

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Zdravotně sociální fakulta

Bakalářská práce

2008

Bohunka Weinpoldová

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Zdravotně sociální fakulta

Toxicita chemoradioterapie u pacientů s nádory plic starších 60 let
Bakalářská práce

Vypracovala: Bohunka Weinpoldová

Vedoucí práce: MUDr.Hana Šiffnerová

Termín odevzdání: 9.5.2008

Anotace

Non-small-cell lung cancer is the most common type of lung cancer occurring with the frequency of approximately 80 per cent. The three histological types include a squamous-cell carcinoma, adenocarcinoma and large-cell carcinoma. The number of people dying from non-small cell lung cancer keeps increasing. Comparing men and women, it is at the first place from all tumours in men and at the second place in women. And the fatality rate is still increasing. This situation is caused by the increasing number of smokers, there are even more smokers among women. The connection between non-small cell lung cancer and smoking cigarettes has been confirmed.

The aim of this work was to assess the toxicity of chemoradiotherapy in patients older than 60 years suffering from lung cancer. I have compared two groups of patients, both treated at the oncology department of the České Budějovice hospital. There were 16 people in both groups together. The average age of the people in the first group was 65,8 years, in the second group it was 51,4 years. I have compared the information about histological type, the stage of disease, sex, number of smoking patients, treatment mode, used X-ray energy, individual and total doses of energy applied. I have also compared the types of chemotherapy treatment and numbers of applied chemotherapy series. The most important issue was to compare the course of treatment, its successful completion and the toxicity rate. The treatment was mostly palliative; the aim was to keep the patients in good quality of life and to reduce the symptoms of illness such as pain and oppression symptom. Some patients died during the treatment and some died later but the median of survival was 14,3 months and 10,7 months from the beginning in the first and the second group. The toxicity rate was the main reason for finishing or interrupting the treatment. The most frequent toxicities were haematological toxicity (anaemia, leukopenia, trombocytopenia) and non-haematological toxicity (dyspnoea, pain, intestinal toxicity).

Prohlášení:

Prohlašuje, že jsem bakalářskou práci na téma Toxicita chemoradioterapie u pacientů s nádory plic starších 60 let vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě v úpravě vzniklé vypuštěním vyznačených částí archivovaných Zdravotně sociální fakultou elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejich internetových stránkách.

V Českých Budějovicích

Weinpoldová Bohunka

Děkuji p. MUDr.Haně Šiffnerové za odborné vedení bakalářské práce a za poskytnutí literatury

1. Současný stav.....	8
1.1. Etiologie bronchogenního karcinomu	8
1.1.1. Malobuněčný karcinom (SCLC)	9
1.1.2. Nemalobuněčný karcinom (NSCLC)	9
1.2. Klasifikace plicní rakoviny, staging	10
1.3. Klinické příznaky	12
1.4. Diagnostika	13
1.5. Terapie	14
1.5.1. Chirurgická léčba	15
1.5.2. Radioterapie	15
1.5.3. Chemoterapie	17
1.5.4. Radiochemoterapie.....	21
1.5.5. Terapie podle klinického stádia	22
1.6. Nežádoucí účinky protinádorové léčby	23
1.6.1. Nežádoucí účinky chemoterapie	23
1.6.2. Nežádoucí účinky radioterapie.....	30
2. Cíl práce a hypotéza.....	34
3. Metodika	35
4. Výsledky	36
5. Diskuse.....	47
6. Závěr	49
7. Seznam použité literatury	50
8. Klíčová slova	51
9. Příloha.....	52

Úvod

Bronchogenní karcinom patří mezi nádorová onemocnění, kterým onemocní každý rok asi 6000 obyvatel České republiky a zhruba stejný počet na toto onemocnění umírá. U mužů je plicní karcinom nejčastější příčinou úmrtí ze všech nádorových onemocnění. U žen se výskyt tohoto onemocnění za posledních dvacet let zvýšil a dnes zaujímá druhé místo hned po karcinomu prsu. 60% všech nádorů a 70% úmrtí na nádorová onemocnění je u osob starších 65 let.⁽⁴⁾ Vzhledem k demografickým prognózám dalšího významného stárnutí populace se bude tento trend zvyšovat. Nádory plic u starších nemocných jsou narůstajícím všeobecným problémem. Více jak 2/3 nemocných s bronchogenním karcinomem je ve věku nad 65 let, 43% ve věku nad 70 let.⁽⁴⁾

Bronchogenními karcinomy se dělí na dva základní typy, jsou to nemalobuněčné a malobuněčné nádory plic. Do první skupiny patří např. adenokarcinomy, spinocelulární a velkobuněčné karcinomy. Tyto nádory jsou k cytostatikům i radioterapii méně citlivé. Malobuněčné karcinomy jsou nejprve velmi citlivé na chemo i radioterapii, časem se však stávají rezistentní. Vyznačují se rychlým růstem, velmi brzy metastazují do kostí, jater, mozku, nadledvinek.

Základními postupy v onkologické léčbě plicních nádorů jsou chirurgie, radioterapie a chemoterapie. Velmi často se využívá kombinací jednotlivých metod. Kombinace léčby radioterapie s chemoterapií se zpravidla volí u stádií II až IV, nejčastěji však u stádií IIIA a IIIB. U II stádia se této léčby využívá jen, když radikální operace není z nějakého důvodu možná, naopak u IV stádia je léčebný záměr nejčastěji pouze paliativní a volí se radioterapie. Jednou z negativních stránek konkomitantní chemoradioterapie může být neúměrné zvýšení toxicity kombinované léčby na zdravé tkáni. Může dojít k většímu poškození normálních tkání ve srovnání s vedlejšími účinky při aplikaci jen jedné složky léčby.

Já bych se ve své práci chtěla zaměřit na sledování léčby a s tím souvisejícím výskytu toxicity u nemalobuněčného bronchogenního karcinomu plic a to zejména u pacientů ve věkové skupině nad 60 let léčených radiochemoterapií. Budu srovnávat databázi pacientů, kteří byli léčeni v letech 2000 až 2005 na onkologickém oddělení nemocnice v Českých Budějovicích a kteří již zemřeli.

1. Současný stav

Bronchogenní karcinom je příčinou přibližně 6000 úmrtí v České republice ročně.⁽⁹⁾ Ve světě se ročně diagnostikuje cca 1,2 miliónu nových onemocnění a přibližně 1 milión úmrtí, v Evropě se ročně diagnostikuje 307 000 mužů a 70 000 žen, ročně zde na tuto nemoc umírá 266 000 mužů a 64 000 žen.⁽⁵⁾ Nemaalobuněčný karcinom tvoří většinu 80% všech plicních nádorů a přibližně 35% těchto pacientů má lokálně pokročilé, ale nikoliv metastatické onemocnění v době diagnózy.⁽⁹⁾ Inoperabilní nemetastatický nemalobuněčný karcinom zůstává i dnes terapeutickým problémem. Výsledky léčby jsou neuspokojivé a mortalita je značná. Za zlatý standart se dnes považuje kombinace radioterapie a chemoterapie, nejvýhodnějším se jeví konkomitantní podání před podáním sekvenčním.

1.1. Etiologie bronchogenního karcinomu

Je prokázán vztah bronchogenního karcinomu ke kouření, až 85-90% nemocných s karcinomem plic jsou kuřáci nebo bývalí kuřáci. Riziko vzniku karcinomu zvyšuje i pasivní inhalace kouře. Až 17% plicních nádorů může souviset se zvýšenou expozicí cigaretovému kouři v dětství u nekuřáků.⁽³⁾ Cigaretový kouř obsahuje škodlivé látky, které působí jako kancerogeny. Mezi další patogenetické činitele patří vlivy vnějšího prostředí. Expozice ionizujícímu záření v uranových dolech také zvyšuje výskyt plicních nádorů. Předpokládá se také souvislost se zvýšenou koncentrací radonu v domácnostech, působením z podloží, nebo využíváním nevhodných stavebních materiálů. Z pracovního prostředí se považuje za kancerogenní riziko práce s některými kovy (arsen, nikl, chrom). Kancerogenní faktory působí na buňku bronchiálního epitelu a přeměňuje ji v buňku nádorovou. Předpokládá se, že všechny nádorové buňky vznikají ze společné tzv. kmenové buňky, přičemž různá intenzita a rozdílné genetické abnormality mají vliv na vznik určitého typu nádoru. Bronchogenní karcinom rozdělujeme do 4 základních histologických typů. Nejčastější je karcinom dlaždicobuněčný (33-64%), adenokarcinom (15-35%) a velkobuněčný karcinom (5-20%), tyto tři typy jsou zahrnovány do jedné skupiny nemalobuněčných karcinomů (NSCLC). Čtvrtým typem je malobuněčný karcinom (19-35%), označuje se

SCLC.⁽³⁾Obě hlavní skupiny se liší svými biologickými vlastnostmi a reagují rozdílně na léčbu.

1.1.1. Malobuněčný karcinom (SCLC)

Typické je jeho vysoce agresivní biologické chování. Histologicky se odlišují 3 varianty. Ovískový karcinom, intermediární forma a smíšená forma. Všechny malobuněčné karcinomy mají krátký zdvojovací čas, vysokou růstovou frakci a tendenci k časnému regionálnímu i vzdálenému metastazování. Záchyt časných stádií se vzácný. Vzdálené metastázy jsou nejčastěji v CNS, kostech, plicích a játrech. V době stanovení diagnózy bývají již u 20% nemocných mozkové metastázy, během dvou let se objevují až u 50% nemocných.⁽³⁾ Častá je periferní lokalizace, prorůstání do stěny hrudní a přítomnost pleurálního výpotku. Malobuněčné karcinomy jsou vysoce chemosenzitivní, ale postupem času přestávají na léčbu reagovat, často se objevují nová ložiska vzdálených metastáz.⁽³⁾

1.1.2. Nemalobuněčný karcinom (NSCLC)

Vykazují menší růstovou aktivitu v počátečních stádiích oproti malobuněčnému karcinomu. Metastázy se objevují s lokální pokročilostí. Do této skupiny nádorů patří 3 hlavní histologické subtypy: dlaždicobuněčné, adenokarcinomy a velkobuněčné karcinomy.

Dlaždicobuněčné (spinocelulární) karcinomy vykazují centrální lokalizaci s časným postižením mediastinálních uzlin.

Adenokarcinomy jsou častěji uloženy periferněji, vykazují se delší dobou bez příznaků. Častěji diseminují regionálně i systémově. Patří sem bronchoalveolární karcinom, který často vzniká víceložiskově v periferních partiích bronchiálního stromu a připomíná v rtg obraze plicní metastázy. Vyskytuje se častěji v poškozené tkáni (např.plicní fibróza, fibrotizující alveolitida, recidivující pneumonie), naopak nebyla prokázána souvislost s kouřením.

Velkobuněčné karcinomy jsou méně časté. Vyskytují se také více periferně a metastazují stejně jako adenokarcinomy.⁽³⁾

1.2. Klasifikace plicní rakoviny, staging

Přesné určení nádorového onemocnění je důležité nejen z medicínského hlediska, ale také ze společenského a vědeckého hlediska. Zařazení nádorů podle přesných kritérií dává možnost volby správného postupu léčby, umožňuje porovnání postupu z různých pracovišť. Získáme tak přesnější odhad prognózy nemoci a její rozsah. Nakonec byl přijat jednotný klasifikační systém nazvaný TNM, založený na stanovení rozsahu prvotního ložiska (T – tumor), stavu regionálních mízních uzlin (N – nodus) a přítomnosti metastáz (M – metastázy). Tento systém vypracoval Pierre Denoix v letech 1943-1952. Od té doby proběhlo několik revizí a poslední pátá revize byla publikována v roce 1997 v časopise *Chest Mountain* a u nás se používá od 1.1.2001.

T (tumor) stanovuje rozsah primárního nádoru, je vyjádřen T1-4. Stanovení rozsahu vychází z klinického vyšetření, na základě pomocných vyšetření (UZ,rtg,endoskopie).

N (noduli) popisuje stav regionálních mízních uzlin, je přesně stanoveno, které uzlinové oblasi jsou pro danou nádorovou lokalitu regionální.

M (metastázy) popisuje přítomnost, či nepřítomnost vzdálených metastáz.

pTNM je označení pro patologickou, pooperační TNM klasifikaci. Určuje se tehdy, pokud se fyzikálními vyšetřeními, ani zobrazovacími metodami TNM klasifikaci nepodaří určit.^(3,8)

Tab. 3.1 TNM klasifikace - pátá revize (1997)⁽⁸⁾

Primární tumor (T):	
TX	Primární tumor nelze hodnotit nebo byl tumor prokázán zjištěním nádorových buněk ve sputu nebo bronchiálním výplachu, ale není viditelný zobrazovacími metodami nebo bronchoskopicky.
T0	Nejsou známky primárního tumoru.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Tumor 3cm v nejdelším průměru, obklopen plicí nebo viscerální pleurou, bez bronchoskopických známek invaze proximálně od lobárního bronchu (nepostihuje hlavní bronchus).
T2	Tumor splňující některé z následujících kritérií velikosti nebo rozsahu: - >3 cm v nejdelším průměru - postihuje hlavní bronchus, ≥ 2 cm distálně od kariny - postihuje viscerální pleuru - je sdružen s atelektázou nebo pneumonií za stenózou, která zasahuje do oblasti hilu, ale nepostihuje celou plicí
T3	Tumor jakékoliv velikosti s přímým šířením do hrudní stěny, (včetně Pancoastova tumoru), nebo bránice, mediastinální pleury, parietálního perikardu; nebo tumor postihující hlavní bronchus 2 cm distálně od kariny, ale bez postižení kariny; nebo je sdružen s atelektázou nebo s pneumonií za stenózou postihující celou plicí.
T4	Tumor jakékoliv velikosti s invazí do: mediastina, srdce, velkých cév, průdušnice, jícnu, těl obratlů nebo kariny; nebo tumor s maligním pleurálním nebo perikardiálním výpotkem, nebo se satelitním nádorovým uzlem (nebo uzly) ve stejném laloku ipsilaterální plice.
Regionální lymfatické uzliny (N):	
NX	Regionální lymfatické uzliny nelze hodnotit.
N0	Bez metastatického postižení regionálních uzlin.
N1	Metastázy v ipsilaterálních peribronchiálních a/nebo ipsilaterálních hilových, nebo postižení intrapulmonálních uzlin přímým šířením primárního tumoru.
N2	Metastáza v insilaterální mediastinální a/nebo subkarinální uzlině (uzlinách).
N3	Metastáza v kontralaterální mediastinální uzlině, kontralaterální hilové, insilaterální nebo kontralaterální skalenové nebo supraklavikulární uzlině (uzlinách).
Vzdálené metastázy (M):	
MX	Přítomnost vzdálených metastáz nelze hodnotit.
M0	Bez vzdálených metastáz.
M1	Vzdálené metastázy jsou zjištěny.

Tab. 3.2 Určení stadia rakoviny plic podle TNM podskupin - pátá revize (1997)⁽⁸⁾

Stadium	
0	Carcinoma in situ
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T1 N1 M0
IIB	T2 N1 M0, T3 N0 M0
IIIA	T3 N1 M0, T2 N2 M0, T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0, T4 N1 M0, T4 N2 M0, T4 N3 M0, T1 N3 M0, T2 N3 M0, T3 N3 M0
IV	T1-4, N1-3, M1

1.3. Klinické příznaky

Většina nádorů je zjištěna prostřednictvím tzv. symptomů. Existují ale také případy, kdy je bronchogenní karcinom objeven zcela náhodně, např. při rtg hrudníku, při vyšetření z jiných indikací. Symptomy jsou nejčastější u I. stádia a stoupají s progresí nemoci.

