

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích

Zdravotně sociální fakulta

**Riziko chronických změn po léčbě zářením u pacientek
s karcinomem prsu**

bakalářská práce

Autor práce: Jana Křížová

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Radiologický asistent

Vedoucí práce: MUDr. Hana Doleželová, Ph.D.

Datum odevzdání práce: 2. 5. 2012

Abstrakt

Karcinom prsu je nejčastějším zhoubným onemocněním u žen. V roce 2009 bylo v České republice zjištěno 5 975 nových případů. Jednou z hlavních modalit léčby je radioterapie, která kromě léčebných účinků může vést i ke vzniku ireverzibilních (chronických) postradiačních změn v ozářeném objemu. Ty významně ovlivňují kvalitu života pacientek. Práce je zaměřena na sledování výskytu pozdních radiačních změn u pacientek po ozáření karcinomu prsu v Masarykově onkologickém ústavu v Brně - chronickou radiodermatitidu, fibrózu podkoží a lymfedém. Tyto změny jsou u pacientek po ukončení radioterapie sledovány lékařem během pravidelných kontrol a klasifikovány dle stupnice RTOG/EORTC. Ke zpracování jsem použila soubor 98 pacientů (97 žen a 1 muže) léčených v MOÚ v letech 1998 – 2009, u nichž se projeví výše uvedené postradiační změny. Bylo provedeno vyhodnocení léčebného záměru a výskytu lymfedému před radioterapií. Byla rovněž zpracována statistika všech stupňů postižení v závislosti na ozařovací technice. U všech pacientů byla aplikována dávka 50 Gy standardní frakcionací 25 frakcí po 2 Gy, takže nebylo možné provést vyhodnocení závislosti výše aplikované dávky na riziku vzniku chronických změn. Pozdní změny se vyskytly u 74 % sledovaných pacientek. Ze statistiky vyplývá, že pacientky, u kterých byla ozářena oblast mammy nebo hrudní stěny a regionálních lymfatických uzlin, měly vyšší riziko vzniku chronických změn na kůži a vyšší riziko vzniku lymfedému, ale také menší riziko vzniku fibrózy podkoží.

Abstract

Breast carcinoma is the most common cancer in women. In 2009, 5,975 new cases were diagnosed in the Czech Republic. One of the main treatment modalities is radiotherapy, which, besides bringing treatment effects, may also cause post-radiation changes that significantly influence patients' quality of life. The work focuses on monitoring the occurrence of post-radiation changes following radiotherapy as part of breast carcinoma treatment – chronic radiodermatitis, hypodermic fibrosis and lymphedema, all at Masaryk Memorial Cancer Institute Brno. After the end of radiotherapeutic treatment these changes are monitored by the physicians during regular checks and classified on the RTOG/EORTC scale. I used a set of 98 patients (97 women and 1 man) treated at the Masaryk Memorial Cancer Institute Brno between 1998 and 2009 who suffered from the mentioned post-radiation changes. The data was assessed upon the purpose, radiation equipment used for the radiotherapy, and the degree of the studied conditions. Occurrence of lymphedema prior to radiotherapy was statistically analysed as well. All the patients received the same dose of 50 Gy with a standard fractionation scheme of 25 fractions by 2 Gy, and therefore no evaluation of coincidence of the applied dose with the risk of chronic changes occurrence was possible. Consequent changes occurred in 74 % of the studied patients. Statistics shows that patients who received radiation treatment of mamma or chest and regional lymph nodes were at higher risk of suffering chronic changes to the skin and higher risk of lymphedema, but at lower risk of hypodermic fibrosis.

Prohlášení

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci jsem 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 fakultou – elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejich internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích dne 2. 5. 2012

.....

Jana Křížová

Poděkování

Ráda bych poděkovala MUDr. Haně Doleželové, Ph.D. za vedení práce a za podnětné rady.

Dále bych chtěla poděkovat prof. MUDr. Pavlu Šlampovi, CSc. za poskytnutí dat z Nemocničního informačního systému a za konzultace a rady při zpracování práce.

Zvláštní poděkování patří RNDr. Marii Budíkové, Dr. a MUDr. Liboru Komínkovi za pomoc při statistickém zpracování.

Obsah

1	Současný stav.....	11
1.1	Anatomie.....	11
1.1.1	Mízní systém.....	11
1.1.2	Kůže	12
1.1.3	Mléčná žláza	12
1.2	Rizikové faktory	13
1.3	Prevence.....	14
1.4	Diagnostika	15
1.5	Prekancerozy.....	16
1.6	Karcinomy prsu.....	17
1.7	TNM klasifikace	18
1.8	Léčebná strategie	23
1.9	Radioterapie	24
1.9.1	Přístrojová technika	24
1.9.2	Plánování	24
1.9.3	Kritické orgány	26
1.9.4	Techniky ozařování.....	27
1.9.5	Dávky záření	28
1.9.6	Brachyterapie prsu	30

1.9.7	Kontraindikace radioterapie.....	31
1.9.8	Sledování po ozařování.....	31
1.10	Radiobiologie.....	32
1.10.1	Buněčný cyklus.....	32
1.10.2	Radiosenzitivita buňky	33
1.10.3	Fyziologické procesy v buňkách po ozáření.....	34
1.10.4	Cytokinový systém	36
1.10.5	Radiobiologické druhy zdravých tkání.....	37
1.10.6	Radiobiologické vlastnosti nádorů.....	37
1.10.7	Radiační morbidita.....	38
1.11	Reakce po ozáření.....	39
1.11.1	Akutní toxicita	39
1.11.2	Chronická toxicita.....	40
1.11.3	Hodnocení chronických změn po ozáření.....	42
2	Cíl práce a hypotéza.....	43
3	Metodika	44
4	Výsledky	45
5	Diskuze	58
6	Závěr	61
7	Klíčová slova	62
8	Seznam informačních zdrojů	63

9	Přílohy.....	65
---	--------------	----

Seznam použitých zkratk

CT	Počítačová tomografie
ČR	Česká republika
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
IMRT	Radioterapie s modulovanou intenzitou (Intensity-Modulated Radiation Therapy)
IGRT	Radioterapie řízená obrazem (Image-Guided Radiation Therapy)
MOÚ	Masarykův onkologický ústav v Brně
NIS	Nemocniční informační systém
NOR	Národní onkologický registr
PET	Pozitronová emisní tomografie
Rtg	Rentgen, rentgenový
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SW	software, programové vybavení
TNM	Nádorová nomenklatura (tumour nomenclature)
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky

Úvod

Karcinom prsu je nejčastějším zhoubným onemocněním u žen a jeho incidence každým rokem stoupá o 1-2 %. V České republice bylo v roce 2009 zjištěno 5 975 případů, což je v přepočtu na 100 000 žen 111,9 případů tohoto onemocnění. Se vzrůstající incidencí se zvyšuje také mortalita, ovšem ne tak prudce, což je jistě zapříčiněno lepší prevencí, časnou diagnostikou a kvalitnější léčbou. V roce 2009 byl zhoubný novotvar prsu příčinou úmrtí 1 607 žen. Karcinom prsu u mužů tvoří méně než 1 % všech onemocnění (22).

Léčba karcinomu prsu probíhá multidisciplinárně, proto je nutné správné stanovení diagnózy, histologie a stagingu, léčebné strategie. Pracoviště provádějící léčbu tohoto onemocnění musí mít odpovídající technické vybavení. Radioterapie je u karcinomu prsu jednou z hlavních léčebných modalit, a proto je třeba zvolit pro tuto léčbu moderně vybavené radioterapeutické pracoviště (přístroje pro 3D konformní radioterapii, IGRT), na kterých lze zajistit lepší léčebné výsledky a snížení postradiačních poškození zdravých tkání a orgánů (18).

