

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Zdravotně sociální fakulta

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Výskyt sekundárních nádorů po ozáření pro karcinom děložního těla

Studijní obor: radiologický asistent

Autor bakalářské práce: Lenka Tesařová

Vedoucí bakalářské práce: MUDr.Hana Šiffnerová, PhD.

Brno, květen 2010

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci zpracovala samostatně a že jsem veškerou použitou literaturu řádně ocitovala a uvedla v seznamu.

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

Datum:

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému vedoucímu práce MUDr. Haně Šiffnerové, za cenné rady, trpělivost, odborný dohled a pomoc při zpracování bakalářské práce.

ANNOTATION:

Malignant tumours of the corpus uteri are among the most frequently occurring gynaecological conditions. Endometrial carcinoma represents 96–98% of all malignities in corpus uteri tumours. Occurrence of this condition in the Czech Republic: in 2007, 1726 new cases were diagnosed, which represents approximately 32.7 cases per 100 thousand women. Almost 75% of the patients are diagnosed in the first stage of the disease. The age median of the patients with a diagnosed tumour of the corpus uteri is 61 years.

Secondary tumours occur from mutations several years after radiation exposure. They result from the previously administered chemotherapy or radiotherapy leading to the damage to the genetic information in the cells. The mutation affects the cells that relate to the formation of secondary malignities.

The aim of my bachelor's thesis is to find out about the occurrence of the secondary tumour with cancer of the corpus uteri among those who received radiotherapy at the Department of Oncology at Hospital České Budějovice between years 1978-98. In my thesis I evaluated the number of secondary tumours, time of their occurrence, relative risks, and whether they are located within or outside the irradiated field.

The thesis is divided in two main parts: a theoretical part where I deal with the tumour itself, radiotherapy, and radiobiology; and a practical part that presents concrete statistics issuing from the aim of my work.

I found out that secondary tumours occur more frequently outside the irradiated area. The results suggest that secondary tumours may occur from the effects of the ionising radiation on the organism. This probably relates to the fact that there are lethal changes within the area exposed to radiation whereas in areas receiving low doses of radiation the cells are damaged, which may, after many years, lead to the occurrence of secondary tumours.

I chose this topic also to emphasise the fact that besides the curing of the primary tumour one also needs to pay attention to dispensing a routine that may aid the early detection of further tumours.

OBSAH

Úvod.....	9
1. Současný stav dané problematiky.....	10
1.2. Zhoubné nádory endometria.....	11
1.2.1. Etiologie.....	11
1.2.2. Histopatologie.....	12
1.3. TNM klasifikace děložního těla.....	12
1.3.1. TNM klinická klasifikace.....	13
1.3.2. pTNM patologická klasifikace.....	15
1.4. Poiradiační změny.....	16
1.4.1. Celkové nežádoucí účinky.....	16
1.4.2. Místní nežádoucí účinky.....	17
1.4.3. Hodnocení nežádoucích reakcí.....	18
1.4.4. Faktory ovlivňující nežádoucí účinky.....	18
1.4.5. Projev akutních postiradiačních změn.....	18
1.4.6. Projev pozdních postiradiačních změn.....	20
1.5. Biologické účinky záření na zdravou tkáň a na tumor.....	21
1.5.1. Účinek na buň. úrovni, tepat. mechanismy, modely účinku..	21
1.5.2. Odpověď zdravé tkáně na záření.....	23
1.5.3. Frakcionace.....	24
1.6. Fyzikální vlastnosti ionizujícího záření.....	24
1.6.1. Druh záření.....	24
1.6.2. Dávka záření.....	25
1.7. Léčba.....	27
1.7.1. Radioterapeutická léčba.....	28
1.7.2. Plánovací cílové objemy u zevní radioterapie ca děl. těla...	28
1.7.3. Kurativní radioterapie.....	29
1.7.4. Paliativní radioterapie.....	30
1.7.5. Brachyterapie.....	30

1.7.6. Sledování pacienta po léčbě zářením.....	31
2. Cíl.....	32
3. Metodika.....	33
4. Výsledky.....	34
4.1. Přehled sekundárních nádorů.....	35
4.2. Výskyt sekundárních nádorů.....	37
4.3. Doba vzniku sekundárních nádorů.....	38
4.3.1. Medián vzniku.....	39
4.4. Nejčastější místa výskytu sekundárních nádorů.....	41
4.5. Doba vzniku jednotlivých míst výskytu ca.....	43
4.6. Relativní riziko vzniku sekundárních nádorů.....	46
5. Diskuze.....	47
6. Závěr.....	49
7. Seznam použité literatury.....	50
8. Seznam cizích slov a zkratk.....	52
9. Přílohy.....	53

ÚVOD

Karcinom děložního těla patří mezi nádorové onemocnění žen, jehož incidence rapidně stoupá. Hovoříme o nádorech ženských reprodukčních orgánů, které tvoří přes 40 % všech gynekologicky zhoubných malignit. Věkový medián pacientek s diagnostikovaným onemocněním je kolem 61. roku. V ČR bylo zaznamenáno v roce 2007 celkem 1726 nových případů, z toho 309 žen na toto onemocnění umírá.

Ve své práci bych se chtěla zaměřit především na vznik sekundárních nádorů po ozařování pacientek s karcinomem děložního těla. Zejména pak na to, zda je výskyt sekundárních nádorů vyšší v místě ozařovaného pole, či mimo tuto oblast. Hodnocení sekundárních malignit vychází z databáze onkologického oddělení Nemocnice České Budějovice z let 1978-1998.

Moje bakalářská práce je rozdělena do dvou hlavních částí: část teoretická, v níž se zabývám samotným nádorem, radioterapií a radiobiologií a část praktická, jež představuje konkrétní statistiky vycházející z cíle mé práce.

Zmiňované téma jsem si vybrala mimo jiné také proto, že mne jako ženu tato problematika zajímá a je nutné si uvědomit existující riziko vzniku sekundárních nádorů i přes vyléčení primárního nádoru a důležitost dispenzarizace.

1. SOUČASNÝ STAV DANÉ PROBLEMATIKY

Onkologická onemocnění jsou závažným celosvětovým problémem. Třetina obyvatel České republiky onemocní během svého života zhoubným nádorem a příčinou více než pětiny všech úmrtí u nás jsou onkologické choroby. V současnosti se vyléčí asi 50 – 60% pacientů. Do základních léčebných metod patří chirurgie, radioterapie, cytotoxická terapie, hormonoterapie a v neposlední řadě biologická léčba.

Zhoubné nádory děložního těla patří mezi nejčastější gynekologická onemocnění. Zvyšující se frekvence tohoto onemocnění je velmi alarmující. Nejvyšší podíl na ní má vzrůstající věk populace, stále se zvyšující příjem estrogenů a měnící se biologický charakter onemocnění. Nádory děložního těla jsou celosvětově nejčastějšími nádory ženských reprodukčních orgánů, tvoří přes 40 % všech gynekologických zhoubných nádorů.

V České republice v roce 2007 bylo diagnostikováno 1726 nových případů, což činí 32,7 nemocných na 100 tisíc žen. V roce 2003 to již bylo 1691 (32,3/100 000 žen). Incidence karcinomu děložního těla se zvyšuje s věkem. Věkový medián pacientek s tímto diagnostikovaným nádorem je 61 let. Prakticky se nevyskytuje u žen pod 20 let a je velmi řídký u žen do 40 let (podílí se asi 5%). Celkem 20 – 25% žen je postiženo před menopauzou.

Česká republika zaznamená ročně 309 úmrtí na tuto diagnózu, což činí 5,9 na 100 000 žen.

Téměř 75% pacientek je diagnostikováno v I. klinickém stadiu onemocnění, které má velmi dobrou prognózu. Nebezpečí karcinomu endometria však spočívá v dosažení pokročilejšího stadia i bez klinických příznaků. V současné době nemáme k dispozici metodu splňující požadavky na efektivní screening. Pravidelné ultrazvukové prohlídky stejně jako odběr (minibiopsie) jsou organizačně a ekonomicky nerealizovatelné. Běžné gynekologické prohlídky u asymptomatologických žen nejsou přínosem. {457, 466, 918, 7}

1.2. ZHOUBNÉ NÁDORY ENDOMETRIA

1.2.1. Etiologie

Rizikové faktory způsobující nádory endometria existují ve dvou typech. I. typ je hormonálně dependentní, vznikající na podkladě hyperplastického endometria. Tvoří asi 80% karcinomů děložního těla. II. typ je faktor s nejasnou etiopatogenezí, vyskytující se převážně u starších žen, kde chybí typické rizikové faktory typu I. Často jde o serózně papilární typ.

Do I. typu rizikového faktoru patří:

- věk – v 10 – 25% jsou postiženy ženy v premenopauze, pouze 5% onemocnění postihuje ženy mladší 40 let,
- obezita – obzvláště obezita horní části těla, kdy v tukové části vzniká estrogen a jeho vyšší hladina způsobuje riziko vzniku karcinomu endometria,
- diabetes mellitus I. typu,
- hypertenzní nemoc – zejména v kombinaci s obezitou,
- časná menarche – začínající před 12. rokem,
- pozdní menopauza – u žen nad 52 let,
- hyperplazie endometria – progreduje do karcinomu ve 29 - 40% případů,
- sterilita,
- estrogenní substituční léčba – riziko se zvyšuje po pětiletém a delším užívání estrogenů,
- aplikace tamoxifenu – (např. u adjuvantní terapie ca prsu),
- radioterapie pánve,
- počet těhotenství u ženy – u nerodivší ženy je riziko vyšší,
- zvýšená fyzická aktivita,
- strava bohatá na vlákninu, ovoce, zeleninu – snižuje riziko vyššího výskytu onemocnění,
- kouření cigaret – snižuje riziko vzniku karcinomu děložního těla o 30%, ale je výrazným rizikovým faktorem jiných nádorových onemocnění (plicní karcinom),

- zavedené nitroděložní tělísko – snižují karcinom endometria,
- hormonální kontracepce – snižuje riziko výskytu karcinomu děložního těla po alespoň pětiletém užívání. {465, 466}

1.2.2. Histopatologie

Nádory těla děložního můžeme rozdělit podle tkáně na nádory epitelové, mezenchymální, smíšené epitelové a mezenchymální, lymfoidní a hematopoetické. Mezi nejčastější maligní nádory děložního těla patří ca endometria, méně se vyskytují maligní nádory mezenchymální (leiomyosarkom). Mezi smíšené epitelové a mezenchymální patří maligní smíšený mulleriánský nádor. Vzácně se vyskytují heterologní sarkomy (liposarkom, chondrosarkom, osteosarkom), neuroektodermové nádory, terminální, lymfoidní či hematopoetické. Sekundární nádory nejčastěji prorůstají z karcinomu těla děložního a z nádorů pánve jako např. rektum, močový měchýř. {919, 394}

1.3. TNM KLASIFIKACE DĚLOŽNÍHO TĚLA

Klasifikace platí pro karcinomy, kdy je diagnóza stanovena po vyšetření vzorků frakcionovanou kyretáží a musí být histologicky ověřena.