Tab. 3.3 Projevy plicní rakoviny (dle Doyle a Aisner, 1995)⁽⁸⁾

Příznak nebo znak	Výskyt (%)	Příznak nebo znak	Výskyt (%)
Kašel	74	Hepatomegalie	21
Úbytek na hmotnosti	68	Horečka	21
Dušnost	58	Paličkovité prsty	20
Bolest na hrudi	49	Neuromyopatie	10
Expektorace	45	Syndrom horní duté žíly	4
Hemoptýza	29	Vertigo	4
Nevolnost	26	Chrapot	3
Bolesti ve skeletu	25	Asymptomatictí	12
Periferní lymfadenopatie	23		

Symptomy dělíme na intrathorakální (lokální), extrathorakální (metastatické) a paraneoplastické.

Intrathorakální příznaky souvisí s velikostí a místem uložení nádoru. Nejčastěji se objevuje kašel, dráždivý či s expektorací, někdy může být signálem nemoci změna charakteru kašle. Často bývá hemoptýza, stridor, bronchopneumonie, syndrom horní duté žíly. Dušnost se objevuje v pokročilejších stádiích, je spojena s rozvojem atelektázy, může ji provázet bolest na hrudi. Objevuje se také tzv. Pancoastův syndrom, projevuje se bolestí v rameni způsobené růstem nádoru v horním hrotu plicním, hubnutí a horečky nejasného původu.

Extrathorakální příznaky pramení ze vzdálených metastáz. Nejčastěji jsou to metastázy do CNC (známky nitrolební expanze- bolesti hlavy, poruchy zraku), do skeletu (vertebrogenní symptomy, patologické fraktury) a infiltrace kostní dřene nádorem (anémie).

Paraneoplastické příznaky mohou být i prvním projevem onemocnění, nejčastěji se setkáváme s hypertrofickou osteoartropatií (paličkovité prsty), objevují se i bolesti kloubů, kožní změny i gynekomastie.

1.4. Diagnostika

Tab. 3.4 Pětileté přežití nemocných s bronchogenním karcinomem (Postgraduální medicína, 2006, 8, č.6) ⁽⁵⁾

Pětileté přežití podle stadia nemoci	
IA	60%
IB	39%
IIA	34%
IIB	24%
IIIA	12%
IIIB	5%
IV	1%

Při podezření na bronchogenní karcinom je třeba provést řadu vyšetření:

- anamnézu a fyzikální vyšetření
- skiagram hrudníku ve dvou projekcích
- bronchoskopii s odběry z místa patologické léze
- CT, MR hrudníku, endobronchiální UZ, PET, scintigrafii skeletu

Nemocného je nutné odeslat na specializované pracoviště, kde je mu stanovena diagnóza, potvrzena morfolgie, lokoregionální rozsah, eventuelně přítomnost vzdálených metastáz, dle TNM klasifikace. Součástí vyšetření jsou také biochemické parametry, patří sem krevní obraz, jaterní testy, LDH, alkalické fosfatázy, minerály, funkce ledvin, krevní plyny. Před zahájením léčby je nutné zjistit kromě stádia onemocnění také celkový stav pacienta, včetně ventilačních a respiračních funkcí, před případným chirurgickým zákrokem.

1.5. Terapie

Nemalobuněčný karcinom je mnohem častější než malobuněčný typ, jeho podíl představuje asi 80%.⁽⁷⁾ Hlavní léčebnou modalitou, která poskytuje největší šanci na dlouhodobější přežívání, je chirurgická léčba. Většina onemocnění je však diagnostikována až v pokročilém stadiu, kdy je radikální chirurgická resekce nemožná. Dalším důvodem nízkého počtu operovaných jsou přidružené nemoci, a tak je v České republice operováno jen asi 12% nemocných s karcinomem plic.⁽⁷⁾ Nosnou léčbou nadále zůstává radioterapie, za zlatý standard léčby je v současnosti považována kombinace chemoterapie a radioterapie, přičemž konkomitantní podání se preferuje před podáním sekvenčním.⁽¹⁾ Před zahájením onkologické léčby je nutné určit léčebný záměr, zda-li se jedná o léčbu kurativní, či paliativní. Je potřeba vybrat vhodný léčebný postup, který ovšem často balancuje mezi léčebným účinkem a toxicitou.

1.5.1. Chirurgická léčba

Tato léčba je řešením pro nemocné v prvním a druhém stadiu onemocnění. Za radikální operační výkon je pokládána lobektomie a pneumonektomie. Z menších, parenchym šetřících výkonů (segmentektomie, klínovitá excise) mají nemocní v indikovaných případech také profit, ale pro vysoký počet recidiv se tyto výkony nepovažují za radikální léčebný postup. Před výkonem je nutné předoperační vyšetření s funkčním vyšetřením plic. Riziko pooperační mortality stoupá s věkem a u pneumektomie se pohybuje mezi 5-8%, u lobektomie mezi 3-5%.⁽³⁾ Proto u nemocných se snížením ventilačních funkcí lze uvažovat pouze o segmentální či klínovité resekci.

1.5.2. Radioterapie

Radioterapie byla donedávna považována za základní léčebnou modalitu pro pokročilá stadia nemalobuněčného karcinomu plic. Lepší výsledky se však dosahují kombinovanou léčbou. Samostatně je radioterapie indikována u kontraindikací chirurgického výkonu a v případech, kdy zdravotní stav nemocného nedovoluje použít chemoterapii.

Kurativní léčebný záměr znamená aplikaci vysoké celkové dávky do limitovaného cílového objemu, s cílem úplné eradikace nádorových buněk. Indikace se týká jen malého počtu nemocných s časným stadiem nemoci (T1, T2, N0, N1), u kterých není proveditelný chirurgický výkon. Využívá se dávka 60 Gy v 6 týdnech. Využívá se nových frakcionačních režimů. Hyperfrakcionační režim využívá dávku 1,2 Gy na jednu frakci do celkové dávky 69,6 Gy. Dávka nad 70 Gy již nezvyšuje léčebný efekt. Dalším nekonvenčním režimem, využívaným k ozařování bronchogenních karcinomů, je režim CHART (kontinuální hyperfrakcionovaná akcelerovaná radioterapie). Největší přínos byl prokázán u spinocelulárního karcinomu s 34% snížením rizika úmrtí na nádorové onemocnění.⁽⁸⁾

Paliativní léčebný záměr má za cíl dosáhnout při nejmenším počtu ozařovacích frakcí největší symptomatické úlevy, tzn. při bolestech, hemoptýze, syndromu horní duté žíly.

Nejčastější frakcionační režim je dávka 30 Gy za 2 týdny v 10 frakcích.

Předoperační radioterapie se rozděluje na radioterapii radikální s aplikací vyšší dávky (40-60 Gy/4-6 týdnů) a nízkodávkovou s aplikací nižší dávky při zvýšení jednotlivé dávky na frakci (30 Gy/2 týdny). V současné době se již od využívání předoperační radioterapie opouští z důvodů zhoršení doby přežití v důsledku pooperačních komplikací. Radikální předoperační radioterapie nepřinesla žádný benefit ve vztahu k době přežití, ani ke zvýšení operability. V současnosti je upřednostňována iniciální chemoradioterapie a také konkomitantní předoperační chemoradioterapie.

Pooperační radioterapie podle výsledků randomizovaných studií nemá žádný význam u klinických stadií I a II.⁽⁸⁾ U diseminovaných uzlin do stejnostranných mediastinálních uzlin (N2) snižuje pooperační radioterapie výskyt lokoregionálních recidiv, ale bez ovlivnění celkové doby přežití. Minimální dávka je 50 Gy v 5 týdnech. Z výsledků analýz vyplývá, že pooperační radioterapie není vhodná u nemocných po kompletní chirurgické resekci pN0 a pN1. U nemocných s pN2 je význam pooperační radioterapie stále předmětem klinických studií. U nemocných, kde nebyla provedena kompletní resekce by měla být radioterapie uvažována vždy. Optimální dávka není známa, obvyklé je ozařovat pouze místo rezidua plnou tumoricidní dávkou.

Nové postupy při radioterapii NSCLC

Intraoperační radioterapie (IORT) umožňuje aplikovat co nejvyšší dávku záření přímo do cílového objemu bez zátěže zdravých tkání, které jsou mimo svazek záření. Nevýhodou je nemožnost opakování záření a vysoké nároky na technické vybavení nejen vlastního zařízení, ale také jeho blízkost nebo umístění přímo na operačním sále. Kritickými orgány jsou zde plíce, srdce a jícn. Vznik jícnové píštěle byl pozorován při dávce nad 20 Gy. Dostupná data ukazují, že tato metoda je použitelná, ale jednorázová dávka by neměla překročit 20 Gy.

Třídímenzionální konformní radioterapie (3D - CRT) umožňuje volbu optimálních směrů ozařování, velikostí a modifikací vstupních polí podle tvaru nádorového ložiska. Tento postup výrazně snižuje riziko poškození zdravých okolních tkání. Umožňuje také zvýšení celkové ložiskové dávky na 70-80 Gy při konvenční frakcionaci.

1.5.3. Chemoterapie

Protinádorová chemoterapie používá cytotoxické (pro buňku jedovaté) nebo cytostatické (růst a dělení buněk zastavující) látky. Protinádorová chemoterapeutika působí různými mechanismy na struktury, které jsou obecně přítomny ve všech buňkách a jsou nutné pro jejich přežití. Jde zejména o poruchy deoxyribonukleové kyseliny (DNA), která nese genetickou informaci nebo ovlivňují buněčné struktury nutné k dělení buněk – výsledkem je zastavení růstu nebo smrt zasažených buněk. Většina těchto látek působí převážně na buňky, které rostou a dělí se, což však nejsou jen buňky nádoru, ale i buňky zdravých tkání. Protinádorová chemoterapie má proto řadu nežádoucích účinků (změny v krevním obrazu, změny na sliznicích zažívacího traktu, alopecie, průjem atd.). Chemoterapie proto zpravidla probíhá v léčebných cyklech přestávkou v léčbě umožňují, aby se zasažené zdravé tkáně „vzpamatovaly“ – zdravé tkáně zpravidla mají lepší schopnost regenerace. V nádoru jsou zpravidla buňky které se nedělí (nerostou), ty pak nejsou na léčbu citlivé. Pokud jsou v jednom léčebném cyklu zničeny buňky, které se dělí, začnou se dělit i buňky, které se dosud nedělily – mohou pak být léčbou zasaženy v dalším cyklu léčby.⁽⁶⁾

Chemoterapie je používána jak v terapii malobuněčných, tak i nemalobuněčných karcinomů. Tyto dva typy se však liší svou senzitivitou k dané léčbě. U nemalobuněčného karcinomu je chemosenzitivita podstatně nižší, její používání se rozšířilo až od konce 80. let, kdy bylo prokázáno prodloužení přežívání u nemocných léčených účinnou chemoterapií ve srovnání s léčbou podpůrnou.

Vybraná cytostatika používaná k léčbě NSCLC:

1. Alkylační látky:

Isofosfamid

Nežádoucí účinky dávku limitující: myelotoxicita, urotoxicita- nelze podávat bez hydratačního režimu a bez uroprotektiva

Nežádoucí účinky časté: alopecie, nevolnost, zvracení, centrální neurotoxicita

Nežádoucí účinky příležitostně se vyskytující: zvýšená salivace, stomatitida, průjem, nefrotoxicita

Karboplatina

Nežádoucí účinky dávku limitující: myelotoxicita (trombocytopenie, leukopenie)

Nežádoucí účinky časté: nevolnost a zvracení

Nežádoucí účinky příležitostně se vyskytující: alopecie, ototoxicita

Cisplatina

Nežádoucí účinky dávku limitující: nefrotoxicita- při podání nutná parenterální hydratace, periferní senzorní neuropatie, ototoxicita

Nežádoucí účinky časté: nevolnost, zvracení, hypomagnezémie, střední myelotoxicita

Nežádoucí účinky příležitostně se vyskytující: alopecie, anorexie, myalgie

2. Antimetaboly:

Gemcitabin

Nežádoucí účinky dávku limitující: myelotoxicita

Nežádoucí účinky časté: chřipkový syndrom

Nežádoucí účinky příležitostně se vyskytující: edémy, hepatotoxicita, přechodná elevace teploty

3. Antibiotika s protinádorovým účinkem

Mitomycin C

Nežádoucí účinky dávku limitující: myelotoxicita (trombocytopenie)

Nežádoucí účinky časté: mírná nauzea, při paravazální aplikaci nekróza

Nežádoucí účinky příležitostně se vyskytující: mikroangiopatická hemolytická anémie, pneumotoxicita

4. Vinka alkaloidy

Vinblastin

Nežádoucí účinky dávku limitující: myelotoxicita

Nežádoucí účinky časté: při paravazální aplikaci nekróza v místě vpichu

Nežádoucí účinky příležitostně se vyskytující: nauzea, zvracení, neurotoxicita, obstrukce

Vinorelbin

Nežádoucí účinky dávku limitující: myelotoxicita (leukopenie 5. - 10.den)

Nežádoucí účinky časté: periferní neurotoxicita, nekróza při extravazaci

Nežádoucí účinky příležitostně se vyskytující: nevolnost a zvracení, alopecie

5. Podofylotoxinové alkaloidy

Etoposid

Nežádoucí účinky dávku limitující: myelotoxicita (neutropenie)

Nežádoucí účinky časté: hypersenzitivní reakce, periferní neuropatie

Nežádoucí účinky příležitostně se vyskytující: alopecie, slizniční reakce

Teniposid

Nežádoucí účinky dávku limitující: myelotoxicita (neutropenie, trombocytopenie)

Nežádoucí účinky časté: hypotenze při příliš rychlé infuzi

Nežádoucí účinky příležitostně se vyskytující: nauzea a zvracení

6. Taxany (cytostatika III. generace)

Docetaxel

Nežádoucí účinky dávku limitující: myelotoxicita (neutropenie max.7. - 9. den), edémy, periferní neuropatie

Nežádoucí účinky časté: hypersenzitivní reakce, alopecie, porucha růstu nehtů

Nežádoucí účinky příležitostně se vyskytující: kožní změny

Paklitaxel

Nežádoucí účinky dávku limitující: myelotoxicita (neutropenie max.7. - 9. den), periferní neuropatie, hypersenzitivní reakce

Nežádoucí účinky časté: alopecie, přechodný chřipkový syndrom

Nežádoucí účinky příležitostně se vyskytující: mukozitida.^(3,6,8)

Chemoterapii lze podávat v podobě indukční či adjuvantní.

Indukční chemoterapie

Podává se např. ve stádiu III.A, kdy jsou již metastaticky postiženy mediastinální uzliny. Cytostatikum může zvýšit citlivost nádoru k ozáření a ovlivnit případné mikrometastázy. Může také zmenšit nádorovou masu, takže aplikace záření, nebo chirurgický výkon je pak snazší a účinnější. Byl prokázán přínos aplikace indukční chemoterapie před chirurgickým výkonem, bylo zaznamenáno prodloužení přežití při tomto postupu.⁽³⁾

Adjuvantní chemoterapie

Při pooperační chemoterapii s kombinacemi obsahujícími cisplatinu je prokázáno 13% snížení rizika úmrtí.⁽⁸⁾ Cestou ke zlepšení výsledků je kombinace více modalit i u časných stádií.