1 SOUČASNÝ STAV

1.1 Anatomie

1.1.1 Mízní systém

Mízní systém zahrnuje

- mízu (lymfu) – tekutina s látkami v ní obsaženými
- mízní cévy (vasa lymphatica) – přijímají z tkáňového moku lymfu
- lymfatické buňky, tkáně, orgány – fungují v systému obrany organismu
- mízní uzliny (nodi lymphatici)
- roztroušené mízní uzlíky, tonsily, slezinu, thymus

Míza (lymfa) je bezbarvá, bělavá nebo lehce nažloutlá kapalina. Vzniká přestupem tkáňového moku stěnou mízní kapiláry do jejího nitra. Do mízy se vstřebávají ve vodě rozpustné živné látky a ve vodě nerozpustné tuky ve formě mikroskopických kapének. V míze jsou obsaženy lymfocyty, které jsou jejím tokem předávány do krevního oběhu.

Mízní uzliny (nodi lymphatici) jsou vejčité nebo ledvinovité orgány velikosti od 1 do 30 mm, uloženy na typických místech organismu jednotlivě nebo ve skupinách. Skupina uzlin, která přijímá mízu z určitého okrsku těla nebo orgánu (tributární oblasti), se nazývá regionální lymfatické uzliny. Mízní uzliny mají filtrační a imunobiologickou funkci – makrofágy z lymfy vycytávají nežádoucí obsah a většinu antigenů (2).

Při radioterapii karcinomu mammy a její svodné lymfatické oblasti je brán zřetel na:

- mízní uzliny krku - nodi cervicales laterales (uzliny na zevní straně krku), nodi cervicales anteriores (uzliny na přední straně krku) a jejich povrchové a hluboké uzliny, nodi supraclaviculares (řetězec laterálních hlubokých krčních uzlin)

podél horního okraje klavikuly), nodi retropharyngei (skupina hlubokých krčních uzlin za zadní stěnou hltanu)

- mízní uzliny a cévy axily – nodi lymphatici axillares (skupina asi 40 uzlin uložených v prostoru axily), truncus subclavius
- mízní uzliny a cévy hrudníku – nodi parasternales, nodi intercostales
- mízní cévy mléčné žlázy – plexus subareolaris (Sappeyova pleteň)

Odtok lymfy z mléčné žlázy probíhá do nodi lymphatici axillares, nodi parasternales, nodi supraclaviculares a částečně dalších uzlin hrudní stěny, např. nodi intercostales.

1.1.2 Kůže

Kůže je rozsáhlý plošný orgán na zevním povrchu těla. Má dvě hlavní vrstvy: epidermis (pokožka) a dermis (škára). K epidermis patří i útvary, které z ní vznikají – chlupy, nehty a kožní žlázy. Vazivovými septy je dermis připoutána k další vrstvě – podkožnímu vazivu, které odděluje kůži od povrchové facie nebo od periostu (2).

1.1.3 Mléčná žláza

Mléčná žláza (glandula mammae) je největší kožní žláza, která podmiňuje vyvýšení na přední straně hrudníku zvané prs (mamma). Mamma v plném vývoji sahá vertikálně od 3. do 6. žebra a horizontálně od parasternální čáry do přední čáry axilární. Velikost

prsu není vždy proporční k velikosti vlastní žlázy. Na vrcholku prsu je dvorec (areola mammae) o průměru 3 - 5 cm. Po obvodu dvorce jsou drobné hrbolky způsobené žlázkami glandulae areolares (Montgomeryi), které jsou stavebně shodné s mléčnou žlázou. Uprostřed areoly je prsní bradavka (papilla mammae). Na hrotu bradavky ústí 15 – 20 otvůrky mlékovody (ductus lactiferi). Těleso žlázy (corpus mammae) je vlastní žláza uložená uvnitř prsu. Tvoří ho laloky mléčné žlázy (lobi mammae), které se dále dělí na lalůčky mléčné žlázy (lobuli mammae). Mléčné vývody z lalůček (duktus lactiferi) se spojují v jeden mlékovod (duktus lactifer). V době laktace se v nich objevují rozšířená místa – sinus lactiferi, kde se hromadí mléko před odchodem z papily. Mléčnou žlázu v prsu obaluje tukový polštář dvěma vrstvami – premammární a retromammární. Vazivové pruhy (ligamenta suspensoria mammae) fixují žlázu k povrchové pektorální fascii (2).

1.2 Rizikové faktory

Karcinom prsu je nádor hormonálně dependentní, především na estrogeneru. Ten po navázání na estrogenní receptor buněk prsní tkáně indukuje zvýšenou produkci některých růstových faktorů a pravděpodobně i onkogenů, které svými produkty ovlivňují proliferační aktivitu buněk. U žen, které nerodily, u žen s časnou menarché a u žen s pozdější menopauzou je za fyziologických okolností delší doba působení estrogenů a tyto ženy pak mají vyšší riziko vzniku karcinomu prsu.

Dále je za rizikový faktor považováno jiné onemocnění prsu, zvláště cystický adenom nebo duktální papilom.

Vznik karcinomu prsu bývá spojován i s nezdravým způsobem života – obezitou (tvorba hormonů v tukové tkáni z cholesterolu), nedostatečnou fyzickou aktivitou,

zvýšenou konzumací tuků, pitím alkoholických nápojů, kouřením tabákových výrobků a nadměrným stresem.

Ozáření mléčné žlázy z důvodu jiného benigního nebo maligního onemocnění (např. ozáření lymfomů mantle technikou) je rizikové kvůli možnému vzniku zhoubného nádoru po ozáření (indukované nádory).

Pokud dojde k porušení rovnováhy mezi rizikovými a antiproliferačními faktory, vznikají genetické mutace. Jestliže buňka není schopna je sama reparovat, aktivují se některé onkogeny, což má vliv na růst a metastazování nádoru. Tímto způsobem vzniká tzv. sporadická forma, která tvoří asi 75 - 85 % karcinomů prsu.

10 - 15 % karcinomů prsu tvoří tzv. hereditární forma, v jejímž vzniku hrají roli dědičné mutace genů. Tato forma se vyskytuje často v obou prsech, u žen mladších 35 let a bývá spojena také s rizikem ovariálního karcinomu.

Možný protektivní vliv k zamezení vzniku karcinomu prsu má laktace delší než šest měsíců, vitamin A, betakaroten, omega-3 mastné kyseliny a tamoxifen (amtiestrogen) (18).

1.3 Prevence

Primární prevence si klade za cíl aktivní osvětou odstranit ze životního stylu takové faktory, které mohou být příčinou vzniku onkologického onemocnění (pití alkoholických nápojů, kouření tabákových výrobků, nesprávné stravovací návyky, nedostatek fyzické aktivity, nadměrný stres) (6).

Sekundární prevence se zaměřuje na vyhledávání časných stádií karcinomu prsu samovyšetřováním prsů, klinickým vyšetřováním prsů a mamografickým screeningem, kterému by se měly po 1 - 2 letech podrobit všechny ženy nad 45 let věku (21).

Terciální prevencí jsou odhalovány recidivy onemocnění a kontralaterální nádory prsů.

1.4 Diagnostika

Běžnou součástí života každé ženy by mělo být samovyšetřování prsů. Praktický lékař i gynekolog mají povinnost v rámci preventivní prohlídky zajistit ženám nad 45 let provedení mamografického screeningu, který je hrazen zdravotními pojišťovnami a který má v zobrazování prsu primární postavení. Jeho výtěžnost je 85 - 90 % (18). Umožňuje časnou diagnostiku primárního tumoru a recidivy, i po parciálním chirurgickém zákroku a poté provedené radioterapii.

Toto vyšetření je vhodné doplnit ještě ultrazvukovým vyšetřením, které zároveň umožňuje provést cílenou biopsii. U žen mladších než 40 let je kvůli denzitě prsní tkáně přínosnější vyšetření ultrazvukové než mamografické, není ovšem hrazeno ze zdravotního pojištění. Oba způsoby vyšetření prsů je vhodné provádět 5. - 8. den po skončení menstruace.