Vyšetření potřebná ke stanovení T, N, M:

T – Klinické vyšetření, zobrazovací vyšetření (urografie, cystoskopie)

N – Klinické vyšetření, zobrazovací vyšetření (urografie)

M – Klinické vyšetření, zobrazovací vyšetřovací metody

Anatomické oblasti

Tělo děložní (C54.3)

Krček děložní (C54.0)

Regionální mízní uzliny

Mezi regionální mízní uzliny patří: pánevní uzliny (hypogastrické obturatorní a vnitřní ilické, společné a zevní ilické, parametriální a sakrální) a paraaortální uzliny.

1.3.1. TNM klinická klasifikace

T- primární nádor

TNM kategorie	FIGO stadia	
• TX		Primární nádor nelze posoudit
• T0		Žádné známky primárního nádoru
• Tis	0	Karcinom in situ
• T1	I	Nádor ohraničený na tělo dělohy
T1a	IA	Tumor omezený na endometrium
T1b	IB	Invaze tumoru < 1/2 myometria
T1c	IC	Invaze tumoru do > 1/2 myometria
• T2	II	Nádor infiltruje čípek, ale nešíří se mimo dělohu
T2a	IIA	Jsou infiltrovány pouze endocervikální žlázy
T2b	IIB	Invaze do cervikálního stromatu
• T3	III	Lokální a/nebo regionální šíření uvedená pod. T3a, b, N1 a FIGO IIIA, B a C
T3a/nebo N1	IIIA	Tumor infiltruje serózu a/nebo adnexa (přímým šířením či metastázami) a/nebo nádorové buňky v ascitu nebo v peritoneálním výplachu
T3b	IIIB	Šíření do vaginy (přímé šíření nebo metastázy)
• N1	IIIC	Metastázy do pelvických a/nebo paraaortálních

		lymfatických uzlin
• T4	IVA	Tumor infiltruje sliznici močového měchýře a/nebo sliznici střeva
T4b	IVB	Přítomnost bulózního edému nestačí ke klasifikaci T4
• M1		Vzdálené metastázy (mimo metastáz do vaginy, pánevní serózy a adnex), včetně metastáz do intraabdominálních uzlin s výjimkou uzlin paraaortálních a/nebo inquitálních

Poznámka: FIGO stadia jsou rozdělena dle histologického stupně (gradingu)

G1 dobře diferencovaný,

G2 středně diferencovaný,

G3/4 málo diferencovaný, nediferencovaný

N – regionální mízní uzliny

NX regionální uzliny nelze posoudit

N0 bez metastáz v uzlinách

N1 metastázy v uzlinách

M – metastázy vzdálené

MX vzdálené metastázy nelze hodnotit

M0 nejsou vzdálené metastázy

M1 vzdálené metastázy

1.3.2. pTNM patologická klasifikace

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1a	N0	M0
Stadium IB	T1b	N0	M0
Stadium IC	T1c	N0	M0
Stadium IIA	T2a	N0	M0
Stadium IIB	T2b	N0	M0
Stadium IIIA	T3a	N0	M0
Stadium IIIB	T3b	N0	M0
Stadium IIIC	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3a	N1	M0
	T3b	N1	M0
Stadium IVA	T4	Každé N	M0
Stadium IVB	Každé T	Každé N	M1

SOUHRN

TNM	DĚLOŽNÍ TĚLO	FIGO
• Tis	Carcinoma in situ	0
• T1	Ohraničený na dělohu	I
T1a	Invaze < ½ myometria	IA
T1b	Invaze > ½ myometria	IB

• T2	Šíření na čípek	II
T2a	Endocervikální povrchově	IIA
T2b	Do stromatu cervixu	IIB
T3a/nebo N1	Šíření mimo dělohu (v malé pánvi)	III
T3a	Infiltrace adnex a/nebo nádorové buňky v ascitu	IIIA
T3b	Do vaginy	IIIB
• N1	Metastázy v reg. uzlinách	IIIC
• T4	Šíření do měchýře, střeva	IVA
• M1	Vzdálené metastázy	IVB

{ 132, 133, 134, 135 }

1.4. POIRADIAČNÍ ZMĚNY

Rozeznáváme celkové a místní vedlejší účinky ozáření, dále dle doby vzniku účinky časné, pozdní a velmi pozdní.

1.4.1. Celkové nežádoucí účinky

Celkové nežádoucí účinky se vyskytují u ozáření větších objemů tkáně, což platí zejména, jsou-li kromě ozařování pánve ozařovány i břišní uzliny. Objevují se příznaky připomínající chřipku - slabost, malátnost, bolesti hlavy, únava. Někdy se vyskytuje nevolnost a zvracení, které lze omezit pomocí lehké a pestré stravy. Vhodný je kvalitní spánek, krátké procházky dle stavu pacientky, omezení fyzické námahy.

1.4.2. Místní nežádoucí účinky

- Časné reakce

Začínají vznikat v průběhu ozařování a mohou přetrvávat až tři měsíce po ukončení léčby. Nejvýrazněji se projevují v místech, kde jsou rychle se dělící buňky, jako např. kůže, sliznice, stěvní epitel či hemopoetická tkáň.

- Pozdní reakce

Vznikají v průběhu měsíců až roků po ozáření. Místem jejich vzniku jsou zejména tkáně s pomalým růstem buněk (plíce, mozek, ledviny, srdce, kosti, svaly), kde dochází k poškození drobných cévek a pojivové tkáně. Změny se projevují např. formou atrofie, nekrózy, fibrózy a bývají většinou trvalé.

- Velmi pozdní změny – sekundární nádory

Projevují se na základě genetických změn až několik let po ozáření. Jsou důsledkem dříve podané chemoterapie nebo radioterapie vedoucí k poškození genetické informace buněk.

Jak akutní tak pozdní změny mají svoji prahovou dávku, s jejím růstem se zvyšují změny neboli jde o deterministický účinek záření. Proto jsou stanoveny tzv. toleranční dávky zdravých orgánů. Tyto dávky stanovují riziko vzniku chronických změn po ozáření. Minimální toleranční dávka (TD 5/5), je dávka záření, která nezpůsobí více než 5% závažných komplikací během pěti let po léčbě. Maximální toleranční dávka (TD 50/5) je dávka, která způsobí u 50% ozařovaných pacientů chronické změny v průběhu pěti let po léčbě. Tyto toleranční dávky jsou u každého orgánu odlišné, mohou být ovlivněny i velikostí ozařovaného pole, frakcionací či věkem.

1.4.3. Hodnocení nežádoucích reakcí

Účinky léčby lze hodnotit pomocí skórovacího systému, který hodnotí chronické a akutní změny. Poškození hodnotíme stupnicí 0. – 5. stupňů.

1.4.4. Faktory ovlivňující nežádoucí účinky

Mezi faktory ovlivňující nežádoucí účinky patří druh, energie a technika ozařování, velikost a počet frakcí. Jako další faktor můžeme počítat objem ozářené zdravé tkáně, proto pro zmenšení místa ozařování využíváme vykrývání. Příkladem může být ozáření plic malého objemu vysokou dávkou, který má menší negativní důsledky než ozáření velkého objemu dávkou nízkou. Při plánování léčby se sledují toleranční dávky a jsou stanoveny parametry dávky ke vztahu k objemu. Věk, stav pacienta a jeho individuální citlivost hrají také velmi důležitou roli při ovlivňování nežádoucího účinku. Vyšší toxicitu můžeme předpokládat u pacientů s přidruženými chorobami.

1.4.5. Projev akutních postiradiačních změn

- Akutní změny na kůži - radiodermatitis

Vznik kožní reakce se objevuje po kurativní a konkomitantní chemoradioterapii. Radiodermatitis se projevuje svěděním, zarudnutím, v některých případech až vytvořením puchýřků nebo mokvavých ploch (vlhká deskvamace). Nejméně závažnější je rozvoj ulcerací (vředu). Kožní reakce se objevuje zhruba od 3. týdne záření a bývá nejvýraznější dva až tři dny po ukončení záření. Většina kožních reakcí se zhojí během 4-6 týdnů po ukončení ozáření. Zvýšená senzitivita kůže může být pozorována i po několika měsících a roků po léčbě. V ozářené oblasti zpravidla dochází ke ztrátě ochlupení.

- Slizniční reakce – pochva

Při nutnosti ozáření většího objemu pochvy se setkáváme s akutní slizniční reakcí. Projevuje se zčervenání a edémem (reakce 1. stupně). Kůže vlivem ionizujícího záření je suchá a ztrácí ochlupení. Se zvyšující se dávkou se může objevit reakce 2. stupně – epiteolýza s fibrinovými povlaky, které mohou postupně splývat. Vřed (3. stupeň) vzniká na sliznici vzácně až po vysokých dávkách záření.

- Akutní změny na tenkém střevě – radiační enteritis

Záření působí na sliznici, která reaguje edémem a překrvením (v extrémních případech vředy). Klinickými projevy jsou meteorismus, průjem, bolesti břicha. Tolerance je snížena případnými operacemi v oblasti břicha a pánve. Příznaky někdy mohou přecházet do chronicity.