1.5.4. Radiochemoterapie

Při kombinaci záření a chemoterapie sledujeme záměr, aby se účinek záření a cytostatik koncentroval ve smyslu letálního účinku na nádorovou tkáň a zeslabil v účinku na zdravou tkáň. Tato forma léčby nese s sebou velký vzestup toxicity, přesto se považuje za velmi výhodnou. Z hlediska výsledného účinku může mít kombinace účinek subaditivní, kdy nízká dávka cisplatin, která sama o sobě nemá cytotoxický účinek, zesiluje výsledný efekt radioterapie. Nebo účinek aditivní, kdy se efekty obou modalit sčítají, popř. účinek potenciační, supraaditivní či synergní (kombinace je účinnější než součet jednotlivých komponent).

Radiochemoterapii dělíme např. podle časového sledu podání jednotlivých modalit na indukční chemoradioterapii, o které jsem se zmiňovala v předchozí kapitole. Jedná se aplikaci cytostatika před vlastním ozářením. Dalším typem je tzv. konkomitantní radiochemoterapie, kdy se chemoterapie podává současně s radioterapií. Při tomto způsobu léčby se cytostatika podávají v určitém časovém intervalu (15 minut až 8 - 48 hodin před či po ozářením, nebo i kontinuálně). V současnosti je považována za nejperspektivnější strategii v léčbě pokročilých karcinomů horních a dolních cest dýchacích a polykacích. Zdá se, že tato metoda má největší naději na využití aditivního a potenciačního účinku obou léčebných modalit. Bývá však spojena s rizikem nadměrné toxicity. Proto je výhodné použít cytostatika s nízkou myelotoxicitou (cisplatinu). Cílem této léčby je zvýšení lokoregionálního účinku při současném systémovém efektu. V současné době lékaři využívají více schémat radio- a chemo- terapie, aby tak co nejlépe omezili vysoký výskyt toxicity, jednou z možností je uplatnění nových frakcionačních režimů.

Dalším typem radiochemoterapie podle časového sledu je tzv. sekvenční způsob (sendvičová technika). Znamená aplikaci jedné léčebné modality mezi dvěma aplikacemi modality druhé (chemoterapie – radioterapie - chemoterapie). Posledním typem je adjuvantní chemoradioterapie, což je podání cytostatika po ozářením. Měla by ovlivnit zbytkovou nemoc, nádorové buňky či mikrometastázy. Úspěch této léčebné modality závisí na typu nádoru, volbě vhodného cytostatika a velikosti dávky.^(3,6,8)

1.5.5. Terapie podle klinického stádia

Stadium I: T1 N0 M0, T2 N0 M0

Patří sem nádor do 3 cm v nejdelším průměru (T1) a nádor větší než 3 cm, postihující hlavní bronchus ve vzdálenosti větší než 2 cm od kariny, nádor působící atelektázu menší, než je celá plíce (T2), bez postižení lymfatických uzlin.

- modalita první volby je chirurgie: lobektomie
- radioterapie v případě pacientů nevhodných k chirurgickému výkonu
- u stadia IA bez další terapie, u IB je vhodná adjuvantní chemoterapie

Stadium II: T1-2 N1 M0

Zahrnuje nemocné s postižením regionálních mízních uzlin, nejvýše však do úrovně uzlin hilových

- modalita první volby je chirurgie: pneumonektomie, lobektomie
- u inoperabilních nemocných se volí radioterapie s kurativním záměrem
- využití adjuvantní chemoterapie dává statisticky signifikantní delší přežívání
- adjuvantní radioterapie po kurativním chirurgickém výkonu

Stadium IIIA: T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N0-2 M0

Většina nemocných má metastaticky postižené homolaterální mediastinální nebo bifurkační uzliny.

- neoadjuvantní léčba: aplikace indukční chemoterapie před chirurgickým výkonem, kombinace chemoterapie a radioterapie před chirurgickým výkonem, u neoperabilních pacientů volba chemoterapie a radioterapie, předoperační radioterapie se dnes volí jen u Pancoastova nádoru
- adjuvantní léčba: novější data prokazují přínos této modality, tzn. adjuvantní chemoterapie u resekovaného nádoru

Stadium IIIB: Léčba lokoregionálně pokročilého NSCLC

- chemoterapie v kombinaci s ostatními léčebnými modalitami:
 - indukční chemoterapie před radioterapií, eventuálně doplnění chirurgickým výkonem,

- konkomitantní chemoradioterapie
- indukční chemoradioterapie před konkomitantní chemoradioterapií
- samostatná radioterapie:
 - paliativní konvenční radioterapie
 - konvenční radioterapie při nízkodávkované senzibilizaci cisplatinou
 - nekonvenční frakcionační režimy

Stadium IV: T1-4 N1-3 M1

Dlouhodobé přežívání nemocných se vzdálenými metastázami je zcela vyjímečné. Léčebný záměr je vždy paliativní s individuálním léčebným přístupem.

- účinná je paliativní radioterapie, včetně brachyterapie
- u pacientů s dobrým stavem výkonnosti je dobré podat kombinovanou chemoterapii ^(7,8)

1.6. Nežádoucí účinky protinádorové léčby

V průběhu onemocnění zhoubnými nádory se vyskytují nejrůznější obtíže a komplikace, které mohou být způsobeny progredujícím nádorovým onemocněním, nebo jsou v přímé souvislosti s prováděnou protinádorovou léčbou. Adekvátní léčba těchto projevů umožňuje zlepšit kvalitu života nemocných.

1.6.1. Nežádoucí účinky chemoterapie

Nežádoucí účinky u chemoterapie jsou pravidlem, vyplývá to z povahy cytostatik, která neselektivně inhibují buněčnou proliferaci. Právě nejčastější nežádoucí účinky jsou vázány na cytotoxický účinek chemoterapie v normálních proliferujících buňkách (kostní dřeň, epitel trávicího ústrojí, buňky vlasového folikulu, zárodečné pohlavní buňky, embryonální tkáň). Podle frekvence výskytu lze dělit nežádoucí účinky na pravidelné, časté a vzácné. Další hlediska dělí účinky na lokální a systémové, nebo subjektivní a objektivní. Možné je třídění podle časového faktoru, doby která uplyne od aplikace cytostatika ke vzniku nežádoucí reakce. Já budu popisovat nežádoucí účinky

podle jejich výskytu v jednotlivých orgánových systémech, zaměřím se na hematologickou a nehematologickou toxicitu. ⁽²⁾

Hematologické nežádoucí účinky

Poruchy krvetvorby jsou nejčastějším, dávku limitujícím nežádoucím účinkem systémové chemoterapie. Hlavní nežádoucí účinky vybraných cytostatik uvádím v tabulce 3.6 .

Tab. 3.6 ⁽⁸⁾

Lék	Nežádoucí účinky						
	leuko- penie	trombo- penie	plicní	renální	hepatální	GIT	neuro- logické
cisplatina	x	x	-	xxx	x	xxxx	xxx
ifosfamid	xxxx	xx	-	-	-	xxx	x
vinorelbin	xxxx	-	xx	-	-	xx	x
paklitaxel	xx	x	-	-	-	xx	xxx
karboplatina	x	xxx	-	-	-	xx	-
mitomycin	xx	x	xxx	x	x	x	-
etopozid	x	-	-	-	x	x	-
vinblastin	xx	x	x	-	-	x	x
cyklofosfamid	xx	-	-	-	x	xx	x

Neutropenie

Prostá neutropenie a leukopenie je definována podle kritérií NCI (National Cancer Institute, Bethesda, USA) jako pokles počtu neutrofilů nebo leukocytů pod určité arbitrárně stanovené hodnoty. Toto rozdělení do čtyř stupňů uvádím v tabulce 3.6.1.2. U většiny nemocných se maximum poklesu objevuje jeden až dva týdny od podání cytostatik.

Tab. 3.7 ⁽⁸⁾

Stupeň toxicity	1.	2.	3.	4.
Leukocyty x 10 ⁹ /l	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	<1,0
Neutrofilní granulocyty x10 ⁹ /l	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	<0,5
Trombocyty x10 ⁹ /l	<75	50,0-74,9	25,0-49,9	<25,0
Hemoglobin g/l	<100	80-100	65-79	<65,0

Nekomplikovaná neutropenie není důvodem k léčebné intervenci, není správné podání kortikoidů, které paradoxně zlepší krevní obraz, ale mohou překrýt závažnou infekční komplikaci a zpozdit nutnou léčbu.

Závažná prostá neutropenie vyžaduje řešení pouze, pokud stav nemocného je klinicky nestabilní.

Režimy používané k léčbě plicních nádorů vedou v současné době ke vzniku krátkodobé neutropenie, která je komplikovaná infekcí v méně než 10% (Sculier et al., 2000). ^(3,8)

Febrilní neutropenie

Patří mezi nejzávažnější komplikace protinádorové léčby. V šedesátých letech byla provázena až 60% úmrtností.⁽⁸⁾ Až zavedení antibiotik vedlo ke zlepšení výsledků. O febrilní neutropenii se jedná, pokud dojde k poklesu neutrofilů pod 0,5 x 10⁹/l a naměřená teplota je jednorázově nad 38,5°C nebo dvakrát či více v rozmezí dvanácti hodin nad 38,0 °C.

V sedmdesátých letech byla považována FN za stav vyžadující hospitalizaci, dnes se ví, že riziko vzniku závažných komplikací je u různých skupin nemocných velmi rozdílné. Projevy FN byly rozděleny do čtyř skupin:

1. skupina: nemocní hospitalizovaní při vzniku epizody FN
2. skupina: nemocní s progredujícím nádorovým onemocněním při vzniku FN
3. skupina: nemocní se závažným přidruženým onemocněním (kardiopulmonální, jaterní nebo ledvinné selháním)
4. skupina: nemocní bez dalšího přidruženého onemocnění, léčeni v době vzniku FN ambulantně ^(3,8)

Anémie

Patří mezi nejčastější hematologickou abnormalitu, vyskytující se v průběhu nádorového onemocnění. Nemocní s plicními nádory mívají stupeň anémie i u pokročilých stádií nižší, než nemocní s jinými solidními nádory stejné pokročilosti. U léčby chemoterapií (cisplatinou) bývá anémie vyšší.

Nejčastějším typem anemie u plicních nádorů bývá tzv. anémie chronických chorob. Na vzniku se uplatňují poruchy metabolismu železa, zkrácení délky přežívání erytrocytů a nedostatečná proliferací odpověď kostní dřeně na ztráty krve.

Krvácivé komplikace, koagulopatie

K těmto komplikacím dochází u pacientů s plicními nádory poměrně často. Jsou to na jedné straně paraneoplastické projevy, kdy nádory často produkují látky zasahující do procesu hemostázy, na straně druhé toto bývá projevem protinádorové léčby.

Nejčastější je stav *trombocytopenie*. K poklesu dochází až 10. - 15. den po ukončení léčby. Léčba je substituční. ⁽⁸⁾

Dalším typem krvácivé komplikace je *DIC* - *diseminovaná intravaskulární koagulace*. U pacientů s plicními nádory se vyskytuje poměrně často. Projevuje se tvorbou trombů se současnou fibrinolýzou. Řeší se podáváním heparinu a čerstvě zmražené plazmy.

Tromboembolické komplikace se vyskytují u přibližně 15% nemocných. ⁽³⁾ Nejčastější příčinou je infiltrace cév nádorem, trombocytóza a nádorová produkce prokoagulačních substancí.

Nehematologické nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky postihující zažívací trakt:

Stomatitída se objevuje 7. - 14. den po chemoterapii. Vyskytuje se u téměř všech nemocných podstupujících vysokodávkovaný režim a u 30 - 50 % nemocných léčených konvenční chemoterapií. ^(3,8) Rizikovými faktory vzniku stomatitidy jsou nižší věk a špatný chrup před zahájením léčby. Klinicky se projevuje edémem a později ulcerací. Prevencí je péče o chrup a dietní režim, strava bez horkých a kořeněných jídel, bez

kouření a pití alkoholu. Je potřeba zabránit rozvoji bakteriální nebo mykotické infekci. Léčba se zaměřuje na potlačení bolesti, lokální anestetika, případně opiáty.

Ezofagitida se vyskytuje při léčbě plicních nádorů velmi často a to hlavně u radioterapie, v kombinaci s chemoterapií se riziko zvyšuje. Při konkomitantní chemoradioterapii může být limitující toxicitou celého léčebného režimu. Klinicky se projevuje dysfagií, odynofagií, bolestmi na hrudi, komplikacemi může být ulcerace, nebo esofago - tracheální píštěl. Často bývá ezofagitida provázena infekcí, zejména mykotickou. Vzácně se může vyvinout postradiační stenóza jícnu, zpravidla v odstupu 1 - 2 let od terapie.

Nevolnost, zvracení vyvolává celá řada cytostatik. Nutné je podávání antiemetických léků. Zvracení a nevolnost jsou podle svého charakteru rozdělovány na několik syndromů. Akutní zvracení se dostavuje v den podání protinádorového léku. Rizikem pro vyvolání akutního zvracení se rozumí vysoce emetogenních cytostatik, horší tolerance předchozích cyklů léčby, krátký spánek před chemoterapií, úzkost. Nízká intenzita zvracení se vyskytuje u alkoholiků. Oddálené zvracení se dostavuje v období 2 – 7 dní po ukončení chemoterapie.⁽⁸⁾ Vyšší výskyt je pozorován u pacientů s únavovým syndromem, u těch pacientů, kteří měli i akutní zvracení a abstinentů. Anticipovaná nevolnost se dostavuje často před podáním vlastního léku. Hlavními rizikovými faktory jsou nesprávně zvolená antiemetická profylaxe při prvních cyklech léčby, a faktory psychogenní (strach, úzkost a deprese). Cytostatika se dělí podle emetogenního potenciálu do několika tříd. Rozdělují se do pěti tříd (Hesketh et al., 1997), ale častější je rozdělení to tří skupin, podle doporučení ASCO (Gralla et al., 1999). Nejúčinnější léky užívané v prevenci a léčbě akutního zvracení jsou antagonisté serotoninových receptorů, tzv. setrony. Dalšími léky, které mají významný antiemetický účinek, patří kortikoidy. Jejich hlavní indikací je prevence akutního zvracení u středně emetogenních cytostatik a prevence pozdního zvracení. Neuroleptika jsou vhodná k léčbě akutní emeze málo emetogenních cytostatik a jako doplňkové léky v případech, kdy je základní antiemetický režim neúčinný. Benzodiazepiny jsou indikovány k léčbě a prevenci anticipovaného zvracení.^(2,3,8)

Střevní toxicita, průjem, ileozní stav. Nejčastěji se objevují průjmy sekreční, jsou důsledkem toxického poškození střevní sliznice. Mohou se přidružit také další příčiny - infekce, malabsorpce, coeliakie, mechanická obstrukce. Také antibiotika mohou způsobit dysmikrobii s následným průjmem. Důležité je dostatečné doplnění tekutin, ať již enterálně, či cestou parenterální. K léčbě se využívají také analoga somatostatinu, nebo širokospektrá antibiotika, jsou-li průjmy doprovázené zvýšenou teplotou. Pokud se průjem během 24 hodin neupraví, je nutná hospitalizace.^(2,3)

Kardiotoxicita se nejčastěji vyskytuje u cytostatik ze skupiny antracyklinů (doxorubicin), byla popsána také u 5 - fluorouracilu, mitomycinu C, cisplatině, bleomycinu a paklitaxelu, u alkylačních látek (cyklofosfamid, ifosfamid) se vyskytuje hlavně u vyšších dávek. Po podání antracyklinů se objevují dva typy poškození srdce. Akutní forma, objevuje se několik hodin po aplikaci léku, se projevuje arytmiemi, vzácně také perikarditidou, komorovými arytmiemi, srdečním selháváním levé komory. Subakutní toxicita je obvykle reverzibilní, objevuje se v období dní až dvou let po léčbě. Chronická forma se objevuje více let po ukončení léčby jako městnavé srdeční selhání, projevuje se tachykardií, dušností, neproduktivním kašlem, otoky, kardiomegalií. Před zahájením léčby antracykliny je nutné provést vyšetření echokardiografické a EKG, které odhalí rizikové pacienty. Kardiotoxicita 5-fluorouracilu je vyvolána spasmem koronárních cév, projevuje se proto jako angina pectoris nebo infarkt myokardu.^(2,8)

Pneumotoxicita nastává při léčbě cytostatiky u pacientů v rozmezí 1,3 % - 23 %.⁽⁸⁾ Cytostatiky, která způsobují nejčastější poškození plic jsou metotrexát, mitomycin C, vinka alkaloidy, paklitaxel, gemcitabin, etopozid atd.. Pravděpodobnost plicního postižení se zvyšuje při konkomitantní chemoradioterapii. Prevencí je dodržování dávek léků, výběru léku, pravidelným vyšetřováním plicních funkcí. K základním klinickým projevům pneumotoxicity patří intersticiální akutní pneumonitida s možným přechodem do plicní fibrózy, akutní hypersenzitivní reakce a plicní edém. Méně často se lze setkat s pleurálním výpotkem, bronchospazmy a se vznikem spontánního pneumotoraxu.