Při zjištění pozitivního nálezu je pacientka odeslána na specializované pracoviště, kde jsou provedena vyšetření sloužící ke stanovení rozsahu onemocnění (stagingu).

Klinické vyšetření se skládá z odebrání rodinné a osobní anamnézy a z fyzikálního vyšetření. To se zaměřuje na prohlídku prsů a spádových uzlin pohledem a pohmatem, ale i na oblasti potíží ženy, např. bolesti v zádech, potíže při dýchání, aj.

Biochemické a hematologické vyšetření slouží především ke zjištění hladiny tumorových markerů Ca15-3 a CEA a během léčby k jejich monitorování, neboť mohou odhalit případnou diseminaci.

K diagnostice lymfatických uzlin se provádí jejich ultrazvukové vyšetření a biopsie sentinelové uzliny prováděná během operace.

Dále je nutno provést ultrazvuk jater, RTG plic a kostí, scintigrafii kostí k odhalení vzdálených metastáz. Výpočetní tomografie (CT), případně magnetická rezonance jsou vhodné k vyloučení mozkových nebo plicních metastáz a posouzení jejich vztahu k okolním tkáním. K vyšetření prsu magnetickou rezonancí jsou indikovány těžké dysplazie u mladých žen, diagnostika multifokality (nádorová ložiska ve stejném kvadrantu jako primární tumor) a multicentricity (více okultních ložisek mimo kvadrant s primárním tumorem), dále vyšetření parenchymu po rekonstrukční operaci prsu, zejména po zavedení silikonu.

Duktografie je indikována v případě sekrece z bradavky, zvláště s příměsí krve, k odhalení intraduktálních nádorů.

Stupeň diferenciací (grading) tumoru a jeho histologický typ je verifikován z biopsie. Také jeho proliferační aktivita a přítomnost estrogenových a progesteronových receptorů.

1.5 Prekancerozy

K premaligním změnám u karcinomu prsu patří:

- duktální hyperplazie,
- atypická ductální hyperplazie,
- atypická lobulární hyperplazie.

1.6 Karcinomy prsu

Karcinomy prsu se dělí na:

Neinvazivní:

- duktální karcinom in situ (DCIS) vzniká v duktálním systému mléčné žlázy, častěji u žen po menopauze a častěji recidivuje. Vyskytuje se ve formě: diferencované (papilární, solidní) a málo diferencované (komedonový, komedokarcinom), který často přechází do invazivní formy;
- lobulární karcinom in situ (LCIS) vzniká v prsních lalůčkách, není detekovatelný mamograficky, vzniká častěji u žen před menopauzou a častěji je multicentrický (v 10 - 20 % v druhém prsu).

Invazivní:

- invazivní duktální karcinom, nejčastější z karcinomů prsu metastazující do kostí, plic a jater;
- komedonový karcinom, který má závažnější prognózu;
- inflamatorní karcinom, který se šíří lymfatickou cestou do celého prsu včetně kůže, rychle se lokálně šíří a časně regionálně a vzdáleně metastazuje;
- medulární karcinom, častější u mladších žen;
- mucinózní karcinom, rostoucí pomalu;
- papilární karcinom, častější u starších žen;
- trabekulární karcinom s lepší prognózou;
- scirhus se závažnou prognózou.

Lobulární karcinom

- invazivní karcinom s predominantou in situ komponenty;
- invazivní lobulární karcinom, méně častý, multicentrický, bilaterální, metastazující do ovárií, retroperitonea, mening.

Pagetův karcinom prsní bradavky je formou duktálního karcinomu in situ.

Cystosarcoma phylloides je většinou velký, ohraničený benigní nádor, má však i maligní formu.

Jiné karcinomy prsu - patří sem vzácné sarkomy, lymfomy a maligní melanomy prsu (17, 18).

1.7 TNM klasifikace

Pro klasifikaci zhoubných nádorů byl vyvinut již v padesátých letech 20. století TNM systém, který se stále zdokonaluje a zlepšuje. Pro klasifikaci nádorů existuje řada podkladů a kritérií např. anatomická lokalizace, klinický a patologický rozsah onemocnění, histologický typ a stupeň diferenciaci. Všechny výše popsané parametry ovlivňují výsledný stav nemoci. Cílem TNM klasifikace je jednoznačným způsobem zprostředkovat ostatním klinické informace (15).

T - primární nádor

TX primární nádor nelze hodnotit

T0 bez známek primárního nádoru

Tis karcinom in situ: Tis (DCIS) duktální karcinom in situ, Tis (LCIS) lobulární karcinom in situ, Tis (Paget) Pagetova choroba bradavky bez spojení s invazivním karcinomem nebo karcinomem in situ nacházejícím se v prsním parenchymu.

T1 nádor do 2cm v největším rozměru

T1mi mikroinvaze do 0,1cm v největším rozměru

T1a větší než 0,1cm, ne však více než 0,5cm v největším rozměru

T1b větší než 0,5cm, ne však více než 1cm v největším rozměru

T1c větší než 1cm, ne však více než 2cm v největším rozměru

T2 nádor větší než 2cm, ne však více než 5cm v největším rozměru

T3 nádor větší než 5cm v největším rozměru

T4 nádor jakékoliv velikosti s přímým šířením do stěny hrudní nebo do kůže

T4a šíření do stěny hrudní (nezahrnuje invazi pouze do m. pectoralis)

T4b stejnostranné ulcerace, satelitní kožní uzly nebo edém kůže

T4c současně obě výše uvedená kritéria 4a a 4b

T4d inflamatorní karcinom

N - regionální mízní uzliny

Regionální mízní uzliny jsou:

1. Axilární (stejnostranné) uzliny mohou být rozděleny do tří etáží. I. etáž - mízní uzliny laterálně od zevního okraje m. pectoralis minor. II. etáž - mízní uzliny mezi vnitřním a zevním okrajem m. pectoralis minor a mízní uzliny interpektorální. III. etáž - mízní uzliny mediálně od vnitřního okraje m. pectoralis minor a uzliny pod klíční kostí. Metastázy těchto uzlin představují horší prognózu.

2. Vnitřní mamární (stejnostranné) mízní uzliny v mezižeberním prostoru podél okraje sternu v nitrohruční fascii.

3. Supraklavikulární (stejnostranné) mízní uzliny ve fossa supraclavicularis, v trojúhelníku vymezeném svalovinou a šlachou m. omohyoideus, v. jugularis int., klíční kostí a v. subclavia. Okolní uzliny mimo tento trojúhelník jsou považovány za dolní krční mízní uzliny M1.

4. Intramamární mízní uzliny uvnitř prsu.

NX regionální mízní uzliny nelze hodnotit (např. dříve odstraněné)

N0 regionální mízní uzliny bez metastáz

N1 metastázy v pohyblivé stejnostranné axilární mízní uzlině I. a II. etáže

N2 metastázy ve stejnostranné axilární mízní uzlině I. a II. etáže, které jsou klinicky fixované nebo metastázy klinicky zřejmé v stejnosměrné vnitřní mamární uzlině, bez přítomnosti klinicky evidentních metastáz v axilárních mízních uzlinách

N2a metastázy v axilárních mízních uzlinách, fixovaných mezi sebou navzájem nebo k jiným strukturám

N2b metastázy pouze klinicky zřejmé ve vnitřní mamární mízní uzlině, bez přítomnosti klinicky evidentních metastáz v axilárních mízních uzlinách

N3 metastázy ve stejnostranné infraklavikulární mízní uzlině III. etáže s nebo bez postižení I. a II. etáže axilárních mízních uzlin nebo metastázy klinicky zřejmé ve stejnostranné vnitřní mamární mízní uzlině s klinicky evidentními metastázami v I. a II. etáži axilárních mízních uzlin, nebo metastázy ve stejnostranné supraklavikulární mízní uzlině s nebo bez postižení axilárních či vnitřních mamárních mízních uzlin

N3a metastázy v infraklavikulární mízní uzlině

N3b metastázy ve vnitřních mamárních a axilárních mízních uzlinách

N3c metastázy v supraklavikulární mízní uzlině

M - vzdálené metastázy

MX vzdálené metastázy nelze hodnotit

M0 bez vzdálených metastáz

M1 vzdálené metastázy

Kategorie M1 a pM1 mohou být blíže specifikovány označením:

plicní	PUL	kostní dřeň	MAR
kostní	OSS	pleurální	PLE
jaterní	HEP	peritoneální	PER
mozkové	BRA	nadledvinové	ADR
uzlinové	LYM	kožní	SKI
		jiné	OTH

pTNM patologická klasifikace

pT primární nádor - patologická klasifikace vyžaduje vyšetření primárního karcinomu bez makroskopické přítomnosti nádoru v okrajích resektátu. Případ může být klasifikován pT, je-li nádor v okrajích resektátu pouze mikroskopický. Kategorie pT odpovídají kategoriím T.

pN regionální mízní uzliny - patologická klasifikace vyžaduje resekci a histologické vyšetření alespoň dolních axilárních mízních uzlin (I. etáže). Taková resekce má standardně zahrnovat 6 a více mízních uzlin.