- Akutní změny na sliznici tlustého střeva a konečníku

I když je sliznice tlustého střeva a konečníku odolnější než tenké střevo, objevují se zde podobné změny jako v tenkém střevě. Zejména rektum bývá více zatíženo zářením při kombinaci zevního záření a brachyterapie. Vzniká radiační proktitida. Sliznice bývá zduřená, někdy snadno krvácí. Pacientky mají tenesmy, časté nucení na stolici, příměs hlenu či krve ve stolici.

- Akutní změny na uropoetickém systému

Při ozařování gynekologických nádorů dochází především ke změnám v močovém měchýři. Uretery jsou relativně resistantní na záření. U močového měchýře akutně vzniká radiační cystitida s častým močením, pálením a řezáním při močení. Nejčastěji se objevuje koncem třetího týdne ozařování. Vyšší dávky záření mohou vést k hemoragické cystitidě s tvorbou ulcerací, která přechází do chronického stadia.

1.4.6. Projev pozdních postiradiačních změn

- Chronická radiodermatitida

Vznik pozdních kožních reakcí se může projevit postupně po několika měsících až letech po ozáření. Na kůži lze pozorovat až atrofii, epilaci, sklerotizaci podkožního vaziva, poškození adnex, změny pigmentace a ztrátu elasticity podkoží. Povrch kůže je šupinatý a vysušený. Za 5 – 10 let po ozáření může dojít ke vzniku chronického vředu, který je způsobený úrazem, chirurgickým výkonem nebo se vytváří již z vředu časného. V ozařované oblasti působícího ionizujícího záření dochází k alopecii (ztráta vlasů a ochlupení). Alopecie bývá trvalá či dočasná a objevuje se 2 – 3 týdny po ozáření. Nově vyrostlé vlasy mohou být odlišné barvou a kvalitou. Záření může též ovlivnit činnost potních žláz.

- Pozdní reakce na pochvě

Při zvyšující se dávce záření se na pochvě může objevit atrofie, fibrosa a suchost sliznic. Závažnějším stavem pak jsou ulcerace (vředy), vznikající na sliznici velice vzácně v souvislosti s vysokými dávkami záření.

- Chronické změny na tenkém střevě

Nejcitlivější částí gastrointestinálního traktu na záření je tenké střevo. Chronické následky radioterapie jsou způsobeny přestavbou tkáně. Objevují se chronické průjmy doprovázené častým nucením na stolicí. V závažných případech vznikají stenózy, píštěle, které vedou až k perforaci (proděravění) střeva.

- Pozdní reakce tlustého střeva a konečníku

Při pozdních reakcích dochází k poruše peristaltiky. Objevují se urgentní stolice, opakovaně s příměsí krve. Důsledkem pozdních reakcí rekta je radiační proktitida. Závažné stavy se projevují vznikem stenóz, píštělí a vředů.

- Pozdní změny uropoetického systému

Do dvou let po ozáření se objevují pozdní reakce uropoetického systému. Jde o ztrátu pružnosti stěny močového měchýře v důsledku poradiačního jizvení a snížení jeho kapacity, z čehož vyplývá nutnost častého močení v menších objemech a to i v noci. Nedokonalost vyprazdňovací schopnosti vede k permanentnímu nucení na močení. Následkem fibrotické změny může dojít až k jeho svraštění. Na ledvinách se po několika letech mohou rozvinout chronické změny v podobě radiační nefritidy, benigní hypertenze, proteinurie. {50, 51, 52, 53, 54}

1.5. BIOLOGICKÉ ÚČINKY ZÁŘENÍ NA ZDRAVOU TKÁŇ A NA TUMOR

1.5.1. Účinek na buněčné úrovni, reparační mechanismy, modely účinku

Biologickým účinkem záření je působení na molekuly DNA. Mechanismus účinku můžeme rozdělit do čtyř stadií dle průběhu a časového chování.

U fyzikálního stadia se přenáší energie záření formou ionizace a excitace atomů. Ve fyzikálně–chemickém stadiu přímý účinek záření poškozuje molekuly DNA ionizací a excitací. Přímý účinek je méně častý než účinek nepřímý, který vlivem reaktivních radikálů poškozuje biomolekuly. Radikály vznikají radiolýzou vody. Za přítomnosti kyslíku mohou vzniknout kyslíkové radikály (př. superoxidový radikál, hydroxilový radikál).

V chemickém stádiu dochází k poškození biomolekuly volnými radikály způsobující poruchy jejich stavby a funkce. U DNA dochází k poškození jednoho či obou vláken šroubovice a k narušení vazeb. Jednoduché zlomy DNA vznikají častěji a jsou lépe opravitelné díky opisování druhé nepoškozené spirály. Dvojitě zlomy poškozují obě vlákna.

Biologické stadium zahrnuje vlivem ionizujícího záření rozvoj biologické odpovědi. V buňce je aktivován signál řetězce o poškození molekuly DNA. Během

průchodu buňky fázemi buněčného cyklu probíhá kontrola správnosti procesů v každé fázi. Je-li během průchodu zaznamenáno poškození, dochází ke spuštění oprav.

Radiační poškození je ovlivněno aktivitou tkáně. U proliferujících tkání (kostní dřeň, sliznice) vzniká poškození brzy (H – typ tkáně), zatímco u tkáně málo proliferující (kosti, nervy) vznikají pozdní změny (F – typ tkáně). Cílem reparace zdravé tkáně je snížení následků ozáření. U proliferujících tkání vzniká obnova proliferací buněčného dělení. Pomalu reagující tkáně mají velký význam v reparaci.

Reparace (oprava) poškozené DNA je možná pomocí enzymatické řady. Vlivem enzymatických nukleáz se poškozené části odstraní a poté dosyntetizují neporušeným řetězcem. Složitější jsou opravy dvojitych zlomů, kde se využívá sesterské chromatitidy jako šablony k opravě léze. Je nejčastější v pozdní fázi S, G2 a M buněčného cyklu po zdvojení. Druhým způsobem u G1 fáze je přímé spojení poškozených konců (kdy nejsou sesterské chromatitidy), avšak s rizikem chyb a příp. vzniku mutace.

Je-li poškození genové informace tak velké, že nelze opravit, buňka aktivuje naprogramovanou smrt buňky – apoptózu. Poškození ionizujícím zářením závisí na celkové dávce záření. Apoptózou zanikají např. lymfocyty. Vysoké dávky zapříčiňují smrt buněk. Smrt buňky v G0 fázi může být způsobena apoptózou, nekrotózou. Mitotická smrt je další možností nevratného poškození informace. Buňky, které se dělí, nejsou schopny procházet mitózou a umírají. Pokud je poškození menší, buňka projde mitózami, než ztratí schopnost dělení.

Ionizující záření mají různý vliv na buňky v buněčném cyklu. Nejcitlivější fází buněčného cyklu je vlastní mitóza, dále pak G1 fáze. Není-li poškození reparováno, může vést ke vzniku maligní transformace buňky.¹ Méně citlivé jsou ve fázi S a G. V G1 fázi buňky přechází do klidové fáze, zatímco G0 fáze je nejrezistentnější. Vstupem buněk do G1 dochází k recidivě. V G2 fázi probíhá kontrola, jestli jsou buňky připravené na rozdělení. Nádory jsou tvořeny rychle proliferujícími buňkami. U větších nádorů je více klonogenních buněk, a proto je těžší je vyléčit.

¹ Prof. MUDr. P. Kuna, DrSc, doc. MUDr. L.Navrátíl, CSc. Klinická radiobiologie

Rozlišujeme nádory radiosenzitivní a radiorezistentní, které mají rozdílnou citlivost buněk na záření. Senzitivní tkáně jsou tkáně s rychle se dělícími a diferencovanými buňkami. Mezi radiosenzitivní nádory (citlivé na záření) považujeme hematopoetické tkáně, seminom, meduloblastom, kostní dřeň, gonády, střevo. A do radiorezistentních (rezistentní na záření) patří nádory liposarkom, maligní melanom. Radiosenzitivní tkáně mají buňky málo diferencované a rychle se dělící buňky. Radiorezistentní jsou tkáně s nedělícími se diferencovanými buňkami. {8, 9, 1, 2, 3, 4}

1.5.2. Odpověď zdravé tkáně na záření

Ozařováním zhoubného nádoru současně ozařujeme i zdravou tkáň. Pro snížení rizik, která vedou k trvalým komplikacím, je důležité znát toleranční dávku. Toleranční dávka je pro každý orgán a tkáň jiná. Minimální toleranční dávka (TD 5/5) je dávka, která při působení ionizujícího záření nezpůsobí víc jak 5% komplikací během pěti let od ozáření. Jako maximální toleranční dávku lze považovat dávku (TD 50/5), která způsobí během pěti let po ozáření těžké komplikace u 50% nemocných.

Dle rychlosti obnovy je možné tkáně dělit na tkáně hierarchální (H-typu) a flexibilní (F-typu).

Tkáně H-typu jsou tkáně s rychlou obnovou kůže, sliznice či střevního epitelu. Jejich čas do odpovědi na záření je nezávislý, ale je vztažený k délce života buňky. Obnova tkání H-typu je závislá na dávce a vztažená k počtu přežívajících kmenových buněk.

U tkání F-typu jde o tkáně s pomalou obnovou. Projevují se špatně rozeznatelnou separací oddílů a efekt záření se projevuje za delší dobu.

Smrt kmenových buněk zapřičiňují časné reakce zdravých tkání, které vznikají v průběhu záření a po jeho ukončení. Pozdní změny se objevují od 3 měsíců až několika let. {8,9}

1.5.3. Frakcionace

Důležité pro ozáření je časově si rozvrhnout a rozdělit celkovou dávku na dávky dílčí, protože nelze ozářit nádorové ložisko bez poškození zdravé tkáně. Frakcionaci volíme tak, aby biologické pochody mezi jednotlivými dávkami byly přínosem pro zničení nádorového ložiska.

V tkáni můžeme najít buňky, které nám reagují na vliv záření. U senzitivních buněk volíme dávky menší než u rezistentních. Je to dáno možností opravy tkáně.

K reparaci (opravování) zničených buněk dochází několik hodin po ozáření, obnovuje se funkce makromolekul. Obnova nebo-li recovery se vztahuje na zvýšení buněčného přežití.