Léčba většiny forem plicního poškození je symptomatická, kromě plicní fibrózy jsou všechny ostatní formy reverzibilní.^(2,3,8)

Nefrotoxická, urotoxická se objevuje z důvodu infiltrace ledvin metastázami, nebo ischemií ledvin trombózou renální žíly nebo paraneoplastickou glomerulonefritidou. Mohou ji však také způsobit podávaná cytostatika. Například mitomycin C způsobuje u 2 - 10 % léčených hemolyticko-uremický syndrom (HUS)⁽⁸⁾. Při překročení kumulativní dávky 60 mg vzniká téměř vždy. Mortalita je asi 60 - 70 % a většina nemocným umírá do 4 týdnů od stanovení diagnózy na komplikace selhání ledvin či sepsi.⁽⁸⁾ Cisplatina patří mezi nejvíce nefrotoxické léky. Poškozuje segmenty proximálního tubulu, méně často i tubulu distálního. Klinicky se nejčastěji setkáváme s poklesem glomerulární filtrace a hypomagnezemií. Pokles glomerulární filtrace po podání cisplatin může být jak akutní a reverzibilní, tak i chronický a ireverzibilní. Závažnější formy nefrotoxického poškození se projevují jako akutní nebo chronické ledvinné selhání. Karboplatina se v běžných dávkách neprojevuje jako toxická, nefrotoxická se projevuje pouze u vysokodávkovaných režimů.^(2,3,8)

Urotoxická se projevuje především vznikem hemoragické cystitidy (HC), protože v močovém měchýři dochází ke stáze moči s metabolity cytostatik. Močovody a močová trubice bývají postiženy jen zřídka. HC se projevuje různě, může se objevit už v průběhu chemoterapie, ale i několik dní i měsíců po terapii. Způsobují ji nejčastěji cytostatika ifosfamid a cyklifosfamid. Méně závažná je přechodná mikroskopická hematurie, někdy ale bývá hematurie makroskopická, navíc doprovázená spazmy močovodů a velkou bolestivostí. Prevencí HC je dostatečná hydratace. Katetrizací snížíme množství moči v močovém měchýři, analgetika se podávají k utlumení bolesti.^(2,8)

Neurotoxická cytostatik nepatří mezi život ohrožující, ale dokáží velmi zhoršit kvalitu života nemocných. Dělíme ji na centrální, typická zejména pro ifosfamid a 5-fluorouracil, a periferní, kterou se vyznačují cisplatina, vinkristin, vinblastin a taxany. Symptomy charakteristické pro centrální neurotoxicitu jsou somnolence, sopor, kóma a

delirium. Jiná forma centrální toxicity, charakteristická pro cisplatinu, je ototoxicita a tinitus. Další typickou poruchou pro cisplatinu je poškození optického nervu, které se projevuje barvoslepostí a korovou slepotou. Periferní neurotoxicita se projevuje nejprve parestéziemi prstů horních a dolních končetin, progreduje kraniálním směrem a přidávají se poruchy motorické (nejistota chůze).^(2,3,8)

1.6.2. Nežádoucí účinky radioterapie

Cílem radioterapie je kompletní eradikace nádoru při minimálním poškození zdravých tkání. Velká variabilita mezi radiosenzitivitou různých nádorových typů a zdravých tkání je příčinou rozdílného poměru mezi toleranční dávkou zdravých tkání a dávkou tumoricidní. Celková dávka radioterapie je limitována tolerancí zdravých tkání a závisí na velikosti a lokalizaci ozařovaného objemu, celkové dávce, frakcionačním režimu. Překročení toleranční dávky může mít za následek vznik závažných kvalitativních změn. V tabulce 3.8 uvádím toleranční dávky základních orgánových lokalit. Vztah mezi letální dávkou a tolerancí tkání na záření se nazývá terapeutický poměr. Nežádoucí účinky radioterapie na zdravé tkání jsou limitujícím faktorem terapeutické dávky záření.^(2,3)

Tab. 3.8⁽⁸⁾

Orgán	Poškození	TD 5/5 Gy	TD 50/5 Gy	Ozařovaný objem
kostní dřeň	aplazie	2,5/30	4,5/40	celý/parciální
pľíce	pneumonitida, fibróza	15/30	25/50	celý/parciální
mícha	nekróza	45	55	10 cm
srdce	perikarditida	45	55	50%
kůže	dermatitida	55	70	100 cm ²
jícen	ezofagitida, ulkus	60	75	75 cm ²

Kurativní radioterapie se snaží o úplnou eradikaci nádoru. Je spojena s rizikem akutních a chronických postradiačních změn. Akutní (časné) nežádoucí účinky se objeví v průběhu nebo do tří měsíců po skončení terapie a odezní po několika týdnech. Narozdíl od pozdních účinků jsou reparabilní. Pozdní se objevují několik let po léčbě a jsou bohužel ireverzibilní.

Paliativní radioterapie má za cíl ulevit pacientovi, zlepšit kvalitu jeho života.

Nežádoucí účinky, které se objevují nejčastěji u zhoubných nádorů plic jsou:

- Systémové účinky

postradiační syndrom - závisí na velikosti a lokalizaci ozařovaného objemu, celkové dávce a frakcionaci

Klinické projevy: únava, snížení chuti k jídlu

- Orgánové účinky

Kůže - postradiační reakce závisí na dávce, frakcionačním režimu, ozařovací technice a použitém zdroji záření. Při použití megavoltážní radioterapie není maximální dávka na povrchu kůže. Zvýšená reakce se může vyskytnout při konkomitanti chemoradioterapii.

Klinické příznaky: erytém, suchá deskvamace, svědění, vlhká deskvamace

Kožní adnexa – na rozdíl od chemoterapie jen v ozářené oblasti, obvykle začíná po třech týdnech od zahájení radioterapie, k růstu nových vlasů dochází do třech měsíců, dochází také ke snížení činnosti mazových a potních žláz

Mozek – ozařování se používá jako paliativní léčba metastatického postižení, klinicky se projevuje zvýšením nitrolebního tlaku vlivem nádoru i ozařování.

Klinické projevy: bolesti hlavy, únava, spavost, nevolnost, někdy středoušní zánět a poruchy sluchu.

Mícha – citlivost je vyšší než citlivost mozkové tkáně na ozařování, riziko se týká pozdních změn na ozařování a závisí na délce ozářeného úseku a frakcionaci

Klinické změny: vyskytují se pozdní změny, kdy se po ozáření krční nebo hrudní páteře objeví tzv. Lhermittův syndrom, to je brnění až elektrické šlehy v končetinách, vzniká na podkladě demyelinizace, nejzávažnější je postradiační myelopatie, která se objevuje v odstupu několika měsíců i let, dochází k nekróze bíle hmoty míšní.

Jícen – bývá postižen často zejména při použití konkomitantní chemoradioterapie.

Klinické projevy: deepitelizační změny se projevují symptomy esofagitidy. Při dysfagických obtížích v delším časovém odstupu po radiaci musíme kromě recidivy také zvažovat možnost vzniku postradiační stenózy, zejména byla - li radioterapie kombinovaná s chemoterapií. V případě klinické symptomatologie je nutná dilatace.

Plíce – akutní radiační pneumonitida se objevuje za jeden až tři měsíce po radiaci, většinou k ní nedojde, nepřesáhne-li dávka při klasické frakcionaci 20 Gy na obě plíce, nebo 40 Gy při ozáření jedné třetiny jedné plíce.

Klinické projevy: suchý dráždivý kašel, dušnost, bolest na hrudi, teploty.

Pozdní změny – plicní fibróza, která vykazuje charakteristický rentgenový obraz, odpovídá vstupním polím po radiaci, fibrotické změny se objevují za 6 - 24 měsíců.⁽³⁾

Srdce – akutní poškození je vzácné, riziko se zvětšuje při podání kardiotoxických cytostatik. Z pozdních změn je nejčastější perikarditida, vzniká až u 50 % léčených při ozáření celého srdce dávkou nad 40 Gy.⁽³⁾ Většinou vzniká s odstupem 6 měsíců i roků.

Klinické projevy: může být bezpříznakový, nebo se objeví dušnost a bolest , vyjímečně výpotek, nebo konstriktivní perikarditida.

Kostní dřev – projevy útlumu závisí na velikosti dávky a ozářeného objemu, riziko stoupá u velkoobjemového ozařování a při kombinaci s myelotoxickou chemoterapií. Při leukopenii a trombocytopenii je nutné přerušit léčbu. Anémie se objevuje později, často je jí předcházeno léčbou. Růstové faktory se při samotné radiaci nevyužívají.^(2,3,8)

2. Cíl práce a hypotéza

Cíl práce:

Ve své práci se zaměřím na toxicitu chemoradioterapie nemalobuněčného karcinomu plic u pacientů ve věku nad 60 let, léčených na Onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice a.s.. Vytvořila jsem dvě skupiny pacientů léčených na oddělení v Českých Budějovicích. Pro dostupnost dat a možnost nahlédnout do nejaktuálnějších léčebných postupů jsem zvolila soubory pacientů léčených v období let 2004 až 2008. V I. souboru budou pacienti starší 60 let a porovnáám je s II. souborem mladších pacientů. Srovnávat budu hematologickou i nehematologickou toxicitu, zastoupení mužů a žen, režimu ozařování a druhu chemoterapie, zastoupení kuřáků a procento lidí, kteří dokončili plánovanou léčbu.

Hypotéza:

Při kombinované chemoradioterapii se sčítají nežádoucí vedlejší účinky, které u pacientů starších 60 let neumožní celou plánovanou léčbu.

3. Metodika

Sběr dat: potřebná data jsem získala z kartotéky zesnulých pacientů na Onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice a.s. za období let 2004- 2008. Vybrala jsem pacienty převážně ze stádií II. až III. , u kterých je vhodná kombinace léčby chemoradioterapie. Jsou zde ale také zařazeni tři pacienti ze stádia IV. , kteří byli v dobrém zdravotním stavu a byla u nich možná tato léčba. Budu srovnávat jednotlivé parametry, jako je zastoupení histologických typů, stádií nemoci, mužů a žen, kuřáků a nekuřáků, použité energie záření, jednotlivých a celkových dávek záření, druhů chemoterapie a především zastoupení jednotlivých nežádoucích účinků souvisejících s léčbou a porovnáám průběh léčby a její dokončení u obou souborů pacientů.

4. Výsledky

Charakteristika I.souboru pacientů: zde je zastoupeno 9 pacientů starších 60 let, nejmladšímu pacientovi bylo 60 let, nejstaršímu 71 let, věkový průměr byl 65,8 let.

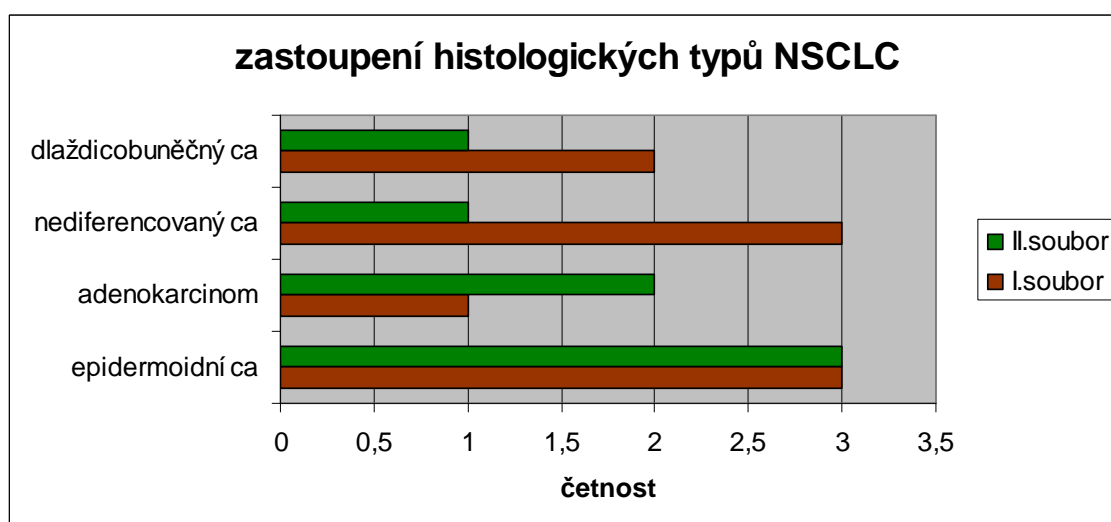
Charakteristika II.souboru pacientů: 7 pacientů ve věkové kategorii od 46 let do 57 let, věkový průměr je 51,4 let.

Porovnávala jsem data obou souborů o histologickém zastoupení NSCLC, stádiu nemoci, ve kterém se začali pacienti léčit, dokončení léčby, zastoupení mužů a žen, kuřáků a nekuřáků, výčet jednotlivých nežádoucích účinků, porovnání použité energie záření, jednotlivých i celkových dávek a druhů chemoterapie.

Své výsledky jsem shrnula do přehledných grafů. Vytvořila jsem celkem deset grafů, každý jsem věnovala jedné otázce a v jednom grafu jsem zanesla informace o obou souborech pacientů.