Poléčebná klasifikace ypN je hodnocena podle stejných výše uvedených pravidel jako klinická (předléčebná) klasifikace N. Kategorie ypN jsou totožné s kategoriemi pN.

Rozdělení do stádií

Systém TNM klasifikace je používán k popisu a záznamu anatomického rozsahu choroby. Karcinom in situ je zařazen jako stadium 0. Obecně platí, že nádory lokalizované v orgánu svého původu jsou zařazeny do stadia I a II, nádory lokálně pokročilé, zejména do regionálních mízních uzlin jako stadium III a nádory se vzdálenými metastázami jako stadium IV.

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1 včetně T1mi	N0	M0
Stadium IB	T0, T1 včetně T1mi	N1mi	M0
Stadium IIA	T0, T1 včetně T1mi	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0, T1 včetně T1mi, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	jakékoliv T	N3	M0
Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

1.8 Léčebná strategie

Po stanovení rozsahu onemocnění a diagnózy je rozhodováno multidisciplinárním týmem odborníků (chirurg, klinický onkolog, radiační onkolog, patolog, radiolog, psycholog, eventuelně další) o dalším léčebném postupu a kombinaci léčebných metod v určitém časovém sledu. Hlavní roli při rozhodování hrají prognostické faktory (pravděpodobná doba a kvalita přežití) a faktory prediktivní (odpověď pacientky na léčbu). Jsou to: klinické stadium, postižení uzlin, velikost nádoru, jeho histologický typ, grading, metastázy, věk pacientky, estrogenní a progesteronové receptory v tumorózní tkáni. Přihlíží se také k celkovému stavu pacientky a jejímu přání. Pro každé zdravotnické zařízení je důležité stanovení standardních léčebných postupů pro konkrétní diagnózu, které jsou v souladu s doporučeními odborných společností. Systémová léčba (chemoterapie, hormonální terapie, imunoterapie, podpůrná léčba aj.) je určena standardy České onkologické společnosti.

Léčba karcinomu prsu, stádií I, II, IIIA a operabilního IIIC, si vyžaduje právě multimodální léčbu. Primárně je prováděn chirurgický zákrok. Jedním jeho způsobem je prs šetřící operace (parciální mastektomie) - lumpektomie, kvadrantektomie, segmentální mastektomie, aj., která je možná u všech histologických typů invazivního karcinomu, kromě multifokálního tumoru. Další variantou je radikální mastektomie, která je doporučována např. u velkého tumoru, u malého tumoru ve velkém prsu nebo i u mladých žen s významnou rodinnou anamnézou. V případě pozitivního nálezu při biopsii axilární sentinelové lymfatické uzliny (SNB) je provedena částečná nebo kompletní axilární uzlinová disekce. Po všech těchto výkonech by vždy měla následovat radioterapie.

U žen s pozitivními estrogenními a progesteronovými receptory nebo u žen po menopauze se doporučuje hormonální léčba tamoxifenem nebo inhibitory aromatázy.

Premenopauzální pacientky a pacientky s pozitivními axilárními uzlinami jsou léčeny adjuvantní chemoterapií (17, 18).

1.9 Radioterapie

1.9.1 Přístrojová technika

K plánování a provádění radioterapie prsu a lymfatických uzlin se v MOÚ používají tyto přístroje: RTG simulátor Acuity iX, dvouspirální CT přístroj General Electric HiSpeed NX/i, plánovací systém pro teleterapii Eclipse, plánovací systém pro brachyradioterapii BrachyVision, rtg C-rameno Stenoscop2/9000, lineární urychlovač Clinac iX (Obrázek 1 přílohy) a dva Clinac 2100C/D (Obrázek 2 přílohy), afterloadingový HDR ozařovač pro brachyradioterapii VariSource 200.

1.9.2 Plánování

Podle lokálního rozsahu choroby, rozsahu chirurgického výkonu a prognostických faktorů je indikováno ozáření celého prsu či hrudní stěny nebo současně i svodné lymfatické oblasti – axilárních a nadklíčkových lymfatických uzlin. Na ambulanci Kliniky radiační onkologie je zkušeným radiačním onkologem pacientce vysvětlen optimální průběh radioterapie a po vzájemné domluvě objednan termín zahájení přípravy s eventuální hospitalizací na lůžkovém oddělení.

Na simulátoru je zvolena vhodná ozařovací poloha pacientky. Častěji to je poloha na zádech (supinační poloha) s elevací a fixací ipsilaterální horní končetiny, lépe ale obou horních končetin, a podložením hrudníku klínem různého sklonu (Obrázek 3 přílohy). Hlava je vytočena na bok od svazku záření. U pendulujících prsů je možná jejich fixace termoplastickým materiálem přes hrudník. Poloha na břiše (pronační) je vhodná u pacientek s objemnými prsy, u nichž by v supinační poloze došlo k ozáření velkého objemu plic (Obrázek 5 přílohy). Lze ji ovšem použít pouze v případě ozařování mammy bez lymfatických uzlin. Zvolená poloha je pak řádně popsána

v ozařovacím protokolu a dodržována po celou dobu radioterapie. Zároveň je na hrudníku barevně vyznačena oblast, v jejímž rozsahu jsou na CT zhotoveny plánovací řezy v intervalu 0,5 - 1 cm. Referenční řez je umístěn do předpokládaného středu cílového objemu.

V plánovacím systému je v každém CT řezu prováděno konturování GTV, CTV, PTV a objemů kritických orgánů. GTV (Gross Tumor Volume - nádorový objem) – oblast primárního tumoru nebo metastatického postižení prokazatelně určená diagnostickými zobrazovacími metodami. CTV (Clinical Target Volume - klinický cílový objem) – zahrnuje CTV a oblast předpokládaného mikroskopického šíření choroby, případně i svodný lymfatický systém: a) lůžko tumoru (bývá již během operace označeno chirurgem RTG kontrastními svorkami) + oblast celé mammy nebo hrudní stěny v rozsahu původního uložení prsu s ohledem na lokalizaci tumoru a jizvy po mastektomii + svodná lymfatická oblast, pokud je indikována k radioterapii, b) kůže mammy u inflamatorního karcinomu nebo při prorůstání mammy do kůže. PTV (Planning Target Volume - plánovací cílový objem) – CTV + lem 1cm, který kompenzuje nepřesnosti způsobené pohybem jednotlivých orgánů i pacienta a nepřesnosti při nastavení pacienta do ozařovací polohy. Poté je plánujícím radiologickým fyzikem a lékařem radioterapeutem vybráno nejvhodnější rozložení dávky v PTV objemu a vyhotoven izodózní plán. (Obrázky 4, 6 a 7 přílohy).