Jestliže buňky přežily první frakci, dostanou se do fáze rezistentní, která se po několika hodinách přemění na senzitivní. Mluvíme o redistribuci. Repopulace probíhá v sérii frakcionovaného záření, kdy přeživší buňky proliferují a zvyšují počet letálně poškozených buněk. Reoxygenace probíhá v hypoxických buňkách, zlepšuje zásobování buněk kyslíkem a zvyšuje radiosenzitivitu.

Repopulace, reoxygenace, reparace a redistribuce nám odpovídají na frakcionovanou radioterapii. {3, 4, 208}

1.6. FYZIKÁLNÍ VLASTNOSTI IONIZUJÍCÍHO ZÁŘENÍ

1.6.1. Druh záření

Reakce ionizujícího záření v lidském organismu způsobuje ionizaci a excitaci, při které dochází ke ztrátě energie. Dle interakce záření s hmotou můžeme rozdělit záření na přímo ionizující a nepřímo ionizující. Přímo ionizující záření obsahuje náboj a působí přímo s elektrony. Patří sem záření protonové, elektronové, částice α . Do nepřímo ionizujícího záření patří neutronové záření, složky elektromagnetického záření

(rtg). Neobsahují náboj a svoji energii předávají částicím elektronu. Záření lze také dělit na korpuskulární a nekorpuskulární.

Čím víc je v jednotce objemu tkáně ionizací a excitací, tím více je biologické poškození. Jednotka objemu se přenesse na jednotku dráhy ionizujícího záření, kde se spotřebuje energie záření. Důležitá je hustota ionizace a prostorová distribuce, která je vyvolána procházejícím zářením. Druh záření ovlivňuje relativní biologickou účinnost tohle popisuje LET nebo-li lineární přenos energie. LET = množství energie, která je předána v tkáni. Jeho velikost bývá ovlivněna rychlostí a nábojem ionizující částice. Čím větší je energie na jednotku dráhy, tím větší je účinnost záření.

1.6.2. Dávka záření

Je fyzikální veličinou pro hodnocení biologických účinků ionizujícího záření. Jde o poměr střední energie přímo ionizujících částic předané objemovému elementu látky ku hmotnosti. Dávka předává energii látce prostřednictvím nabitých částic. Její jednotkou dávky je gray (Gy). Dávka je definována dávkovým příkonem jako přírůstek dávky s jednotkou Gy/s.

Dopadne-li dávka na pacienta, dávka, která se absorbuje je rozdílná dle hloubky pod povrchem. Její rozdílnost závisí na mnoha faktorech, např. velikosti pole, kolimaci, energii svazku záření. Dávku dělíme na povrchovou, maximální a procentuální hloubkovou dávku. Povrchovou dávkou rozumíme dávku na povrchu těla pacienta. Maximální dávka je nejvyšší dávka v objemu. Působením nízké energie bývá často totožná s povrchovou dávkou. Dávka maximální je tvořena energií primárního záření a elektrony vznikající ionizací. Čím vyšší je energie, tím je větší pronikavost a tím také vzrůstá procentuální hloubková dávka a klesá povrchová.

Působením primárního záření, které prostupuje vrstvami tkáně pod ozařovaným povrchem roste počet sekundárních elektronů, tím se zvyšuje ionizace. Ionizace ovlivňuje velikost dávky záření. Hloubková dávka je dávka v hloubce pod povrchem. Procentuální hloubkovou dávkou vyjadřujeme poměrem hloubkové dávky a maximální

dávky v procentech. Dávku na povrchu lze přímo změřit, zatímco hloubkové dávky měříme pomocí vodního fantomu z plexiskla, který nám napodobuje absorpční vlastnosti tkáně. Lze v nich měřit pomocí speciálních dozimetrů. {1, 2, 3, 185, 190, 191}

1.7. LÉČBA

V léčbě karcinomu děložního těla je nejdůležitější léčba chirurgická, která je doplněna ozařováním – radioterapií, popř. chemoterapií. U pacientek klinického stadia I. – III. se doporučuje chirurgický postup. Léčba prekanceróz je operační, kdy v 17% odstraněné dělohy nacházíme invazivní karcinom. U I. stupně jsou uzliny postiženy z 8 – 10%, II. stupeň z 14 – 15%, III. stupeň z 40%. Kompletní pánevní a periaortální lymfadenektomie odstraňující více než 30 uzlin má svá pozitiva. Chirurgicky se provádí totální abdominální hysterektomie s oboustrannou salpingooforektomií a appendektomie.

Předoperačně se stanovuje rozdělení pacientek podle stupně rizika na základě prognostických faktorů (především histopatologický grading). Pacientkám, u kterých není možné chirurgické řešení, je indikována kurativní radioterapie.

Adjuvantní radioterapie se indikuje dle rozsahu onemocnění po chirurgickém výkonu, jsou-li postiženy lymfatické uzliny.

Hormonální terapie má své zastoupení v paliativní léčbě pacientek a léčbě recidiv. Její účinnost je až 30%. Největšího uplatnění dosáhl derivát 17 – hydroxyprogesteron medroxyprogesteronacetát MPA, který se aplikuje v injekcích či tabletách. Na MPA nejlépe reagují především plicní lokalizace metastáz karcinomu endometria. Při předchozím ozařování se snižuje účinek hormonoterapie.

Chemoterapie je metodou paliativní. Nejčastěji je aplikovaný kombinovaný režim (cyklofosfamid, ciplastina, fluorouracil, doxorubicin). Tyto kombinace dosahují vyššího léčebného efektu, ale délku života neprodlužují. Používá se u obvykle pokročilých stádií onemocnění a recidiv. Při léčbě monoterapie je nejúčinnější doxorubicin.

{117, 412, 413,}

1.7.1. Radioterapeutická léčba

Radioterapie se většinou využívá v kombinaci s operační formou za účelem snížení incidence recidiv.

Pacientky s dobře diferencovaným nádorem a minimálním postižením myometria mají velmi malé riziko recidiv v poševní klenbě. Pro snížení výskytu recidiv je zvažována samotná brachyterapie. U pacientek s velkým rizikem lokoregionálních recidiv se pooperačně ozařuje malá pánev po L5/S, standardní frakcionace 5x1,8 Gy/týden, do celkové dávky 45 – 50 Gy.

U pacientek, které mají postižené lymfatické uzliny s nepříznivou histologií a invazí do myometria se pooperačně ozařuje malá pánev, doplněna intrakavitární brachyterapií (2x5,5 Gy nebo 3x4,0 Gy v 0,5 cm od povrchu válce).

Samotná radioterapie se využívá tehdy, je-li nádor velmi pokročilý, nebo je-li kontraindikací chirurgické odstranění nádoru.

1.7.2. Plánovací cílové objemy u zevní radioterapie karcinomu děložního těla

PTV – malá pánev

Vymezení:

- kraniální hranice začíná od okraje obratle L5
- kaudální hranice od sedacích hrbolů
- laterální hranice je 1 – 2 cm od vnitřního okraje pánve
- dorzální hranice od vyhloubené kosti křížové, stře obratle S
- ventrální hranice začíná středem symfýzy

PTV – paraaortální uzliny

Ozařují se, jsou-li postižené. Cílový objem paraaortálních uzlin navazuje na PTV malé pánve.

Vymezení:

- kraniální hranice – dolní okraj obratle Th12
- distální hranice – navazující na kraniální hranici malé pánve
- dorzální hranice – přední okraj obratlových těl
- ventrální a laterální hranice – je to oblast paraaortálních uzlin.

PTV – malá pánev s inguinálními uzlinami

Vymezení:

- kraniální hranice – okraj obratle těla L5
- kaudální okraj – okraj inguin
- laterální hranice – začíná od spina iliaca anterior
- dorzální hranice – vyhloubení kosti křížové
- ventrální hranice – přední stěna břišní

PTV – celé břicho

Využívá se u mladších pacientek u seriózního papilárního karcinomu.

Vymezení:

- kraniální hranice – 1 cm nad kopule bránice
- kaudální hranice – kaudální okraj sedacích hrbolů
- ventrální, dorzální a laterální hranice – stěna břišní

{118, 119, 265, 266}

1.7.3. Kurativní radioterapie

Je metodou volby při kontraindikaci operačního řešení nebo u pacientek s neoperovatelnými tumory. Pro nádory T1a, G1,2 je indikována samostatná brachyterapie a u vyšších stadií se podává brachyterapie v kombinaci se zevním ozářením.

1) kombinace zevní radioterapie a brachyterapie

- zevní radioterapie: frakcionace 5x1,8 Gy/týden, do celkové dávky 45 Gy
- brachyradioterapie: 3x6,3 Gy, 2x8,0 Gy v 2 cm laterálně od středu aktivní délky aplikátoru, aplikace 1x týdně
- plánovacím cílovým objemem (PTV) u brachyradioterapie je objem celé dělohy, hrdlo a proximální část vagíny (2 – 3 cm)
- brachyradioterapie je prováděna endometriálním aplikátorem nebo uterovaginálním aplikátorem (HDR afterloadingový přístroj)

2) samostatná brachyterapie

- cílový objem zahrnuje celou dělohu, hrdlo a proximální část vagíny (2 – 3 cm)
- dávka: 5x7,5 Gy aplikace 1x týdně nebo 4x8,5 Gy ve 2 cm

1.7.4. Paliativní radioterapie

Je indikována dle stavu nemocného a rozsahu onemocnění. Zevní radioterapie je indikována u 4. stadia na oblast pánve dle celkového stavu nemocného.

U rozsáhlých krvácejících nádorů lze indikovat zevní ozáření dělohy dávkou 8 – 10 Gy ze dvou protilehlých polí nebo brachyterapií.

1.7.5. Brachyterapie

Brachyterapie je ozařování z krátké vzdálenosti. Využívá zdroje záření ²²⁶Ra, ²⁵²Cf, ⁶⁰Co, ¹³⁷Cs, ¹⁹²Ir při aplikaci děložní sondy, ovoidů, kolpostatu². Nejčastěji se využívá afterloadingový systém. Brachyterapie se často používá u pacientů s malým rizikem pánevních recidiv, kdy je jedinou možnou léčebnou metodou. Často se s ní setkáváme v pooperační indikaci, ale je používána i v rámci

² Kolpostat se skládá z vaginálních ovoidů, používá se k ozařování.

primární léčby. Pacientky s vyššími rizikovými faktory jsou léčeny vaginální aplikací doplněnou zevním ozářením malé pánve.