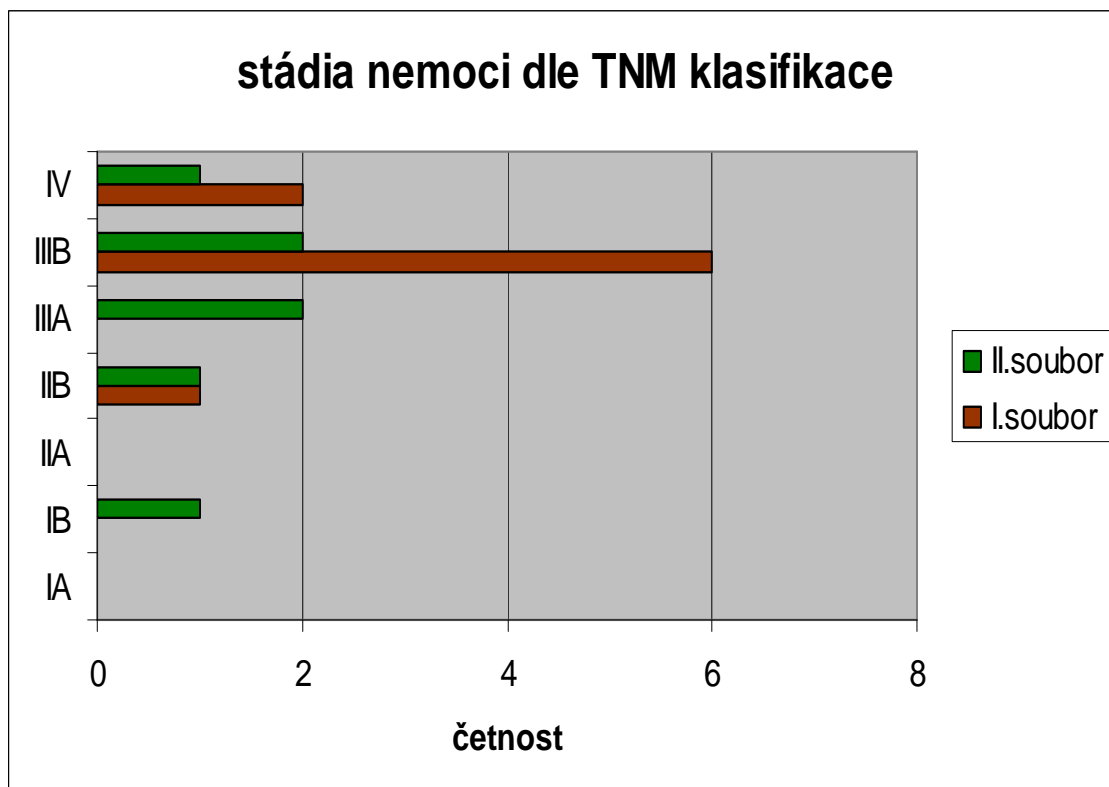
1. výsledek studie se týká histologického typu nemalobuněčného karcinomu plic.

Tab. 6.1. Histologický typ NSCLC



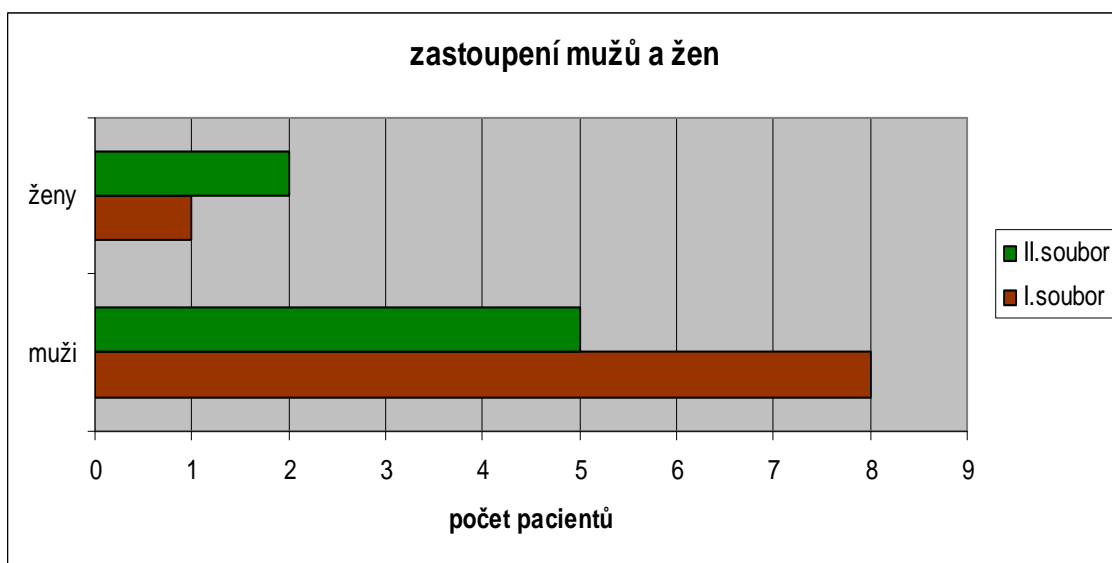
2. graf jsem zaměřila na stádium nemoci. Byli zde zařazeni pacienti zejména ze stádií IIB, IIIA a IIIB, pro které je kombinace léčby cytostatické s ozařováním nejvhodnější. Vzhledem k dobrému zdravotnímu stavu některých pacientů ve IV stádiu byli i tito zařazeni k léčbě chemoradioterapií.

Tab. 6.2. Stádium nemoci podle klasifikace TNM



3. graf zobrazuje zastoupení mužů a žen. Potvrzuje současný stav, kdy onemocnění převládá u mužů. V posledních letech však narůstá počet žen s karcinomem plic, tento stav se vysvětluje nárůstem kuřáček mezi ženami.

Tab. 6.3. Zastoupení mužů a žen s nádorem NSCLC



4. graf poukazuje na souvislost mezi kouřením a nemalobuněčným plicním nádorem. Většina pacientů jsou kuřáci, byl zde pouze jeden nekuřák v každém souboru, velká část pacientů jsou tzv. bývalí kuřáci, kteří mnoho let kouřili a přestali teprve v několika letech (1 - 8 let) před prvními projevy nemoci. V grafu jsem je zařadila do kategorie exkuřáků, abych je takto odlišila.

I. soubor: 77,8% kuřáci

11,1% bývalí kuřáci

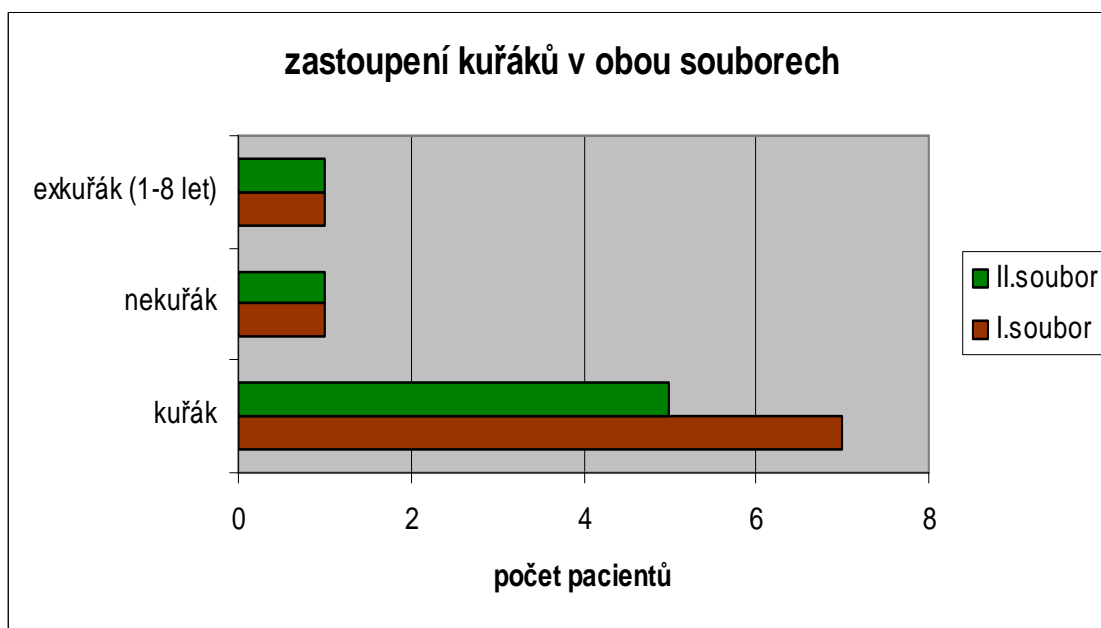
11,1% nekuřáci

II. soubor: 71,4% kuřáci

14,3% bývalí kuřáci

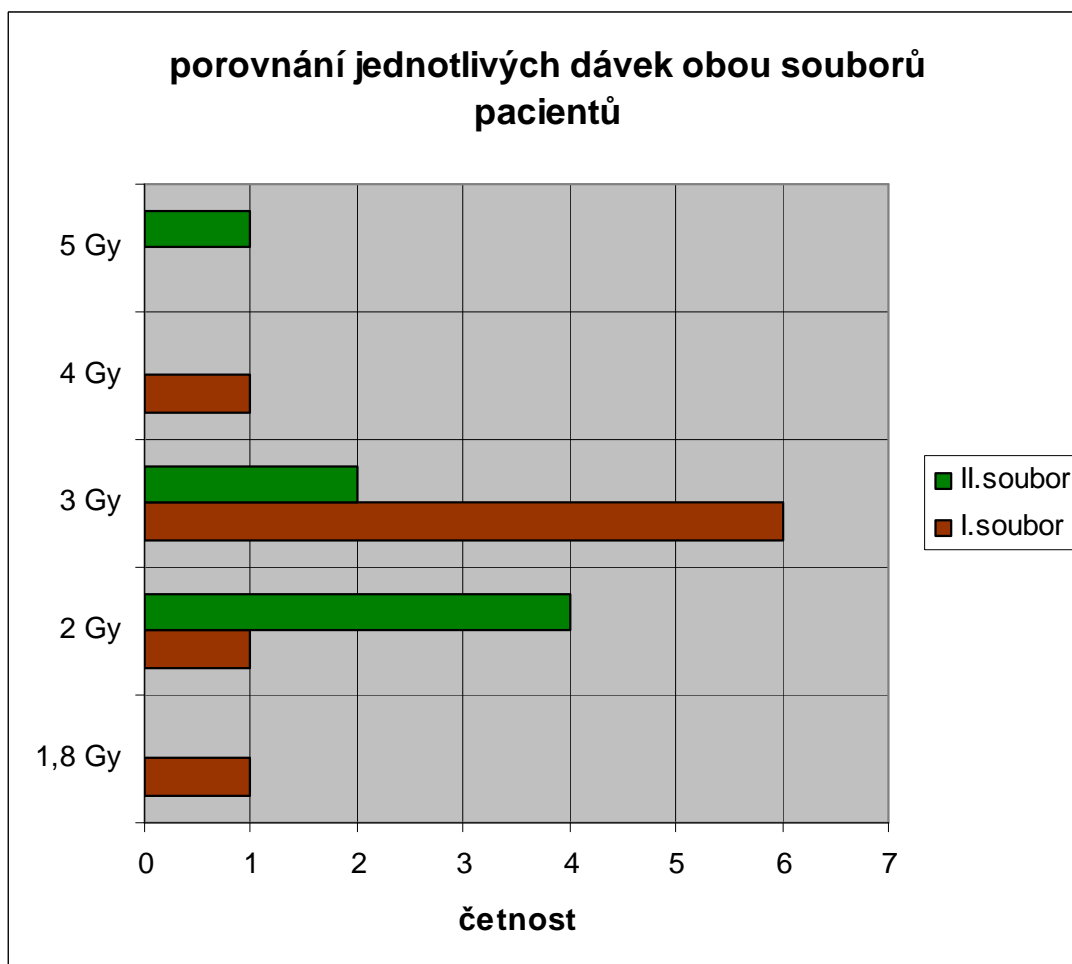
14,3 % nekuřáci

Tab. 6.4. Zastoupení kuřáků



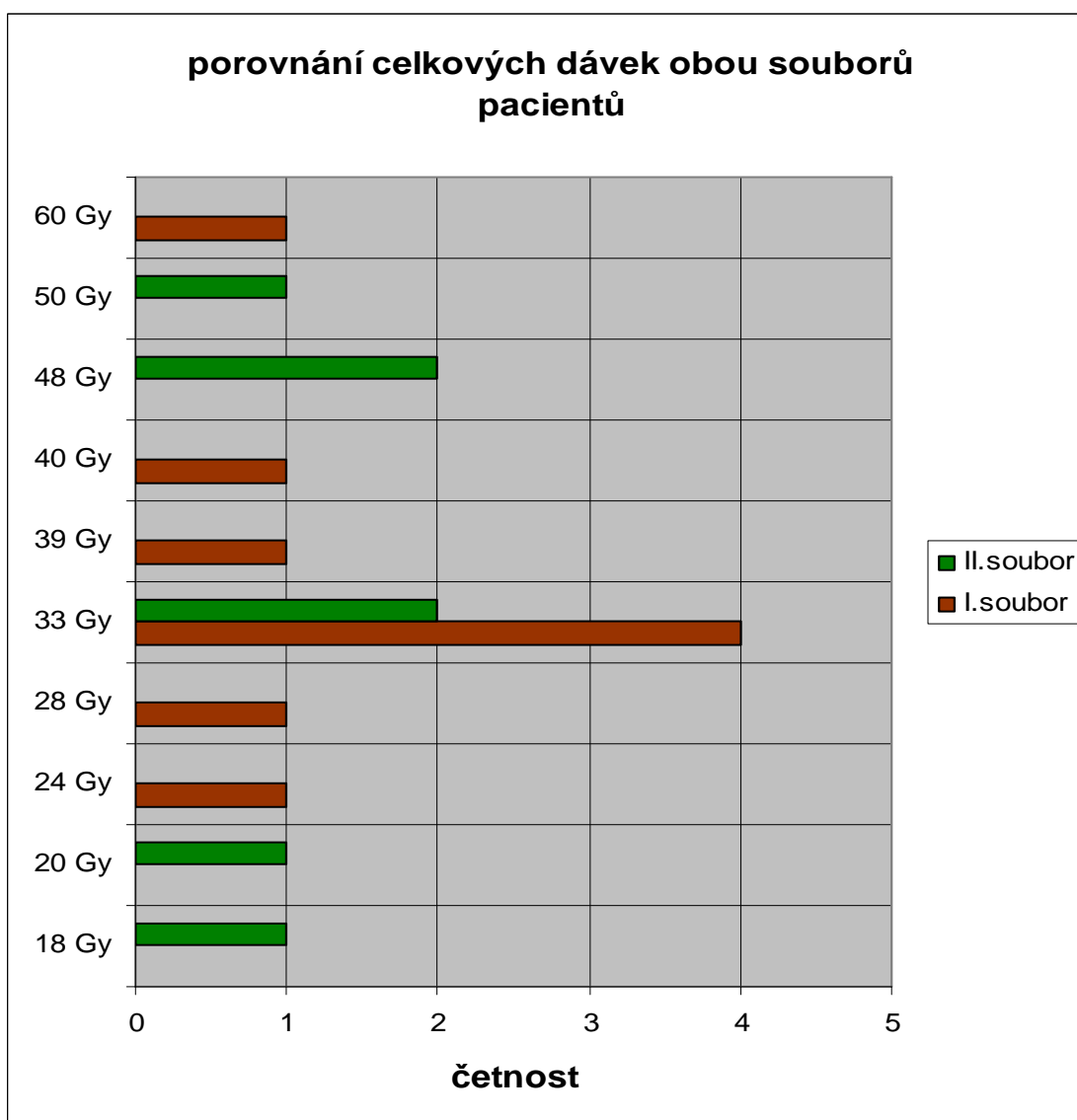
5. graf porovnává jednotlivou dávku zvolenou k ozáření pacienta. Pohybuje se v rozmezí od 1,8 Gy až po 5 Gy. Nejčastějším frakcionačním režimem je dávka 3 Gy v 11 frakcích u I.souboru a 2 Gy ve 24 frakcích u II.souboru pacientů.