Po schválení izodózního plánu probíhá na simulátoru jeho ověřování přímo na pacientce, zakreslení definitivních značek na kůži, zhotovení simulačních snímků a uložení všech dat. U ozařovací techniky dvou asymetrických polí s fyzickými nebo dynamickými klíny nelze pro in vivo dozimetrii využít referenční dávku, kterou počítá plánovací systém. V tom případě je ještě přibližně ve středu pole od axily zakreslena na kůži značka pro in vivo měření (16, 17).

1.9.3 Kritické orgány

Při tvorbě izodózního plánu je nutné zohlednit rozložení dávky v okolních tkáních a kritických orgánech podle jejich tolerančních dávek $TD_{5/5}$ (dávka záření, která při ozařování za standardních podmínek nezpůsobí více než 5 % těžkých komplikací v průběhu 5 let po ozařování) a řídit se doporučeními ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements). Při ozařování prsu jsou kritickými orgány:

- plíce – ozářený objem by měl být co nejmenší, dle ICRU 30 Gy nejvíce ve 200 cm^3 , z důvodu rizika vzniku akutní pneumonitidy či pozdní fibrózy plicního parenchymu, až těžké respirační insuficience
- srdce – při klasické frakcionaci je $TD_{5/5}$ srdce 40 - 45 Gy dle velikosti ozářeného objemu, dle ICRU je obecně akceptovatelná dávka 30 Gy ve 30 cm^3 ozářeného objemu, je zde riziko vzniku perikarditidy, anginy pectoris, změn na EKG až srdečního selhání
- mícha – riziko postižení stoupá s dávkou záření a ozářeným objemem, $TD_{5/5}$ max. 50 Gy v objemu 10 cm^3 , ve 20 cm^3 max. 47 Gy, hrozí riziko vzniku L'Hermittova syndromu (pocit elektrických výbojů v páteři při předklonu hlavy) až plegie
- plexus brachialis – při překročení $TD_{5/5}$ 60 Gy riziko vzniku plexopatie
- kontralaterální prsní tkáň - dle ICRU je obecně akceptovatelná dávka méně než 5 Gy, riziko stochastických účinků, indukce nádorů
- ramenní, akromioklavikulární kloub – riziko poškození kloubu s následným omezením hybnosti až radionekróza
- štítná žláza – riziko vzniku hypothyreózy po dávce 15 - 50 Gy

- žebra – riziko vzniku poiradiačně indukované osteoporózy nebo fraktur žeber po dávkách nad 50 Gy
- jícen – riziko vzniku akutní esofagitidy při dávkách 20 - 30 Gy (16, 17).

1.9.4 Techniky ozařování

Ozáření mammy, hrudní stěny po mastektomii – technika dvou protilehlých tangenciálních polí, mediálního a laterálního, s využitím kompenzačních nebo dynamických klínů k homogenizaci dávky v cílovém objemu a vícemelového kolimátoru (MLC) nebo individuálních vykrývacích bloků k úpravě tvaru pole a snížením dávky na rizikové orgány. Případně lze aplikovat jedno přímé elektronové pole.

Regionální uzliny (nadklíčkové, podklíčkové a axilární I. a II. etáže) – technika dvou konvergentních polí s kompenzačními nebo dynamickými klíny nebo technika jednoho přímého předního pole s event. dosycením axily ze zadního pole. Úprava tvaru pole individuálními bloky nebo MLC.

Regionální uzliny (nadklíčkové, podklíčkové a axilární III. etáže) – technika jednoho přímého pole s mírným nakloněním 10 - 20 stupňů od oblasti míchy (k šetření míchy a polykacích cest) nebo technika dvou protilehlých polí, v závislosti na hloubce cílového objemu. Úprava tvaru pole individuálními bloky nebo MLC.

Mamma nebo hrudní stěna společně se svodnou lymfatickou oblastí – výše uvedené techniky s využitím asymetrických clon, napojení polí se umísťuje do oblasti 2. žebra nebo 2. interkostálního prostoru (4).

Cílené ozáření lůžka tumoru po parciální mastektomii – podle hloubky uložení původního tumoru označeného svorkami. Technika dvou konvergentních polí brzdným

zářením nebo u nádorů uložených podkožně technika jednoho přímého elektronového pole o potřebné energii.

Oboustranná parciální či totální mastektomie pro bilaterální karcinom – současná technika tangenciálních protilehlých polí na obě lokality s vykrytím plic v laterálních polích. V oblasti nad sternem nutná separace polí.

Parasternální uzliny – v případě, že je nutné tuto oblast ozářit, technika jednoho přímého elektronového pole, které svým okrajem navazuje na okraj mediálního tangenciálního pole (17).

1.9.5 Dávky záření

Kurativní radioterapie je indikována u inoperabilních stádií lokálně pokročilého onemocnění, u inflamatorního karcinomu, při nedostatečné odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii či chemo-hormonoterapii nebo při odmítnutí operace ze strany pacientky. Ozařuje se oblast prsu standardní frakcionací 5 x 2,0 Gy/týden do dávky 50 Gy (bez boost ozáření až 60 - 64 Gy) a cíleně oblast tumoru 20 - 24 Gy do celkové dávky 60 - 74 Gy. Současně s tím je ozařována oblast regionálních nadklíčkových a axilárních uzlin 48 - 50 Gy s event. cíleným ozářením reziduální metastatické uzliny určené palpačně nebo diagnostickým vyšetřením dávkou 10 - 20 Gy malým polem. Celková dávka na oblast axilárních uzlin je 56 - 60 Gy, případně s boostem 64 - 66 Gy. Hyperfrakcionace je možná u pacientek s inflamatorním karcinomem. Lze aplikovat:

- 42 frakcí po 1,2 Gy 2 x denně s minimálním odstupem 6 hodin mezi frakcemi, 5 dní v týdnu do celkové dávky 57,6 Gy,
- 40 frakcí po 1,4 Gy 2 x denně s minimálním odstupem 6 hodin mezi frakcemi, 5 dní v týdnu do celkové dávky 56 Gy, poté boost.

Hypofrakcionace je možná u pacientek vysokého věku nebo s významnými interkurentními chorobami, event. s paliativním záměrem. Lze aplikovat

- 19 - 20 x 2,3 Gy do celkové dávky 43,7 - 46,0 Gy,
- 15 - 16 x 2,66 Gy do celkové dávky 39,9 - 42,56 Gy,
- 16 - 17 x 2,5 Gy do celkové dávky 40,0 - 42,5 Gy,
- 13 - 14 x 3,0 Gy do celkové dávky 39,0 - 42,0 Gy.

Při ozařování reziduálního infiltrátu elektronovým svazkem nebo brzdovým svazkem malými tangenciálními poli lze zvolit akcelerovanou frakcionaci:

- 7 - 9 x 2,5 Gy do celkové dávky 17,5 - 22,5 Gy
- 5 - 7 x 3,0 Gy do celkové dávky 15,0 - 21,0 Gy

Adjuvantní radioterapie je nejčastěji prováděnou léčbou zářením u karcinomu prsu. V případě invazivních karcinomů je indikována vždy po prs zachovávajícím chirurgickém výkonu a lokální kontrola i celkové přežití je srovnatelné s radikální mastektomií. Radioterapie snižuje riziko vzniku lokální recidivy až o 30-40%. Má být zahájena do 6 týdnů od operace, pokud není plánována chemoterapie. U pacientek absolvujících adjuvantní chemoterapii je možný odklad adjuvantní radioterapie 2-6 měsíců.

Neinvazivní karcinomy DCIS - oblast celé mammy 46 - 50 Gy standardní frakcionací s následným boostem na oblast lůžka tumoru 10 - 16 Gy.

Invazivní karcinomy s negativní SNB - oblast celé mammy 46 - 50 Gy standardní frakcionací s následným boostem na oblast lůžka tumoru 10 - 20 Gy.

Invazivní karcinomy po disekci axily - oblast celé mammy 46 - 50 Gy s následným boostem na oblast lůžka tumoru 10 - 20 Gy. Ozáření supraklavikulárních a axilárních uzlin se provádí v případě 4 a více pozitivních uzlin v axile 46 - 50 Gy.