Brachyterapie se provádí v anestezii. Do pochvy se vkládají vaginální aplikátory, ve kterých jsou zdroje záření s využitím afterloadingu, který umožňuje radiační ochranu. Cílem je aplikovat do nádoru co nejvyšší dávku a okolní zdravé tkáně ozařovat dávkou co nejnižší.

Brachyterapie karcinomu děložního těla využívá intrakavitární brachyterapii. U pooperační brachyterapie se používá vaginálního válce, kdy cílovým objemem je poševní jizva a horní polovina až dvě třetiny pochvy. Primární radikální brachyterapie má jako cílový objem dělohu, děložní hrdlo a proximální třetinu pochvy. K ozáření se používá jednobáňová děložní sonda pro malou dělohu, dvoubáňová sonda pro střední dělohu a heymanova tamponáda pro větší dělohu. {485}

1.7.6. Sledování pacienta po léčbě zářením

Pacient je trvale sledován nejlépe na onkologickém pracovišti, kde byl léčen. Trvalá dispenzarizace je nezbytná jednak k posouzení a zmírnění pozdních poiradiačních změn, ale také k časnému odhalení sekundárních nádorů. {30}

2. CÍL PRÁCE A HYPOTÉZA

Cíl práce:

Cílem mé bakalářské práce je zjištění výskytu sekundárního nádoru u pacientek s ca těla děložního, které byly ozařovány na onkologickém Oddělení Nemocnice České Budějovice v letech 1978-1998. V práci zhodnocuji počet sekundárních nádorů, čas výskytu, relativní rizika, a zda jsou uloženy uvnitř nebo mimo ozařované pole.

Hypotéza:

Nejvyšší výskyt sekundárních nádorů je v oblasti předchozí léčby radioterapií.

3. METODIKA

První část mé bakalářské práce jsem zpracovala na podkladě teorie uvedené literatury. Praktická část vychází z kartotéky Nemocnice České Budějovice, k hodnocení relativních rizik výskytu sekundárních nádorů byla využita data z Národního onkologického registru za období 1978 – 1998. Uvádím nejčastější místa výskytu vzniku sekundárních nádorů po ozáření a jejich výskyt v poli ozařovaném a neozařovaném.

4. VÝSLEDKY

Soubor tvoří 1102 pacientek s karcinomem děložního těla, které byly léčeny v letech 1978-1998 na onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice. Všechny pacientky měly histologicky potvrzen nález karcinomu děložního těla a byly ozářeny.

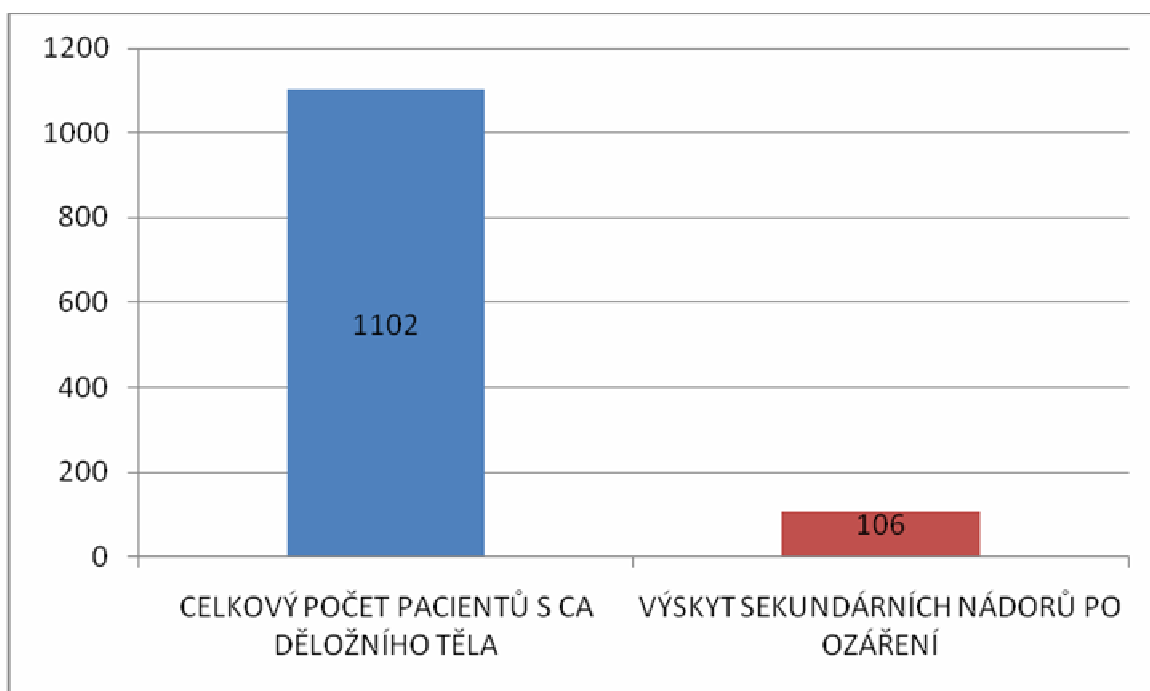
Tabulka č. 1: Celkový přehled pacientů s ca děložního těla a výskyt sekundárních nádorů po ozáření.

ROK	CELKOVÝ POČET PACIENTŮ S CA DĚLOŽNÍHO TĚLA	VÝSKYT SEKUNDÁRNÍCH NÁDORŮ PO OZÁŘENÍ
1998	79	6
1997	62	4
1996	66	8
1995	71	8
1994	66	3
1993	60	6
1992	52	4
1991	48	7
1990	50	1
1989	41	4
1988	60	6
1987	41	3
1986	38	2
1985	50	8
1984	45	2
1983	56	9
1982	36	6
1981	54	1
1980	48	8
1979	29	6
1978	50	5
CELKOVÝ POČET	1102	106

4.1. PŘEHLED SEKUNDÁRNÍCH NÁDORŮ

V tabulce č. 1 je uvedený celkový počet pacientek s karcinomem děložního těla, které byly ozařovány na onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice v letech 1978 - 1998. V tomto období bylo celkem léčeno pro tento karcinom 1102 pacientek. Z toho počtu se u 106 žen vyskytly sekundární nádory po ozáření, což činí 9,6% z celkového počtu nemocných.

Graf č. 1: Celkový přehled pacientek s ca děložního těla a výskyt sekundárních nádorů po ozáření.



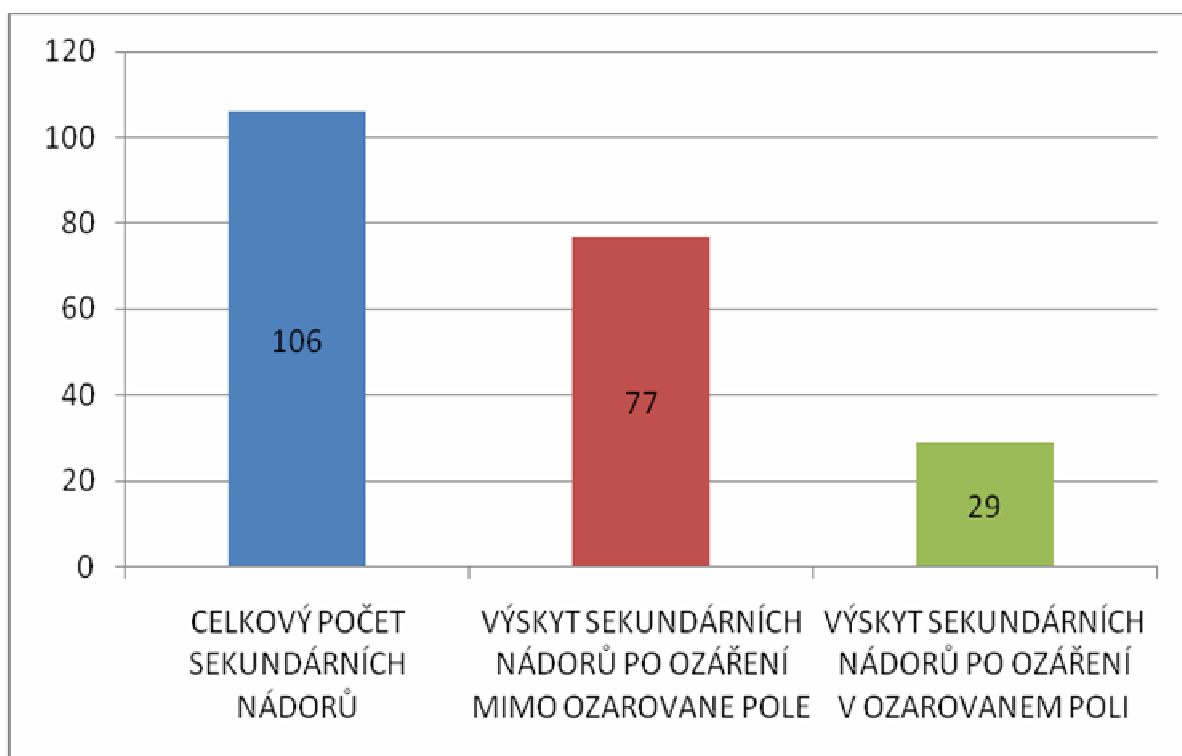
Tabulka č. 2: Výskyt sekundárních nádorů.