Tab. 6.5. Porovnání jednotlivých dávek



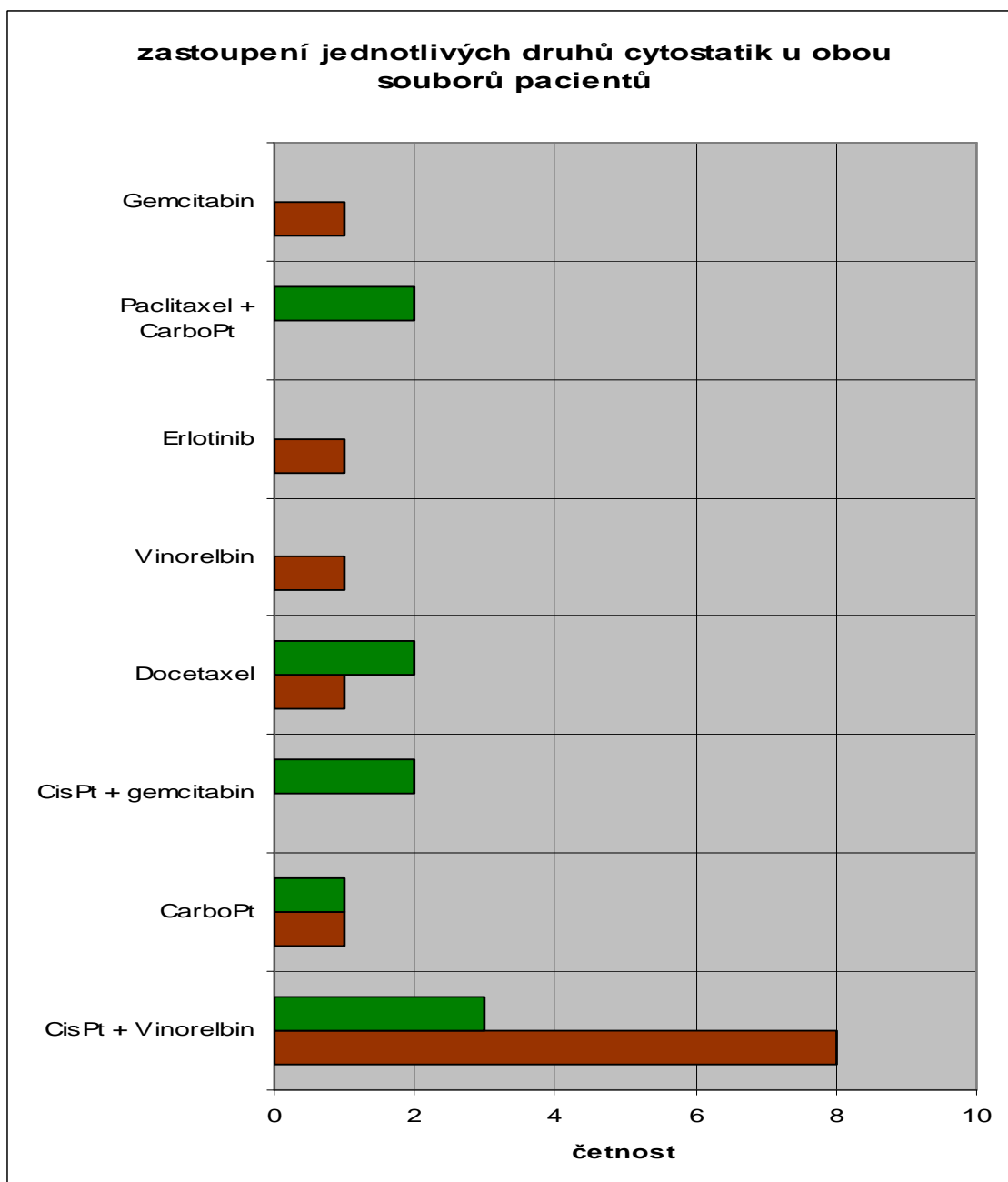
6. graf znázorňuje dosažení celkové dávky. Z minulého grafu vyplývá, že nejčastěji se dosáhlo dávky 33 Gy a 48 Gy. Nižší celková dávka byla dosažena v případech, kdy nebyla léčba dokončena z důvodů zhoršení stavu nebo úmrtí. Nižší dávka byla také zvolena v případech řešení zmírnění bolestí, útlakových syndromů, krvácení, nebo rozpad tumoru atelektázou. Vyšších celkových dávek se dosahuje při zvolení techniky boostu na tumor, tj. 50 - 60 Gy.

Tab. 6.6. Porovnání celkových dávek



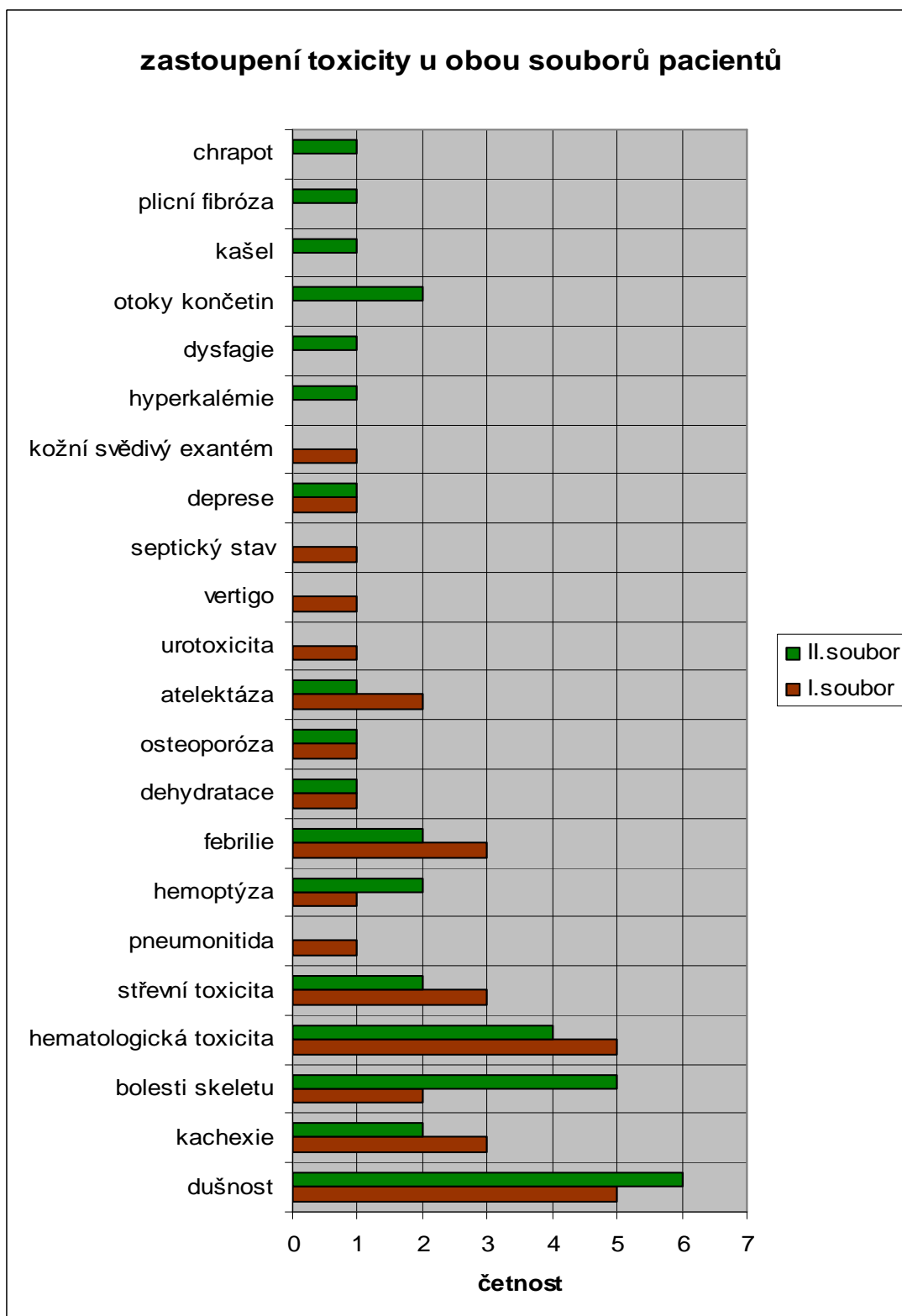
7. graf ukazuje na možnosti chemoterapie, zahrnuje používaná cytostatika k léčbě NSCLC. Využívá se cytostatik s nižší toxicitou, vzhledem ke stavu nemocných s nemalobuněčným karcinomem plic a použité kombinaci s radioterapií. Nežádoucí účinky se při použití chemo a radioterapie sumují a zhoršují stav nemocného a jeho léčbu. Nejčastěji používanou kombinací cytostatik je cisplatina a vinorelbin.

Tab. 6.7. Porovnání používaných cytostatik k léčbě NSCLC



8. graf zobrazuje jednotlivé nežádoucí účinky a jejich četnost výskytu, které jsem zaznamenala v obou souborech pacientů. U každého pacienta se projevila toxicita v průběhu onkologické léčby. Na míře projevů toxicity se podílel také stav nemoci pacientů. Do svého pozorování jsem zařadila pacienty léčené kombinací chemo i radioterapií, z čehož vyplývá, že to byli pacienti ve vážném zdravotním stavu. Obě skupiny mají podobný výskyt i četnost potíží, nejčastěji se objevuje dušnost, kachexie, bolest skeletu a z hematologické toxicity je to na prvním místě anemie, objevuje se také neutropenie, leukopenie i trombocytopenie. Celkem jsem zaznamenala 22 typů projevů nežádoucích účinků, mnohé z nich zhoršovaly stav nemocného, neumožňovaly dokončit léčbu nebo vyžadovaly přerušení plánované léčby, zejména chemoterapie. V mnoha případech se podílely na úmrtí pacienta.

Tab. 6.8. Porovnání toxicity



9. graf – Zaměřila jsem se podrobněji na porovnání a průběh onkologické léčby a jí provázenou toxicitu.

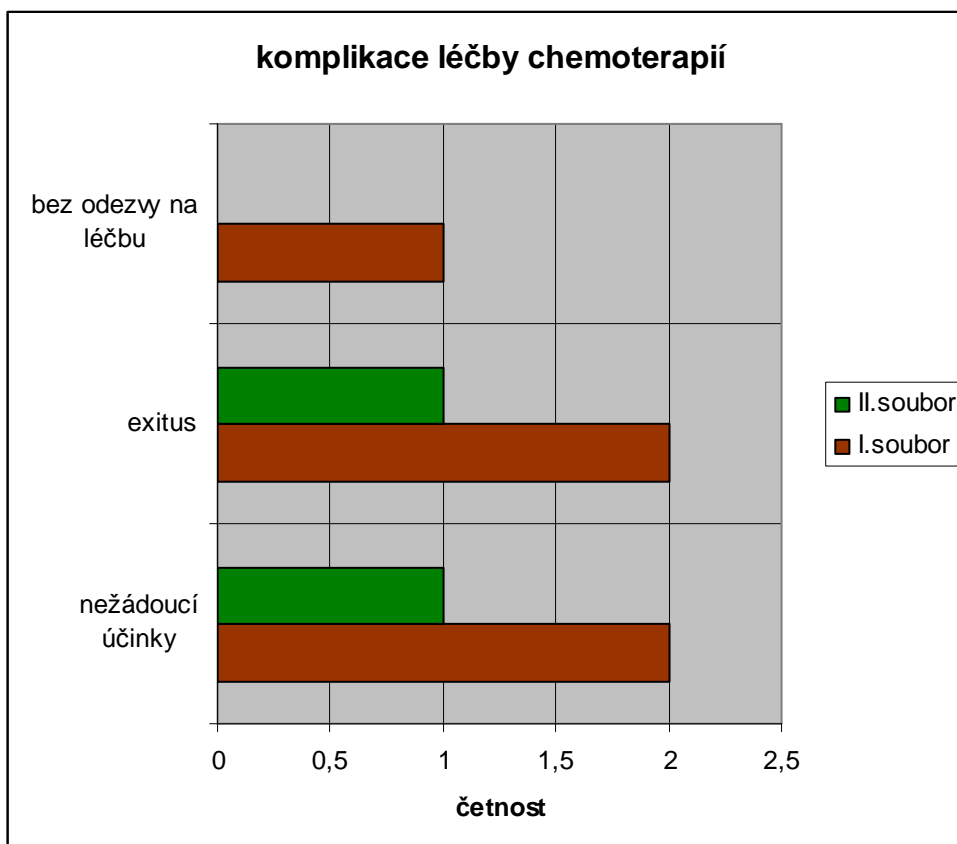
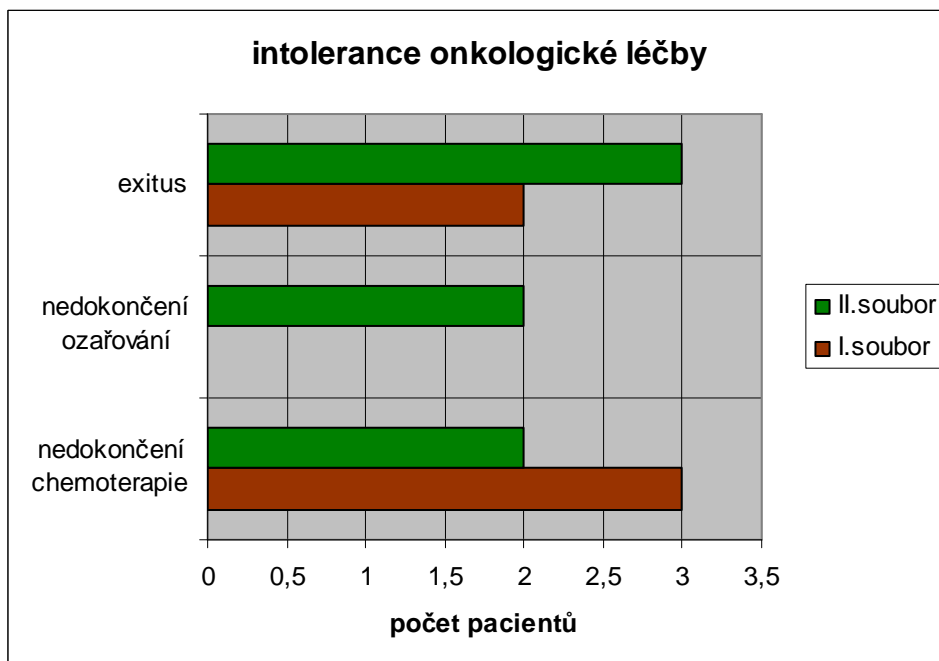
I. soubor pacientů starších 60 let:

- v průběhu onkologické léčby zemřeli 2 pacienti
- průměrná doba přežití od začátku onkologické léčby byla 14,3 měsíců, nejkratší doba byla 2 měsíce a nejdelší 38 měsíců
- někteří pacienti léčbu chemoradioterapií špatně snášeli, větší potíže měli pacienti po chemoterapii, v tomto souboru ji 2 pacienti nedokončili. Ve druhém grafu popisují průběh léčby chemoterapií. Ve dvou případech bylo nutné přerušit chemoterapii kvůli nežádoucím účinkům, následně došlo v obou případech k exitu. V jednom případě byla chemoterapie předčasně ukončena pro malou odezvu na léčbu a progresi nemoci.