Cystosarcoma phyloides - oblast celé mammy či hrudní stěny 50 Gy standardní frakcionací s následným boostem na oblast lůžka tumoru 10 - 16 Gy.

Axilární lymfadenopatie.– mamma , axilární a nadklíčkové/podklíčkové uzliny 50 Gy standardní frakcionací, následný boost na axilu 10 - 16 Gy (4, 17).

1.9.6 Brachyterapie prsu

V MOÚ je v HDR brachyterapii používáno ^{192}Ir . K dosažení co nejlepšího geometrického uspořádání podle Pařížského dozimetrického systému je výhodné použití šablony (template), která zaručuje přesné geometrické rozmístění katetrů. Její zavádění se provádí za krátkodobé anestezie (4) (Obrázek 8 přílohy).

Samostatná intersticiální brachyterapie - akcelerovaná parciální brachyterapie (APBI) patří v MOÚ ke standardním způsobům adjuvantní radioterapie po konzervativním chirurgickém výkonu. Nahrazuje zevní radioterapii v délce trvání 6 - 7 týdnů. Mohou ji podstoupit pacientky nad 60 let s karcinomem prsu ve stadiu T1 N0 M0, které neměly předchozí radioterapii na oblast prsu a s uložením tumoru v hloubce více než 3-4 cm. Pomocí RTG simulátoru nebo C ramene je na kůži pacientky zakreslena poloha klipů označujících původní uložení tumoru, přičemž pacientka leží ve stejné poloze jako při implantaci šablony s katetry. Vzdálenost katetrů od kůže a žeber musí být minimálně 1 - 2 cm. Plánování se provádí pomocí CT v 3 mm řezech a s identifikací katetrů v CT obraze (Obrázek 9 přílohy). 100 % předepsané dávky musí pokrývat více než 90 % objemu PTV. Maximální dávka na kůži musí být nižší než 70 % předepsané dávky. Pro HDR je předepsána frakcionace 8 x 4,0 Gy 2 x denně

s minimálním odstupem 6 hodin do celkové dávky 32,0 Gy nebo 7 x 4,3 Gy 2 x denně do celkové dávky 30,3 Gy.

Cílené ozáření na oblast lůžka tumoru jako boost k zevní radioterapii je prováděno před zahájením zevního ozařování, protože akutní postradiační změny by mohly implantaci oddálit nebo ztížit. Jednorázově je aplikována dávka 9-10 Gy (17).

1.9.7 Kontraindikace radioterapie

Absolutní kontraindikací radioterapie je těhotenství pacientky, její nesouhlas s léčbou nebo předchozí ozařování na oblast hrudní stěny či prsu. Relativní kontraindikací je kolagenní vaskulární onemocnění. Pokud je přesto radioterapie prováděna, je vhodné omezit dávku na 45 Gy.

1.9.8 Sledování po ozařování

Během léčby jsou pacientky 1x týdně sledovány lékařem, který kontroluje krevní obraz, zvláště hodnoty leukocytů, a také hodnotí akutní toxicitu. Hodnocen je erytém, epilace, deskvamace kůže dle RTOG/EORTC stupnice a zapisován do RT modulu nemocničního informačního systému.

Podle Diagnosticko-léčebných postupů MOÚ následují po ukončení léčby dispenzární kontroly po 4-6 týdnech, dále po dobu 2 let po ozáření každé 3-4 měsíce, do 5 let každých 6 měsíců a od 6. roku 1x ročně. Při nich je prováděno klinické vyšetření, hodnocení chronické toxicity kůže, podkoží a lymfedému dle RTOG/EORTC a

zapisováno do RT modulu NIS a 1x ročně indikováno vyšetření mamografem, nejdříve však 6 měsíců po léčbě.

1.10 Radiobiologie

1.10.1 Buněčný cyklus

Buněčný cyklus je perioda mezi dvěma buněčnými děleními. Má čtyři fáze: G1, S, G2, M.

Fáze G1 (G = gap, angl. mezera) trvá nejdéle, buňka je ve stavu po rozdělení.

S fáze (S = syntéza) je náročná na energii, dochází totiž k replikaci DNA, tj. ke zdvojení genetického materiálu buňky. Každá neopravená chyba v procesu replikace může vést k vážným poruchám v genetické výbavě buňky.

Fáze G2 nastává po replikaci DNA. Probíhá syntéza proteinů nutných k zabezpečení hladkého rozdělení jedné mateřské buňky na dvě dceřiné.

Fáze M (M = mitóza) je fáze vlastního dělení buňky, výsledkem jsou dvě dceřiné buňky, které vstupují do dalšího buněčného cyklu.

Tento složitý cyklus podléhá ještě několikastupňové regulaci. Tu zajišťují tzv. **kontrolní body cyklu („checkpointy“)**. Nacházejí se v klíčových bodech cyklu a slouží k posouzení stavu buňky a její schopnosti v cyklu pokračovat. Pokud kontrolní mechanismy naleznou chybu, zastaví buněčný cyklus, spustí opravné mechanismy nebo, v případě neopravitelného poškození, mechanismy vedoucí k programové smrti buňky (apoptóze). V současnosti jsou známy čtyři kontrolní body, pro každou fázi buněčného cyklu jeden. Hlavním regulačním bodem je G1-checkpoint na konci G1 fáze. Má za úkol zajistit dobrý stav buňky před vstupem do S fáze a tím absolutní přesnost

aplikace. Checkpoint v S fázi kontroluje průběh transkripce. G2-checkpoint dohlíží na integritu mateřské buňky před zahájením dělení. M-checkpoint se nachází v anafázi mitotického dělení, tj. ve fázi oddělování genetického materiálu do budoucích dceřiných buněk. Zabezpečuje správný průběh mitózy (3, 8).

1.10.2 Radiosenzitivita buňky

Pro citlivost buněk k ionizujícímu záření stále platí základní radiobiologický zákon formulovaný v roce 1906 francouzskými vědci Bergonié a Tribondeauovou, že radiosenzitivní tkáně jsou tkáně s velkým počtem rychle se dělících málo diferencovaných buněk. Naopak radiorezistentní jsou tkáně s málo se dělícími nebo nedělícími se diferencovanými buňkami (8).

Míra poškození buňky ionizujícím zářením je dána geneticky určenou radiosenzitivitou buňky, fází buněčného cyklu, ve které se buňka nachází, a typem záření, kterému je buňka vystavena.

Vnímavost buňky vůči ionizujícímu záření není během buněčného cyklu stejná. Nejvyšší citlivost buněk je na konci G1 a G2 fáze v místě checkpointů. Pokud je buňka vystavena účinkům ionizujícího záření v okamžiku vstupu do kontrolního bodu cyklu, je velmi pravděpodobné, že poškození DNA zářením v kontrolním bodě bude vyhodnoceno jako neopravitelné a buňka zahyne apoptotickou smrtí. Tytéž účinky záření mimo kontrolní body cyklu nejsou adekvátně vyhodnoceny a buňka má větší pravděpodobnost přežití radiačního poškození.

1.10.3 Fyziologické procesy v buňkách po ozáření

V živých organismech existují vrozené fyziologické mechanismy reakce na poškození způsobené ionizujícím zářením. Rodney Withers je v 70. letech 20. století souhrnně definoval jako tzv. čtyři R – reparace, regenerace, reoxygenace a redistribuce.

Reparace

Principem efektu ionizujícího záření je fyzikální děj – **ionizace**. Při ní se mění rovnováha mezi počtem protonů v jádře a elektronů v obalu a atom nebo molekula se tím mění v iont – částici s elektrickým nábojem. Rozeznáváme dva typy – ionizaci přímou a nepřímou. **Ionizace přímá** je způsobena zářením, které je nositelem elektrického náboje, např. elektronovým zářením. Působí přímo téměř na všechny buněčné orgány, přičemž nejvýznamnější je účinek na jadernou DNA. Záření způsobuje zlomy dvojšroubovice DNA. Jednoduché zlomy na jednom vlákně je buňka schopna sama opravit. Dvojitě zlomy DNA, tedy zlomy obou vláken, způsobuje především záření s vysokým lineárním přenosem energie (LET). Reparace dvojitých zlomů je složitější a čím více je jich zářením způsobeno, tím vyšší je pravděpodobnost zničení buňky. Schopnost buňky opravit si tato těžká poškození DNA je určena především její radiosenzitivitou.