ROK	CELKOVÝ POČET SEKUNDÁRNÍCH NÁDORŮ	VÝSKYT SEKUNDÁRNÍCH NÁDORŮ PO OZÁŘENÍ MIMO OZAŘOVANÉ POLE	VÝSKYT SEKUNDÁRNÍCH NÁDORŮ PO OZÁŘENÍ V OZAROVANEM POLI
1998	6	6	0
1997	4	3	1
1996	8	7	1
1995	8	7	1
1994	3	2	1
1993	6	3	3
1992	4	4	0
1991	7	6	1
1990	1	1	0
1989	4	3	1
1988	6	5	1
1987	3	1	2
1986	2	2	0
1985	8	6	2
1984	2	2	0
1983	9	7	2
1982	6	3	3
1981	1	0	1
1980	8	4	4
1979	6	3	3
1978	5	3	2
Celkový počet	106	77	29

4.2. VÝSKYT SEKUNDÁRNÍCH NÁDORŮ

Z tabulky č 2 je zřejmé, že výskyt sekundárních nádorů po ozáření děložního těla je výrazně vyšší v místě mimo ozařované pole než v poli ozařovaném. Z celkového počtu 1102 pacientek s karcinomem děložního těla vznikly sekundární nádory po ozáření u 106 z nich. V 73% (u 77 pacientek) se jedná o sekundární nádory mimo ozařované pole, v 27% (u 29 pacientek) se vytvořily sekundární nádory v ozařovaném poli.

Graf č. 2: Výskyt sekundárních nádorů.



Tabulka č. 3: Doba vzniku sekundárních nádorů.

	Sekundární nádory v ozařovaném poli	Sekundární nádory mimo ozařované pole
Do 1 roku	10	14
Do 3 let	5	23
Do 5 let	0	8
Do 10 let	3	9
Více let	11	23
Celkem	29	77

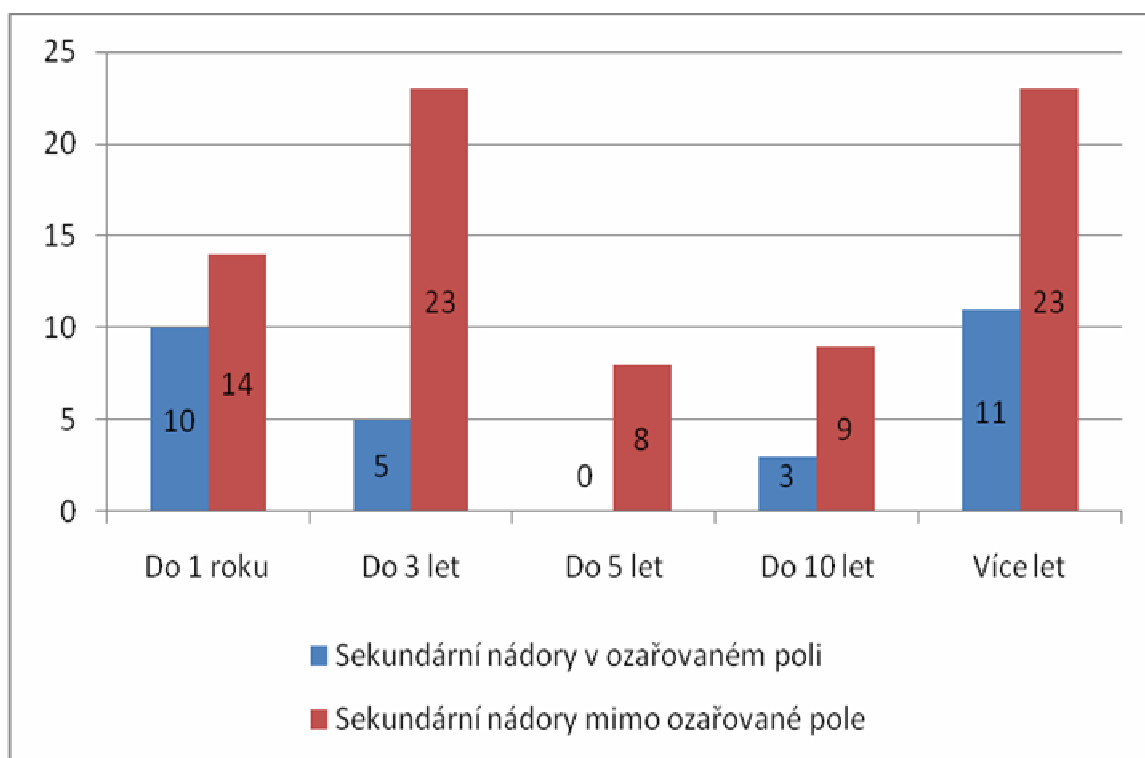
4.3. DOBA VZNIKU SEKUNDÁRNÍCH NÁDORŮ

U 73% pacientek se vyskytují nádory mimo ozařované pole. Ze 77 těchto pacientek se sekundární nádory vyskytují nejčastěji do deseti let po ozáření, a to v 70% případů. Zbýlých 30% sekundárních nádorů vytvořených mimo ozařovanou oblast se vyskytuje po více jak 10 letech.

Sekundární nádory v ozařovaném poli se vyskytují u 27% pacientek. Schéma výskytu těchto nádorů je stejné jako v neozařované oblasti, tj. nejčastěji do 10 let po ozáření. Sekundární nádory mohou vznikat jako důsledek působení záření na DNA. V místě ozářeného pole je aplikovaná vysoká dávka a dochází k časnému úmrtí buněk.

Mimo ozáření pole jsou dávky nízké a tak mohou způsobit mutace (pouze subletální poškození), které se později projeví vznikem sekundárního nádoru. Lze je považovat za pozdní poradiační změny.

Graf č.3: Doba vzniku sekundárních nádorů.



4.3.1. Medián vzniku

Medián doby vzniku sekundárního nádoru byl 3,5 roku (minimální a maximální doba 1-25 let). Pro výpočet doby mezi léčbou primárního nádoru a objevením sekundárního nádoru byly použity hodnoty pouze v podobě roku (počítáno od doby diagnózy).

Roky	N	Průměr	Medián	Min	Max	Sm.odch.
Doba do vzniku sek. nádoru	106	6,1	3,5	1,0	25,0	6,6

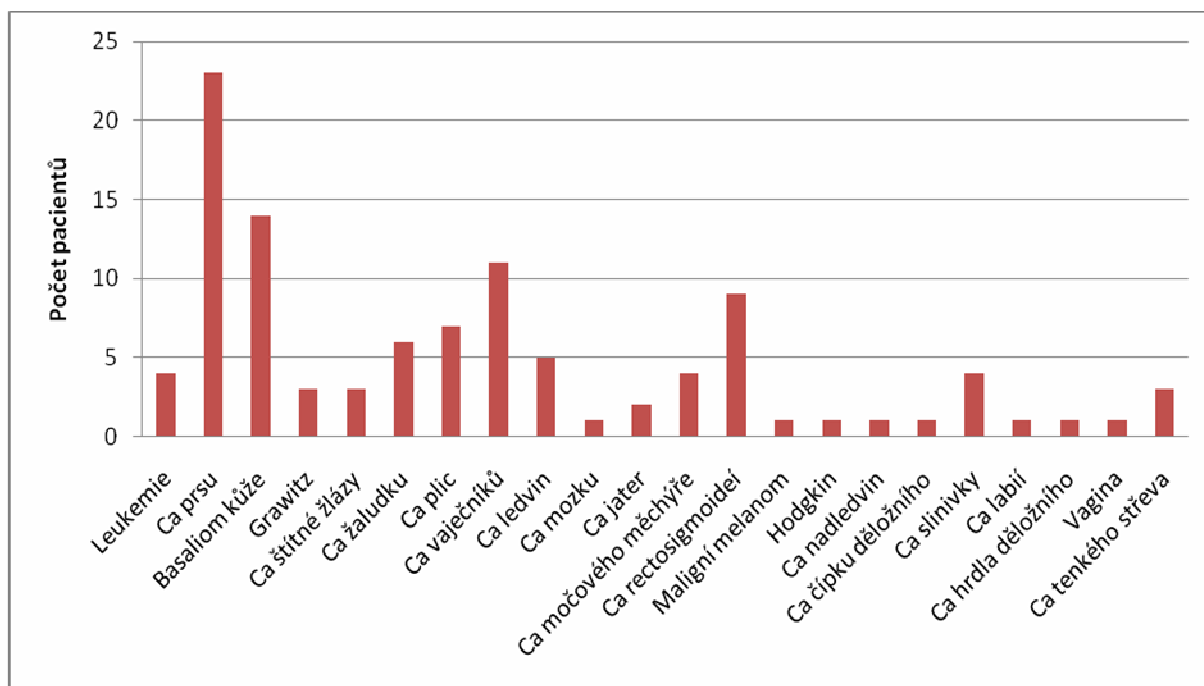
Tabulka č. 4: Nejčastější místa výskytu sekundárních nádorů.

Místa výskytu sekundárních nádorů	Počet pacientů	Místo výskytu v ozařovaném poli	Místo výskytu mimo ozařované pole
Leukemie	4		4
Ca prsu	23		23
Basaliom kůže	14		14
Grawitz	3		3
Ca štítné žlázy	3		3
Ca žaludku	6		6
Ca plic	7		7
Ca vaječníků	11	11	
Ca ledvin	5		5
Ca mozku	1		1
Ca jater	2		2
Ca močového měchýře	4	4	
Ca rectosigmoideí	9	9	
Maligní melanom	1	1	
Hodgkin	1		1
Ca nadledvin	1		1
Ca čípku děložního	1	1	
Ca slinivky	4		4
Ca labíí	1	1	
Ca hrdla děložního	1	1	
Vagina	1	1	
Ca tenkého střeva	3		3
Celkový počet	106	29	77

4.4. NEJČASTĚJŠÍ MÍSTA VÝSKYTU SEKUNDÁRNÍCH NÁDORŮ

Mezi tři nejčastější místa výskytu sekundárních nádorů patří ca prsu, basaliom kůže a ca ovarií. Karcinom prsu se vyskytuje u 22%, basaliom kůže u 13% a karcinom ovarií u 10% pacientek – ovaria již patří do ozařované oblasti.

Graf č. 4: Nejčastější místa výskytu sekundárních nádorů.



Tabulka č. 5: Doba vzniku jednotlivých míst výskytu ca.