II. soubor pacientů (mladší věková kategorie):

- v průběhu onkologické léčby zemřeli 3 pacienti.
- průměrná doba přežití od začátku onkologické léčby byla 10,7 měsíců, nejkratší doba byla 6 měsíců a nejdelší 21 měsíců.
- také zde 2 pacienti nedokončili chemoterapii a 2 radioterapii z důvodu zhoršení stavu. 1 pacient přerušil chemoterapii pro nežádoucí účinky a 1 zemřel. 2 pacienti zemřeli v průběhu ozařovací série.

Tab. 6.9. Dokončení onkologické léčby:



5. Diskuse

Ve své práci jsem zpracovávala dva soubory pacientů léčených v Nemocnici v Českých Budějovicích a.s. v letech 2004 až 2008 s nemalobuněčným karcinomem plic, u kterých byla aplikována kombinace léčby chemoradioterapie. Zaměřila jsem se na pacienty starší 60 let a porovnávala jsem je se souborem pacientů mladších, léčených ve stejné době na tomto oddělení. Srovnávala jsem výsledky jejich léčby a především míru toxicity, která celou léčbu provází. Data jsem zpracovávala z databáze zemřelých pacientů.

V obou souborech bylo zařazeno 9 a 7 pacientů. První soubor pacientů má věkový průměr 65,8 let, nejmladšímu pacientovi bylo 60 let a nejstarší mu 71 let. Ve II.souboru byl věkový průměr 51,4 let, nejmladšímu bylo 46 a nejstaršímu 58 let.

Podle literatury⁽³⁾ je nejčastějším histologickým typem NSCLC dlaždicobuněčný karcinom. Z mých výsledků vyplývá, že v I. souboru byl nejčastější výskyt epidermoidního a nediferencovaného karcinomu a v II.souboru to byl epidermoidní karcinom.

Stádium nemoci, ve kterém byli pacienti zařazeni k léčbě chemoradioterapií bylo od IIB, IIIA až po IIIB. Byla zde ale také výjimka, zařazeni byli tři pacienti ve stádiu IV, kteří byli v celkově dobrém zdravotním stavu a léčba touto kombinací u nich byla možná.

Zastoupení mužů a žen v těchto dvou souborech potvrzuje dnešní trend^(3,5), kdy narůstá počet žen s nemalobuněčným karcinomem plic. V I.souboru starších pacientů se vyskytovala pouze jedna žena, ve druhém souboru už byly ženy dvě. Zároveň tato data korelují se vztahem ke kouření, potvrzují, že 85% pacientů jsou kuřáci.⁽³⁾ V I. souboru je 7 kuřáků (77,8%), 1 bývalý kuřák (11,1%) a 1 nekuřák (11,1%). Ve II. souboru bylo 5 kuřáků (71,4%), 1 bývalý kuřák (14,3%) a 1 nekuřák (14,3%).

Nejčastější frakcionační režim použitý v I. souboru byl 11 x 3 Gy do celkové dávky 33 Gy ze dvou kontra polí o energii 18 MV. Ve II.souboru 24 x 2 Gy také ze dvou kontra polí. Ve druhém souboru pacientů se více využívalo větších jednotlivých dávek, zejména ve třech případech šlo o doplňující paliativní ozáření skeletu pro bolesti.

Chemoterapií většina pacientů začínala onkologickou léčbu, nejčastějšími látkami byla kombinace cisplatiny s vinorelbinem a původní léčebný záměr byl často 6 sérií.

Individuálně se pak léčba v průběhu měnila podle stavu nemocného, podle efektu léčby, zdravotního stavu pacienta a také kvůli nežádoucím účinkům, které léčbu cytostatiky provázely. Nejčastější toxicita byla hematologická – anemie a leukopenie, dušnost, bolesti skeletu a střevní toxicita. Zvolená cytostatika potvrzují, že právě cisplatina je vhodným cytostatikem, které vyvolává nižší myelotoxicitu a zároveň potencuje účinek radioterapie⁽⁷⁾.

V závěru své práce jsem se podrobněji zaměřila na průběh onkologické léčby u těchto jednotlivých případů a výskyt a míru toxicity, která léčbu provázela. Pacienti byli zachyceni k léčbě ve stádiích IIB až IIIB, proto se u nich volila léčba kombinací chemoterapie a radioterapie. Lékaři volí v těchto stádiích léčbu kombinací chemoradioterapie, kombinace této léčby má potenciační účinek a přináší lepší výsledky, než volba jen jedné léčebné modalit^(1,3). Zároveň s sebou ale také nese vyšší výskyt nežádoucích účinků. Proto lékaři zvažují individuálně každého pacienta, pro kterého je léčba vhodná.

Průměrná doba přežití byla v I. souboru 14,3 měsíců, nejkratší doba přežití od začátku léčby byla 2 měsíce a nejdelší 38 měsíců. Ve II. souboru byl medián přežití 10,7 měsíců, nejkratší doba přežití byla 6 měsíců a nejdelší 21 měsíců. Tato data s literaturou nemohu přesně srovnávat, protože jsem svá pozorování neprováděla za stejných podmínek. V literatuře dle Klenera⁽⁵⁾ se píše o pětiletém sledování přežití, kdy u stádia IIIA je uváděno 10 - 15% přežití a u stádia IIIB o pouze 5% přežívání.

V I. souboru zemřeli již při léčbě 2 pacienti, ve II. 3 pacienti. Také reakce na léčbu chemoterapií byli podobné, v I. skupině 3 a ve II. skupině 2 pacienti nedokončili chemoterapii z důvodu zhoršení stavu, nežádoucích účinků, nebo také pro nedostatečnou reakci na léčbu. Aktinoterapii předčasně ukončil 1 pacient ze II. souboru pro zhoršení stavu. Dalším možným řešením bylo zvolit paliativní ozáření, nebo v několika případech jen symptomatickou léčbu, vzhledem ke stavu pacienta a nárůstu míry toxicity.

6. Závěr

Ve své práci jsem sledovala toxicitu chemoradioterapie nemalobuněčného karcinomu plic u pacientů ve věku nad 60 let. Porovnávala jsem ji se skupinou pacientů mladšího věku, kteří byli v témže období léčeni na stejném oddělení. Výsledky se vzájemně podobají, v obou skupinách došlo během léčby k úmrtím, někteří léčbu dokončili a byl jim život prodloužen o pár měsíců a někteří zemřeli krátce po ukončení léčby. V několika případech byla léčba v průběhu měněna vzhledem k obtížím, které ji provázeli. Toxicita se objevovala zejména hematologická, ale i nehematologická. Hypotéza byla v této práci naplněna. Výsledky léčby jsou závislé hlavně na rozsahu onemocnění a celkovém stavu pacienta. V našem souboru věk nebyl rozhodujícím faktorem. Pro lepší výsledek je důležitý včasný záchyt onemocnění a prevence vzniku tohoto nádorového onemocnění, tzn. eliminace rizikových faktorů, jako je expozice škodlivým látkám, kouření a pobyt v prašném prostředí.

7. Seznam použité literatury

1. Feltl, D., Cesty ke zlepšení výsledků radioterapie u nemalobuněčného karcinomu plic. http://www.linkos.cz/kongresy/abstrakta_vypis.php?ID=1906 , 2007.
2. Klener, P., Vorlíček, J., Podpůrná léčba v onkologii. 1. vyd. Praha: Galén, 1998. 231 s. ISBN 80-902501-2-2.
3. Klener, Pavel. *Klinická onkologie*. Praha : Galén, 2002. 600 s. ISBN 80-7262-151-3.
4. Pálková I., Skříčková J., Kaplanová J., Tomíšková M., Babičková L. Bronchogenní karcinom – diagnostika a léčebné postupy ve stáří. http://www.linkos.cz/kongresy/abstrakta_vypis.php?ID=249 , 2004.
5. Pešek, M., Chudáček, Z. Diagnostické postupy u bronchogenního karcinomu. *Postgraduální medicína*, 2006, roč. 8, č.6, s. 674-681.
6. Šlampa, Pavel. *Česká onkologická společnost ČLS* [online]. 2007, poslední revize 1.2.2008 [cit.2008-02-01]. <http://linkos.cz/pacienti/lecba/radio-cyto.php>.
7. Zatloukal, P., Doležal, J., Roušalová, I., Kubík, A. Léčba karcinomu plic. *Postgraduální medicína*, 2006, roč.8, č.6, s. 682-687.
8. Zatloukal, P., Petruželka, L., Karcinom plic. 1. vyd. Praha: Grada, 2001. 400 s. ISBN 80-7169-819-9.
9. Zemanová, M., Petruželka, L., Zatloukal, P., Judas, L., Marel, M., Tomancová, V. Prognostické faktory ovlivňující přežití při chemoradioterapii inoperabilního nemalobuněčného karcinomu plic. http://www.linkos.cz/kongresy/abstrakta_vypis.php?ID=1909 , 2007.

8. Klíčová slova

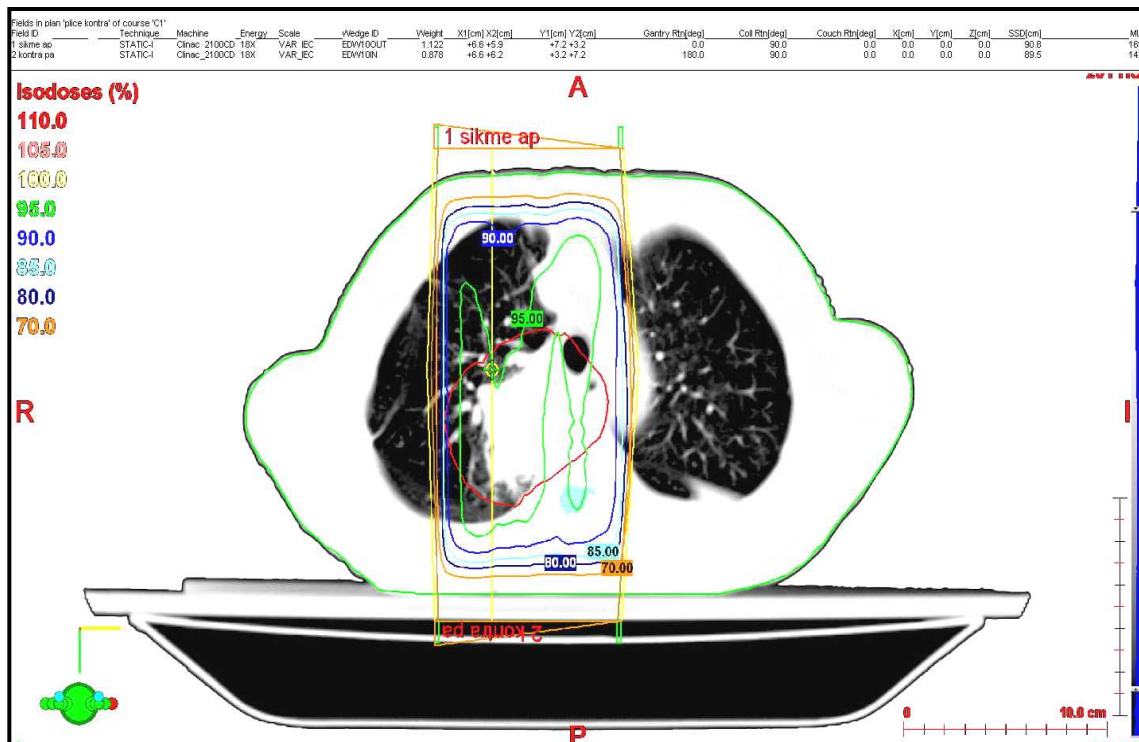
karcinom – nemalobuněčný – NSCLC - chemoradioterapie – konkomitantní - toxicita