Ionizaci nepřímou způsobuje záření bez elektrického náboje, tedy fotony – rentgenové záření X a gama záření. Její podstatou je účinek na vodu v buňce. Záření způsobuje radiolýzu vody a vznik volných kyslíkových, hydroxylových a peroxidových radikálů, které jsou pro buňku vysoce toxické (7).

Regenerace

Každá tkáň v organismu se skládá z buněk mateřských (kmenových) a buněk dceřiných (efektorových). **Kmenové buňky** slouží jako zásoba dceřiných buněk, jsou schopny nekonečné proliferace a svým dělením produkují jak identickou kmenovou buňku, tak i buňku dceřinou. Tento proces zajišťující stálý počet kmenových a

efektorových buněk se nazývá asymetrické dělení. Efektorové buňky nemají schopnost nekonečného dělení, jejich hlavním úkolem je plnit funkci danou svým typem a umístěním, např. u buněk vazivové tkáně produkovat kolagen. Po určité době, dané délkou jejich životního cyklu, zanikají programovanou buněčnou smrtí (apoptózou).

Během radioterapie jsou v první fázi poškozeny kmenové buňky, což je dáno jejich vysokou proliferační aktivitou a tudíž radiosenzitivitou. Ubývají-li kmenové buňky, následuje úbytek buněk dceřiných a tím dochází k ohrožení funkčnosti dané tkáně. Aby byla funkčnost tkáně zachována, kmenová buňka se rozdělí symetricky na dvě buňky efektorové. Tím je zajištěn dostatek efektorových buněk, ovšem za cenu úbytku kmenových buněk. Přitom kritický úbytek až úplné vymizení kmenových buněk by vedl k destrukci a zániku tkáně. Proto ve druhé fázi adaptace na účinky ionizujícího záření nastává akcelerovaná repopulace klonogenních buněk. Při ní zahájí kmenové buňky svou překotnou proliferaci tak, aby zachovaly existenci celé tkáně. Tento děj probíhá na úkor dceřiných buněk, které již nejsou schopny zajistit funkci tkáně a nastává insuficience ozařované tkáně. Klinicky se insuficience tkáně projeví v nástupu akutní radiační morbidity. Při klasické frakcionované radioterapii nastává akcelerovaná repopulace koncem třetího týdne a vrcholí čtvrtý týden léčby, kdy pacient začíná mít potíže související s ozařováním dané lokality, např. erytém. Třetí fáze regenerace nastupuje kolem pátého týdne léčby. Úbytek kmenových buněk pokračuje, ale není již kritický díky předchozí akcelerované repopulaci a efektorové buňky zajišťují bazální funkčnost tkáně. Přestože se pokračuje v radioterapii, klinicky dochází k ústupu potíží pacienta. Zvyšování celkové dávky již nevede k růstu akutních potíží, zvyšuje se ale pravděpodobnost pozdní radiační morbidity.

Reoxygenace

Význam kyslíku pro účinnost radioterapie je zásadní. Podstatou efektu radioterapie je vznik kyslíkových radikálů, které poškozují buněčnou DNA. Při absenci kyslíku se snižuje účinnost radioterapie a pro stejný efekt záření v hypoxických tkáních je třeba navýšit dávku. Faktor udávající relativní účinnost záření v přítomnosti a nepřítomnosti kyslíku se nazývá kyslíkový efekt (OER, oxygen enhancement ratio). Buňky dobře

oxygenované jsou 2,5 – 3 x citlivější na fotonové záření než buňky hypoxické. Reoxygenace, tj. snížení hypoxie, je tedy v radioterapii žádoucí.

V nádoru je hypoxické prostředí vlivem nedokonale vytvořeného cévního řečiště – dodavatele kyslíku. Se zmenšujícím se počtem nádorových buněk díky radioterapii se zlepšuje průtok krve kapilárami a také zkracuje vzdálenost mezi kapilárami a nádorovými buňkami. To má za následek vznik kyslíkových radikálů a tzv. redistribuci.

Redistribuce

V důsledku hypoxie přecházejí nádorové buňky do klidové G_0 fáze, kdy jsou nejméně citlivé na účinky ionizujícího záření. Při frakcionované radioterapii se zvyšuje dostupnost kyslíku v nádoru, buňky mají příznivější podmínky pro svůj růst a vstupují do růstových fází buněčného cyklu, ve kterých jsou citlivější na ozáření. Tomuto jevu se říká synchronizace (3, 12).

1.10.4 Cytokinový systém

Reakci tkáně s ionizujícím zářením lze kromě mechanismu úbytku potenciálně mitotických buněk (model kmenové buňky) doložit i působením cytokinového systému. Cytokiny jsou intercelulární signální polypeptidy, které jsou produkovány určitým typem buněk na základě genové exprese již několik hodin po ozáření. Po svém uvolnění jsou schopny cestou autokrinní (vazba na receptor na povrchu membrány stejné buňky), parakrinní (vazba k jiné buňce v místě vzniku) či endokrinní (účinek zprostředkovaný přenosem krví do vzdálených míst) informovat a ovlivňovat sebe samy či jiné buňky. Po ozáření dojde k rozvoji dvou typů reakcí, které mohou přecházet plynule jedna v druhou. V akutní fázi se jedná o zánětlivou reakci, které se zúčastní zánětlivé cytokiny IL-1, IL-6, TNF α a jsou produkovány aktivovanými imunitními buňkami (makrofágy, lymfocyty apod.) Uvolnění těchto cytokinů vede k aktivaci dalších imunitních buněk,

které začnou produkovat pro-fibrotické cytokiny. Tato produkce v řádech měsíců po ozáření vede k rozvoji typické pozdní chronické fáze, tedy fibróze. Model se uplatňuje při jednorázových dávkách 10 Gy a vyšších (8).

1.10.5 Radiobiologické druhy zdravých tkání

Velmi zjednodušeně lze říci, že v lidském organismu rozlišujeme dva druhy tkání.

Hierarchický typ tkání (H-typ) je charakterizovaný vysokou proliferační aktivitou kmenových buněk a tedy vysokou radiosenzitivitou. H-typ tkání je zodpovědný za tzv. **časnou radiační morbiditu (early efekt)**. Druhým typem jsou tkáně s nízkou proliferační aktivitou kmenových buněk, nazývaný **flexibilní (F-typ)**. Jsou to nejčastěji pojivové či podpůrné tkáně s nízkou radiosenzitivitou. Poškození tkání typu F je příčinou **pozdní radiační morbidity (late efektu)**.

1.10.6 Radiobiologické vlastnosti nádorů

Základním pravidlem radiobiologie nádoru je, že radiosenzitivita nádorové tkáně vychází z radiosenzitivity tkáně, ze které nádor vyrůstá. To je dále ovlivněno několika faktory. Těmi základními jsou velikost tumoru – větší počet buněk znamená nutnost většího počtu poškození buněk a tedy i vyšší dávku, stupeň diferenciacie tumoru (histopatologický grading) – nízce diferencované tumory mají rychlou proliferaci a tedy i větší radiosenzitivitu, a cévní zásobení nádoru – bohaté cévní zásobení znamená větší okysličení tumoru a tedy i větší radiosenzitivitu.

Podle novějších výzkumů existují u nádorů, stejně jako u zdravých tkání, buňky klonogenní a dceřiné. Dceřiné nádorové buňky mají omezenou životnost a po určitém počtu dělení spontánně hynou bez ohledu na případnou protinádorovou léčbu. Klonogenní nádorové buňky jsou také schopny nekonečné proliferace jako u zdravých tkání, jejich podíl na celkové nádorové populaci je však řádově 10^{-3} . Cílem onkologické léčby je tedy kompletní zničení klonogenních nádorových buněk.