Místa výskytu v poli neozařovaném	Do 1 roku	Do 3 let	Do 5let	Do 10 let	Více let
Leukemie	1		1		2
Ca prsu	5	6	2	4	6
Basaliom kůže	2	6		1	5
Grawitz	1		2		
Ca štítné žlázy		1	1		1
Ca žaludku	1	3			2
Ca plic		3		1	3
Ca slinivky	2			1	1
Ca ledvin		2	1	1	2
Ca mozku				1	
Ca jater	1				
Hodgkin			1		
Ca nadledvin					1
Ca tenkého střeva	1	2			
Celkový počet	14	23	8	9	23

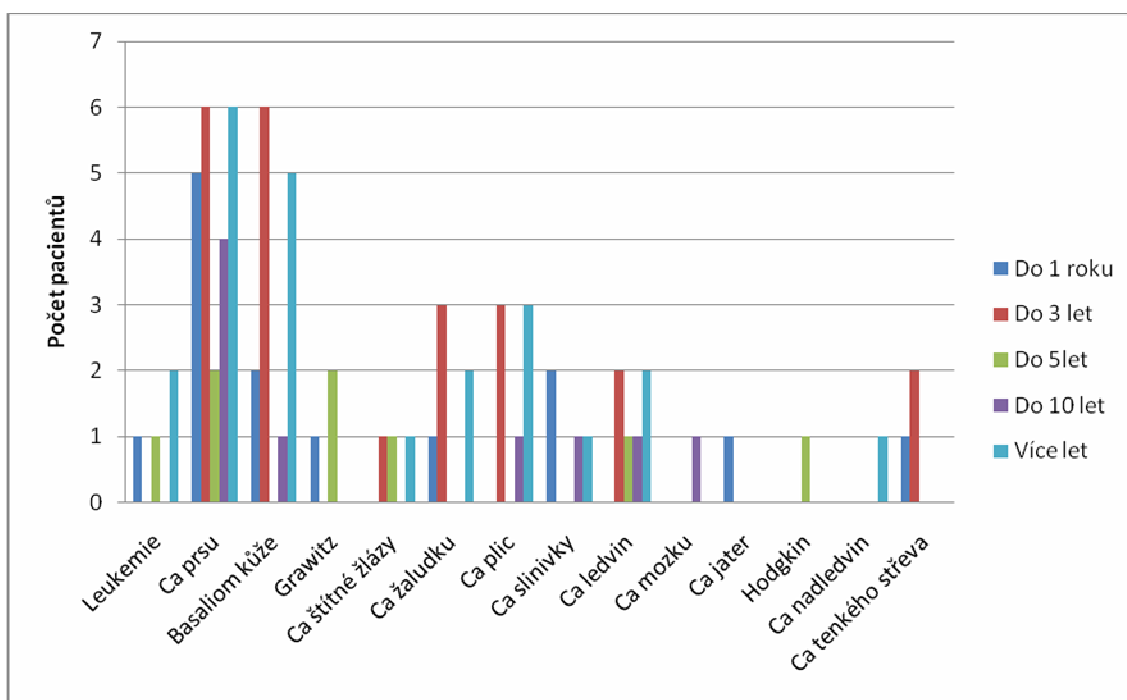
Místa výskytu v ozařovaném poli	Do 1 roku	Do 3 let	Do 5let	Do 10 let	Více let
Ca vaječnicků	5	2		1	3
Ca rectosigmoideí	1	2		1	5
Ca labíí		1			
Ca hrdla děložního	1				
Vagina					1
Ca čípku děložního	1				
Maligní melanom	1				
Ca močového měchýře	1			1	2
Celkový počet	10	5	0	3	11

4.5. DOBA VZNIKU JEDNOTLIVÝCH MÍST VÝSKYTU CA

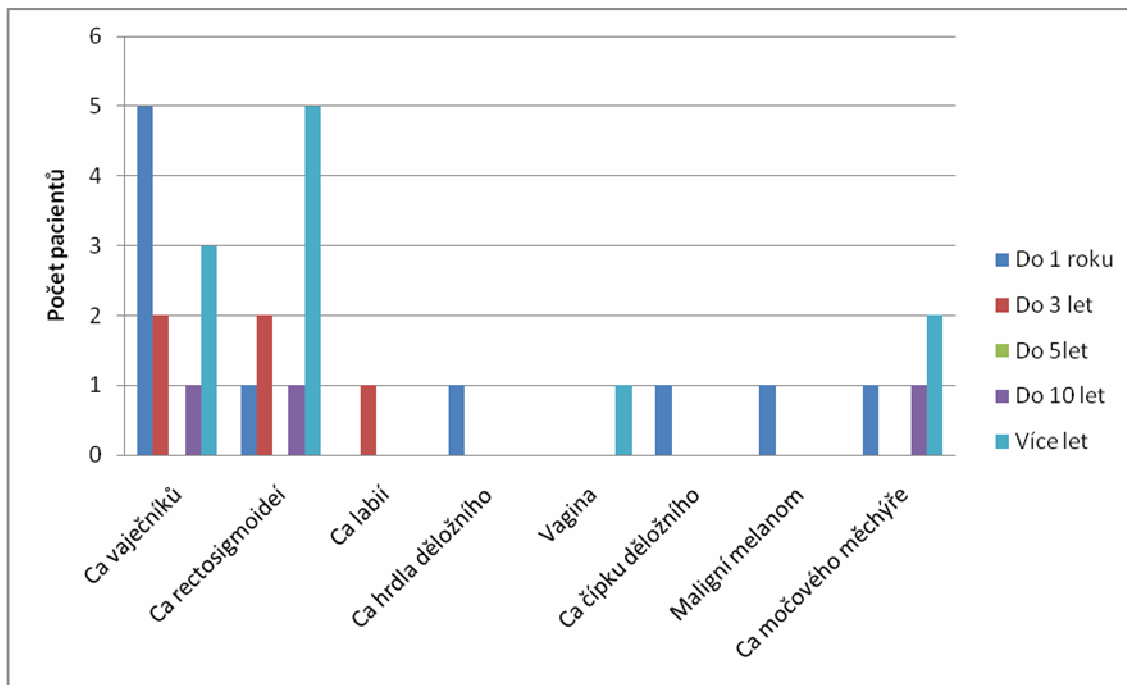
Tabulka zobrazuje nejčastější místa výskytu sekundárních nádorů v závislosti na době jejich vzniku. 70% sekundárních nádorů mimo ozařovanou oblast se objevuje do 10 let od ozáření těla děložního, jedná se pak především o ca prsu.

U sekundárních nádorů v ozařované oblasti je tento podíl v období do 10 let o něco nižší, necelých 63%, zde je nejčastějším typem nádoru ca ovarii.

Graf č. 5: Doba vzniku jednotlivých míst výskytu ca v neozařovaném poli.



Graf č. 5: Doba vzniku jednotlivých míst výskytu ca v ozařovaném poli.



Tabulka č 6: Výsledky relativního rizika vzniku výskytu sekundárních nádorů

	Incidence	Pozorovaný výskyt	RR (95% IS)
Leukemie		4 / 1102	
Ca prsu	45,812	23 / 1102	46,5 (28,3-76,5)
Basaliom kůže	38,38	14 / 1102	33,5 (18,2-61,6)
Ca štítné žlázy	3,362	3 / 1102	81,2 (17,1-384,7)
Ca žaludku	9,827	6 / 1102	55,7 (20,2-153,5)
Ca plic	9,361	7 / 1102	68,3 (25,7-181,5)
Ca vaječníků	12,897	11 / 1102	78,2 (35,0-174,4)
Ca ledvin+grawitz (mimo pánvičku)	6,646	8 / 1102	110,0 (39,4-307,2)
Ca ledvin+grawitz (ledvinná pánvička)	0,527	8 / 1102	1388,5 (85,5-22552,0)
Ca mozku	3,45	1 / 1102	26,3 (2,8-243,7)
Ca jater	2,491	2 / 1102	73,0 (11,4-468,7)
Ca močového měchýře	3,2	4 / 1102	113,8 (26,2-494,5)
Ca rectosigmoideí	3,999	9 / 1102	205,9 (63,5-667,8)
Maligní melanom	6,328	1 / 1102	14,4 (1,7-118,2)
Hodgkin*	2,4	1 / 1102	37,8 (3,7-389,8)
Ca nadledvin	0,207	1 / 1102	438,5 (3,9-49733,8)
Ca slinivky	6,1	4 / 1102	59,7 (16,9-210,4)
Ca labí (vulvy)	1,54	1 / 1102	59,0 (4,8-730,8)
hrdlo+čípek děložní	0,588	2 / 1102	309,4 (16,9-5666,9)
Vagina	0,588	1 / 1102	154,6 (6,2-3872,9)
Ca tenkého střeva	0,345	3 / 1102	791,8 (23,3-26861,5)

Incidence – počet nových výskytů na 100 000 obyvatel, určeno jako průměr incidencí z let 1978-1998 pro ženy. *Incidence stanovena na základě článku viz. <http://books.google.cz/books>

4. 6. RELATIVNÍ RIZIKO VZNIKU SEKUNDÁRNÍCH NÁDORŮ

Relativní riziko prokázalo, že u žen po ozáření děložního těla existuje až 46,5 krát vyšší pravděpodobnost vzniku ca prsu než u žen v běžné populaci.

Statistika je stanovena na základě výpočtu odds ratio. Incidence stanovena na základě databáze SVOD.

5. DISKUZE

Z výsledků mé práce je zřejmé, že hypotéza nejvyššího výskytu sekundárních nádorů v oblasti předchozí léčby radioterapií se nepotvrdila.

Vznik sekundárních nádorů byl zaznamenán u 106 z celkového počtu 1102 pacientek s ca děložního těla, tj. 9,6%. V 73% (u 77 pacientek) se jedná o sekundární nádory mimo ozařované pole, v 27% (u 29 pacientek) se vytvořily sekundární nádory v ozařovaném poli. Mezi tři nejčastější místa výskytu sekundárních nádorů patří ca prsu, basaliom kůže a ca ovarií. Karcinom prsu se vyskytuje u 22%, basaliom kůže u 13% a karcinom ovarií u 10% pacientek – ovaria již patří do ozařované oblasti. Relativní riziko prokázalo, že u žen po ozáření děložního těla existuje až 46,5 krát vyšší pravděpodobnost vzniku ca prsu než u žen v běžné populaci.