9. Příloha

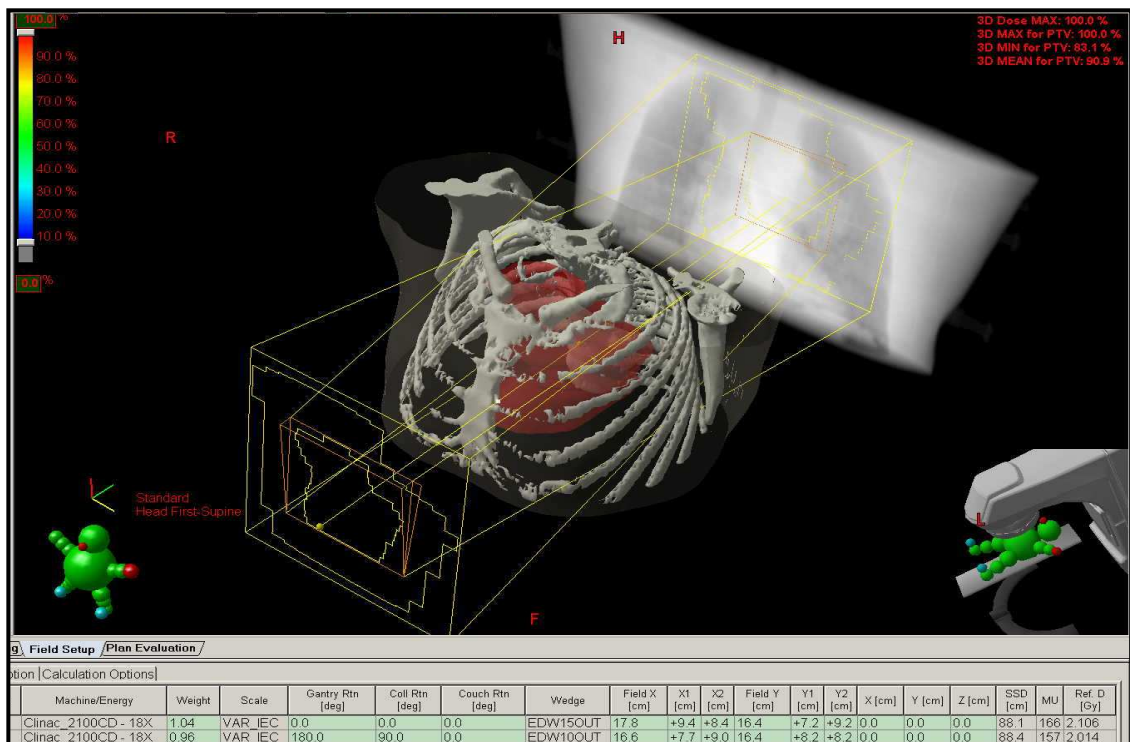
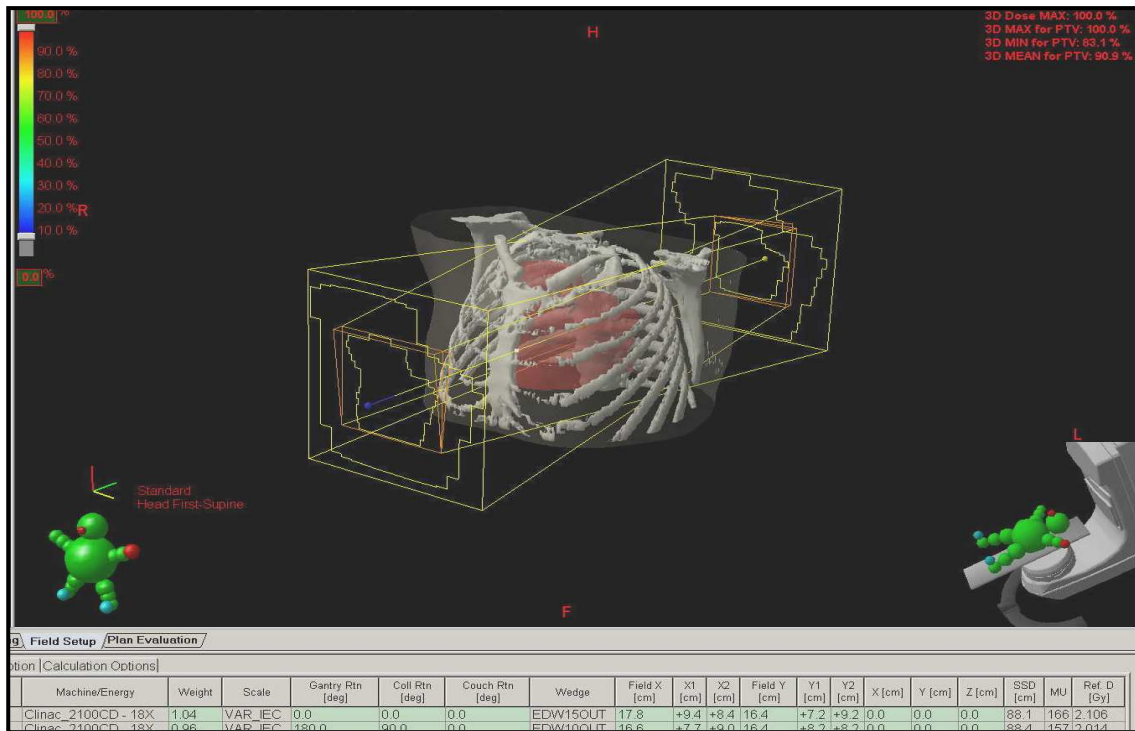
I.soubor pacientů ve věku nad 60 let								
iniciály	pohlaví	rok narození	věk	TNM	začátek léčby	úmrť	léčba	toxická
LJ	muž	1946	60	T2N2M1	1.4.2006	19.4.2007	4 série CisPt + Vinorelbin 11x3Gy	dušnost,atektáza, anemie
ŠF	muž	1944	61	T4N2M0	14.6.2005	4.1.2007	4 série CisPt + Vinorelbin 2 série Vinorelbin 1,8 Gy do 40 Gy	anemie,střevní toxicita
LP	muž	1945	61	T4N3M0	16.12.2006	1.1.2008	2 série CisPt+ Vinorelbin 11x3Gy na krční uzliny 11x3Gy	vertigo, septický stav, střevní toxicita, anémie, deprese
BR	muž	1943	62	T4N1M0	6.9.2005	25.12.2006	11x3Gy 3 série CisPt + Vinorelbin	kachexie, anemie,dušnost
MJ	muž	1941	63	T2N1M0	31.8.2004	23.10.2007	2 série CisPt+ Vinorelbin 25x2Gy 2 série CisPt+ Vinorelbin 4 série Docetaxel 1 série CarboPt 1 série Erlotinib	dušnost, febrilie,kachexie, hemoptýza
Ba	muž	1939	66	T4N3M0	19.8.2005	15.9.2006	3 série CisPt + Vinorelbin 13x 3Gy	kožní svědivý exantém,osteoporóza, dušnost, kachexie, bolest
ŽM	muž	1936	69	T4N0M0	18.8.2005	28.8.2006	3 série CisPt + Vinorelbin 8x 3Gy	anemie, bolest, kachexie
MP	muž	1934	71	T2N3M0	27.5.2005	21.12.2005	2 série CisPt+ Vinorelbin 11x3Gy 1 série Gemcitabin	pneumonie,bolest, dušnost, inf.močových cest, kachexie
PM	žena	1936	71	T2N1M1	1.11.2007	4.1.2008	1 série CarboPt 7x4Gy	anemie,hemoptýza, bolest,dušnost

II.soubor pacientů mladší věkové kategorie								
iniciály	pohlaví	rok narození	věk	TNM	začátek léčby	úmrť	léčba	toxická
VJ	žena	1960	46	T4N2M0	22.3.2006	9.12.2006	thorakotomie I.sin. 3 série Paclitaxel + CarboPt 11x3Gy na tu 1x8Gy na p.paži	bolest, dušnost, zvracení, otoky končetin
FJ	žena	1956	48	T2N3M0	3.4.2004	3.4.2005	3 série CisPt + Vinorelbin 23x2Gy na tu 1 série CisPt 23x2Gy ozář. Neurokrania	anémie, dehydratace, edém, dušnost, kachexie, deprese
JJ	muž	1956	49	T2N1M0	11.1.2005	13.8.2005	24x2Gy a boost do 54 Gy na tu 1 série CisPt + Vinorelbin	dušnost, hypoxemie, bolest
GM	muž	1952	52	T2N2M0	11.3.2004	29.10.2004	3 série CisPt + Gemcitabin 24x2Gy a boost na tu do 60Gy 4x5Gy na p.rameno	bolest, hyperkalcemie, uremie, hyperkalemie, febrilie
KB	muž	1952	54	T2N2M1	23.2.2006	14.8.2006	4 série Paclitaxel + Carbopt 4x5Gy na tu	bolesti skeletu, dušnost, dysfonie, nauzea
LJ	muž	1950	54	T3N2M0	XII/2004	27.9.2006	6 sérií CisPt + Gemcitabin 2 série Docetaxel 11x3Gy na tu	febrilie, atelektáza, kašel, hemoptýza, dušnost, fibróza plicní
ČJ	muž	1947	57	T2N0M0	14.12.2004	1.2.2006	6 sérií CisPt + Vinorelbin 2 série Taxotere 9x 2Gy na tu	dysfagie, bolest skeletu, hepoptýza, dušnost

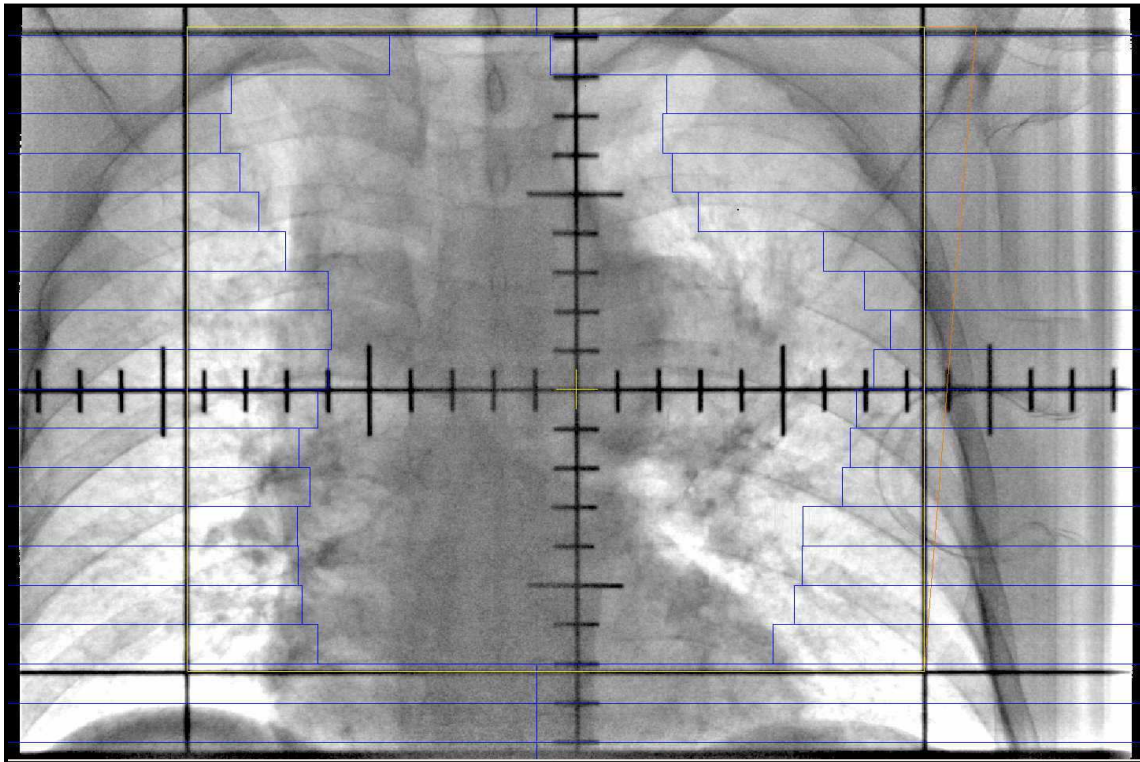
Plánování ozařování plic:



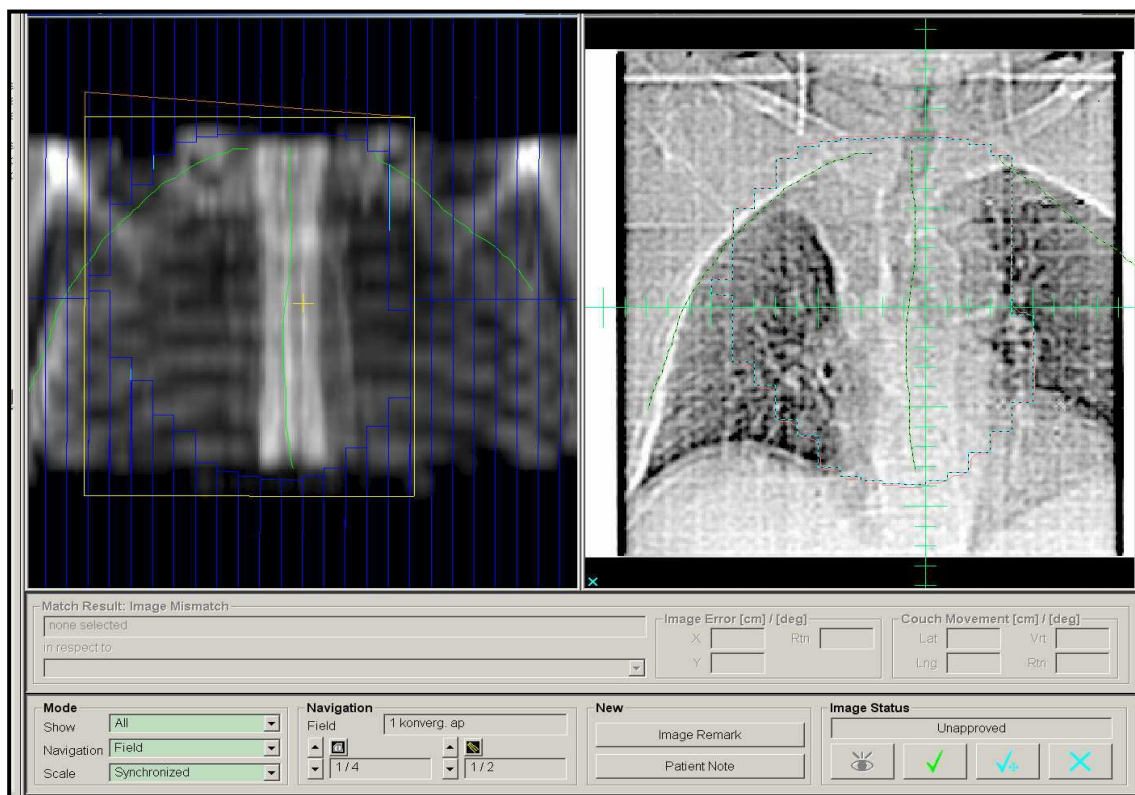
Plánování ozařování plic:



Snímek plic na simulátoru:



Snímek plic na urychlovači a na simulátoru:



Eclipse

External Beam Planning 7.3.10

Nemocnice, Ceske Budejovi

TREATMENT PLAN REPORT

Patient

Name: _____
 Birthdate: _____
 Primary Oncologist: _____
 Report Comment: _____

IDs: _____
 Sex: Unknown

Plan

Plan ID: plice kontra
 Plan Name: plice kontra s w
 Course ID: C1
 Course Intent: Unknown
 Image ID: hrudnik,26.3.08
 Image Name: hrudnik,26.3.08
 Treatment Orientation: Head First-Supine
 Image Origin: User origin DICOM offset = (-3.27cm, 0.12cm, 0.00cm)

Dose Prescription

Target Volume: PTV
 Primary Reference Point: PTV plice (90.0%)
 Prescribed Dose Percentage: 90.0 %
 Plan Normalization Value: 103.8 %
 Fractionation: plice kontra s w
 Prescribed Dose: 33.000 Gy (3.000 Gy / fraction)
 Dose at primary reference point: 33.000 Gy (3.000 Gy / fraction)
 Number of Fractions: 11

Fields

Machine ID	1 silkme ap	2 kontra pa
Energy	Clinac_2100CD	Clinac_2100CD
Field Size	18X	18X
Gantry Angle	12.5 cm x 10.4 cm	12.8 cm x 10.4 cm
Collimator Rtn	0.0 deg	180.0 deg
Couch Rtn	0.0 deg	90.0 deg
Scale	Varian IEC	Varian IEC
Wedge	EDW100UT	EDW10IN
Isocenter X	0.0 cm	0.0 cm
Isocenter Y	0.0 cm	0.0 cm
Isocenter Z	0.0 cm	0.0 cm
SSD	90.8 cm	89.5 cm
Weight	1.122	0.878
MU	169 MU	142 MU

Patient: C1
 Course: plice kontra

Printed

Page: 1

Ozařovací plán 2. část:

Eclipse
External Beam Planning 7.3.10

Nemocnice, Ceske Budejovi

Calculation Errors And Warnings:
 Some of the HU values in the image fall outside the range of the CT calibration curve. (Warning: 1 skine ap)
 Some of the HU values in the image fall outside the range of the CT calibration curve. (Warning: 2 kontra pa)

Reference Points

Fractionation ID	Point ID	3D-coordinates			Fraction Dose	Total Dose	Volume ID
		X	Y	Z			
plice kontra s w	1 PTV plice	-	-	-	3.000 Gy	33.000 Gy	PTV
	2 Plice max.	-	-	-	3.300 Gy	36.300 Gy	PTV
	3 mcha	-	-	-	3.200 Gy	35.200 Gy	Spinal Cord

Approval

Plan Created: Wednesday, March 26, 2008 11:52:50 by martin
 Plan Approval: Thursday, March 27, 2008 08:09:56 by pavel
 Treatment Approval: Thursday, March 27, 2008 08:13:05 by pavel

Patient: C1
 Course: plice kontra
 Plan:

Printed
 Page: 2