statisticky významně vyššího přežití než v období 2004-2005.
- Podle typu léčby 4. stadia onemocnění dosahují nejlepšího přežití operovaní pacienti, dále pacienti s radioterapií a konkomitantní / adjuvantní chemoterapií. Nejhorší přežití mezi kurativně léčenými pacienty ve stadiu 4 dosahují pacienti léčení pouze radioterapií.



PROJEKT HARDROCK