Ionizující záření má různý vliv na buňky v buněčném cyklu. Nejcitlivější fází buněčného cyklu je vlastní mitóza, dále pak G1 fáze. Není-li poškození reparováno, může vést ke vzniku maligní transformace buňky.^{3}{21} Je zde zřejmá souvislost s tím, že v místě ozářovaného pole dochází k časnému úmrtí buněk. Nižší dávky (v plicích, hrudníku..) mohou způsobit jen subletální poškození, z kterého pak vznikne nádor. Mimo ozářené pole jsou dávky nízké a tak mohou způsobit mutace, které se později projeví vznikem sekundárního nádoru. Důvodem je poškození genetické informace buněk v důsledku radioterapie či chemoterapie a následný vznik nádorů i několik let po ukončení léčby.}

Sekundární nádory vznikají nejčastěji do 10 let po ozáření, a to jak v ozařované oblasti (70%), tak i mimo ni (63%). Zbylá procenta pak představují výskyt sekundárních nádorů po více než 10 letech po ozáření. Medián doby vzniku sekundárního nádoru byl 3,5 roku (minimální a maximální doba 1 – 25 let).

³ Prof. MUDr. P. Kuna, DrSc, doc. MUDr. L.Navrátíl, CSc. Klinická radiobiologie
V ozařovaném poli je méně sekundárních nádorů, protože dochází k smrti buněk. Nižší dávky (v plicích ..) mohou způsobit jen subletální poškození, z kterého pak vznikne nádor. Toto je důvodem, proč je méně sekundárních nádorů v ozařovaném poli.

Ve své práci jsem sledovala sekundární nádory při onemocnění karcinomu děložního těla u pacientek, které byly hospitalizovány na onkologickém oddělení v Českých Budějovicích v letech 1978 – 1998.

6. ZÁVĚR

Karcinom děložního těla patří k nejčastějším zhoubným gynekologickým nádorům a jejich incidence má v České republice stoupající tendenci. Jde o onemocnění s celkem příznivou prognózou, samozřejmě v závislosti na včasné diagnóze, což je důvodem předpokladu následného výskytu sekundárních nádorů.

Ve své práci jsem sledovala sekundární nádory při onemocnění karcinomu děložního těla u pacientek, které byly hospitalizovány na onkologickém oddělení v Českých Budějovicích v letech 1978 – 1998. Hlavním cílem mé bakalářské práce bylo zjistit počet, typ a relativní riziko sekundárních nádorů a posoudit, zda se tvoří více v ozařovaném poli ve srovnání s polem neozařovaným.

Výsledky mé práce ukazují, že nevyšší výskyt sekundárních nádorů po ozáření děložního těla byl zaznamenán mimo ozařovanou oblast. Doba jejich vzniku mimo ozařované pole je nejvyšší do deseti let po ozáření. Medián doby vzniku sekundárního nádoru byl 3,5 roku (minimální a maximální doba 1 – 25 let). Mezi nejčastější sekundární nádory patří karcinom prsu, basaliom kůže a karcinom ovarií, u kterých je schéma výskytu podobné. Relativní riziko prokázalo, že u žen po ozáření děložního těla existuje až 46,5 krát vyšší pravděpodobnost vzniku ca prsu než u žen v běžné populaci.

Předpokládala jsem vyšší počet duplicit v ozářeném poli než mimo něj, uvedená statistika a graf však moji hypotézu o vyšším výskytu sekundárních nádorů v oblasti předchozí radioterapie nepotvrdila. Souvisí to pravděpodobně s tím, že v místě ozáření dochází k letálním změnám, zatímco v místě s nízkými dávkami radiace dojde k poškození buněk, které za řadu let mohou být podkladem pro vznik sekundárních nádorů.

Téma bakalářské práce jsem si vybrala také z toho důvodu, že se mě jako ženy blíže dotýká a v současné době jde o velmi aktuální téma. Práce mě přiměla k zamyšlení nad touto problematikou, získala jsem nové znalosti a uvědomila si nutnost větší obezřetnosti nad i vyléčenou primární nemocí. Věřím, že má práce bude přínosem nejen pro laickou, ale i odbornou veřejnost.

7. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- 1) PETERA, J. Moderní radioterapeutické metody v brachyterapii. Brno, 1998
ISBN: 80-7013-266-3
- 2) ŠLAMPA, P., SPURNÝ, V., Moderní radioterapeutické metody, IV. díl Základy radioterapie. Brno, 1999. ISBN: 80-7013-267-1
- 3) ŠLAMPA, P. a kolektiv. Radiační onkologie v praxi, vydal Masarykův onkologický ústav. Brno, 2007. ISBN: 978-80-86793-08-5
- 4) Prof., MUDr. LÚDOVÍT JURGA, csc. a kolektiv. Klinická onkológia a rádioterapia, Slovak Academic Press s.r.o., Bratislava, 2000. str. 918, 919 ISBN 80-88908-71-X
- 5) KOLEKTIV AUTORŮ, TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 4. vyd. 1992. Česká verze Praha, 1994. ISBN: 3-540-17366-8
- 6) FREITAG, P. Onkogynekologie, minimum pro praxi, Praha, 2001. ISBN: 80-7254-196-X
- 7) ADAM, Z., VORLÍČEK, J. A SPOLUPRACOVNÍCI. Obecná onkologie, Brno, 2004. ISBN: 80-210-3574-9
- 8) ADAM, Z., VORLÍČEK, J. A SPOLUPRACOVNÍCI. Speciální onkologie, Brno, 2002. ISBN: 80-210-2826-2
- 9) HYNKOVÁ, L., ŠLAMPA, P. A KOL. Radiační onkologie – učební texty, Brno, 2009. str. 7, 30, 50, 51, 52, 53, 54, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 208, 185, 190, 191 ISBN: 978-80-86793-13-9

- 10) CIBULA, D., PETRUŽELKA, L. A KOL. Onkogynekologie, Praha, 2009. str.394, 412, 413, 457, 465, 466, 485 ISBN: 978-80-247-2665-6
- 11) SOBI, L. H. a CH. WITTEKIND. TNM klasifikace zhoubných novotvarů, šesté vydání 2002, Praha, 2004. str. 132, 133, 134, 135 ISBN: 80-7280-391-3
- 12) ŠIFFNEROVÁ, H., DOLEČKOVÁ, M., Radioterapie I-III, radiobiologie. Doplňkové texty pro posluchače kombinované formy studia studijního oboru Radiologický asistent. Zdravotně sociální fakulta, Jihočeská univerzita České Budějovice, 2007 Str. 1, 2, 3, 4, 8, 9
- 13) Prof. MUDr. P. Kuna, DrSc, doc. MUDr. L.Navrátil, CSc. Klinická radiobiologie, Praha 2005. 1.vydání 80-86571-09-2, Str. 21.
- 14) <http://www.uzis.cz>
- 15) <http://amedis.cz>
- 16) <http://www.uzis.cz/cz/dps/index.html>
- 17) <http://www.linkos.cz>

8. SEZNAM CIZÍCH SLOV A ZKRATEK

TNM – tumor, node, metastaze

FIGO – mezinárodní federace gynekologů a porodníků

VAG - vaginální aplikace

UVAG – uterovaginální aplikace

CT – počítačová tomografie

BOX technika – ozařování ze čtyř polí

PTV – planning target volume

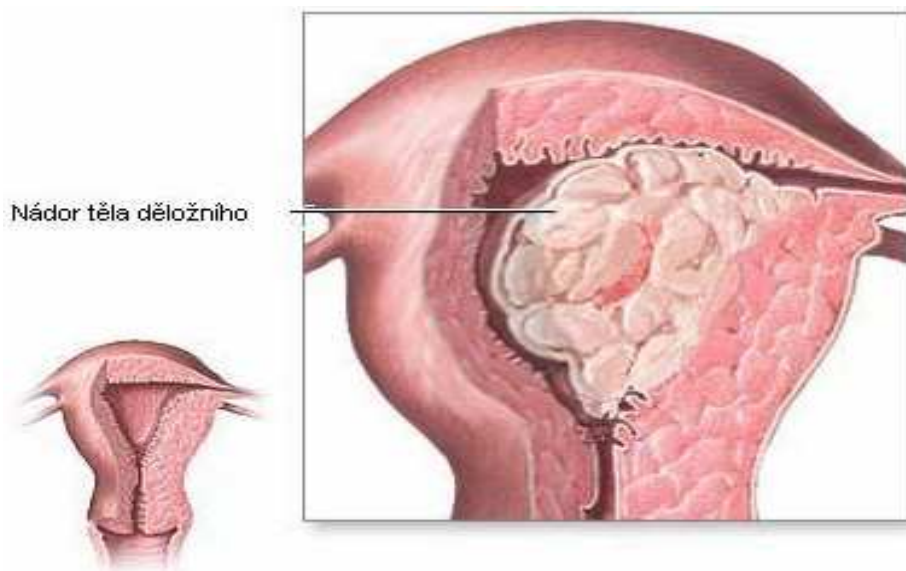
IVU – vylučovací urografie

METASTÁZA – druhotné ložisko nádorových buněk

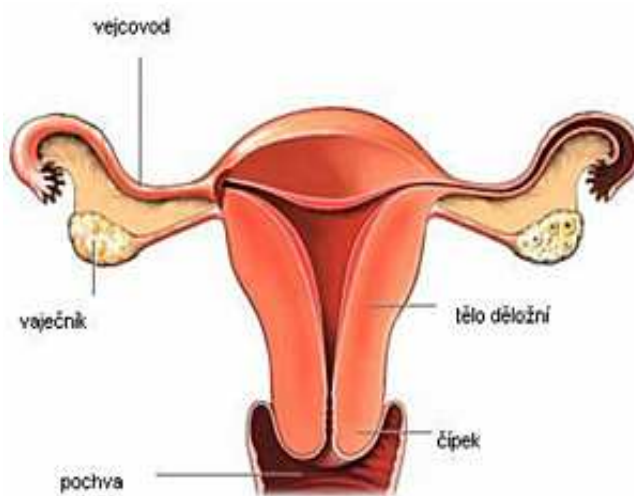
RECIDIVA – opakující se onemocnění

9. PŘÍLOHY:

Příloha č.1: Nádor těla děložního



Příloha č.2: Anatomie



Příloha č.3: Lineární urychlovač



Příloha č.4: Brachyterapie



Příloha č.5: Isodósní plán