1.10.7 Radiační morbidita

Radiační morbidita se dělí na časnou a pozdní. Neplatí, že morbidita časná přechází v morbiditu pozdní, jedná se o dvě různá poškození. V současnosti jsou však popsány výjimky u gastrointestinální toxicity při radioterapii prostaty a akutní pneumonitidy při ozařování plic. Takový druh pozdní morbidity, která je způsobena akutní morbiditou, se nazývá **konsekvenční pozdní morbidita** a je důkazem funkčního propojení tkání typu H s tkáněmi typu F.

Časná radiační morbidita (early efekt) je dána vysokou proliferační aktivitou kmenových buněk tkání typu H, tzn. že poškození hierarchických tkání zářením je rychlé, nastává již v začátku ozařovacího cyklu. Klíčovým faktorem je zde tedy počet frakcí, nikoli velikost jednotlivé dávky. I malá dávka aplikovaná vícekrát způsobí poškození těchto tkání. Časná radiační morbidita může být závažná, nepředstavuje ale pro pacienta zásadní nebezpečí, většinou se upraví po skončení ozařovacího cyklu.

Pozdní radiační morbidita (late efekt) nastává až po skončení ozařovacího cyklu, po několika týdnech, měsících, v řadě případů i po několika letech. Je důsledkem poškození tkání typu F s nízkou proliferační aktivitou kmenových buněk. Ty se nedělí permanentně, ale pouze podle potřeby, při úbytku dceřiných buněk, které mají dlouhý životní cyklus. Poškození kmenové buňky F-tkáně zářením nastane v průběhu

ozařování, projeví se ale až v momentě, kdy se buňka pokusí projít mitózou a hyne v důsledku poškození zářením. Zásadním faktorem ovlivňujícím pozdní morbiditu je výše jednotlivé dávky. S rostoucí jednotlivou dávkou roste pravděpodobnost poškození F-tkáně.

1.11 Reakce po ozáření

Při léčbě zářením není možné zcela se vyhnout zdravým tkáním, které v různé míře náleží do ozařovaného objemu. Důležité je zhodnotit rizika vzniku, míry a možností jak nežádoucí účinky ovlivnit. V praxi se toxicita radioterapie z hlediska časového faktoru dělí na akutní a chronickou. Na její vznik má vliv také frakcionace záření. Na vznik akutních nežádoucích účinků radioterapie má vliv celková dávka, na vznik chronických změn velikost dávky na jednotlivé frakce.

1.11.1 Akutní toxicita

Akutní (časné) reakce vznikají v průběhu léčby a do tří měsíců po léčbě. Jsou dočasné a reparable, ale mohou dosáhnout takové závažnosti, že je nutné léčbu přerušit či ukončit. Ale riziko těchto změn je obvykle menší než užitek vyplývající ze zničení nádorových buněk. Změny jsou nejvýraznější ve tkáních s rychle proliferujícími buňkami, jako jsou kůže, sliznice a hematopoetický systém. Jsou to tkáně s častým buněčným dělením kmenových buněk, ze kterých vznikají diferencované funkční buňky. Ztráta funkčních diferencovaných buněk vede k rozvoji akutní reakce. Její

intenzita a trvání je ovlivněna rychlostí s jakou jsou doplněny kmenové a následně diferencované funkční buňky.

Změny na kůži po ozáření se nazývají radiodermatitis. Vznik kožní reakce je častý, zejména při kurativní a konkomitantní chemoradioterapii. Existuje rozdílná citlivost kůže na záření, nejcitlivější jsou rusovlasí a světloulasí lidé. Reakci lze pozorovat obvykle kolem druhého a třetího týdne léčby s vrcholem ke konci nebo zhruba týden po ukončení léčby. Většina kožních reakcí se zhojí do 4-6 týdnů po skončení ozařování. Preventivně je vhodné kůži nevystavovat mechanickému dráždění (např. těsný oděv), fyzikálnímu (slunění) a chemickému (aplikace deodorantů). Akutní radiodermatitida se rozděluje podle závažnosti do tří stupňů: I. stupeň – radiodermatitis erythematosa (erytém), II. stupeň – radiodermatitis bullosa (vlhká deskvamace), III. stupeň – radiodermatitis necrotica (časný vřed).

Ke změnám po ozáření dochází i na kožních adnexech. Nejcitlivější na záření jsou folikuly vlasů. Radiorezistence dále vzrůstá od vousů přes obočí, ochlupení v axilách a okolí genitálu. Nejrezistentnější jsou řasy. K vypadávání vlasů a chlupů dochází za 3 týdny po ozáření. V ozářených oblastech začnou znovu růst vlasy za 1-3 měsíce, nenastane-li tak do 6 měsíců, vlasy již nenarostou. Dochází i k atrofii mazových a potních žláz, snižuje se jejich činnost. Po kožní reakci III. stupně dojde k jejich úplnému zničení.

1.11.2 Chronická toxicita

Chronické (pozdní) reakce se projevují v období 3 až 18 měsíců po léčbě nebo i více let. Vyskytují se ve tkáních s pomalým obratem buněk, jako je podkožní tkáň, plíce, srdce, ledviny, mozek, játra, svaly, tudíž k náhradě buněk a reparaci dochází pomalu. Změny jsou rozmanité, např. atrofie kůže, sklerotizace podkožního vaziva,

depilace, poškození adnex nebo mikrovaskulatury se vznikem teleangiektázií. Tyto změny jsou ireparabilní, trvale tak ovlivňují kvalitu života. Jejich rozvoj nelze předpokládat prostřednictvím akutních změn, neboť jsou poškozeny jiné druhy buněk.

Chronická radiodermatitida se zpočátku projevuje suchostí kůže, menším ochlupením v ozařované oblasti, sníženou mazovou a potní sekrecí. Vytváří se drobné teleangiektázie.

Lymfedém je závažné chronické onemocnění lymfatického systému, které nejčastěji postihuje končetiny, ale může se manifestovat i v oblasti hlavy, krku, trupu a také na genitálu. Postihuje muže i ženy. Je výsledkem narušené lymfatické drenáže tkání při normální či narušené kapilární filtraci. Lymfedém je definován jako vysokoproteinový otok vzniklý nahromaděním vysokomolekulárních látek a volné tekutiny v intersticiu při dysfunkci lymfatického systému a neadekvátní proteolýze. Podle etiologie se dělí na primární a sekundární. Primární, vrozený lymfedém, je způsoben nedostatečným vyvinutím mízního systému. Lymfedém sekundární je častější, je častou komplikací po léčbě karcinomu prsu. Otok se vyvíjí během měsíce až několika let. Je rozlišován benigní, v praxi převažující, a maligní typ sekundárního lymfedému. Maligní typ vzniká útlakem nebo invazí primárního nádoru či metastázy do mízního systému. Benigní typ je většinou pooperační, způsobený odebráním uzlin při disekci axily, nebo poradiační. Ke komplikacím lymfedému u onkologicky nemocných patří i zvrát v lymfangiosarkom, který vzniká při chronickém elefantiatickém hromadění lymfy, obvykle 5 - 20 let po léčbě karcinomu prsu. Na končetině s lymfedémem může také dojít k výsevu kožních metastáz primárního tumoru, které se posléze rozpadají v obtížně se hojící rány a vředy.

Fibróza podkoží vzniká zhruba po půl roce intenzivního otoku, vlivem tlaku lymfy (9, 14).

1.11.3 Hodnocení chronických změn po ozáření

Hodnocení chronických změn po ozáření podle RTOG/EORTC, 5. stupeň je smrt.

Tabulka 1 Stupnice RTOG/EORTC

Tkáň/ orgán	Stupeň 0	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4
Kůže	Norm.	Lehká atrofie, pigmentové změny, částečná alopecie	Mapovitá atrofie, mírné telangiektazie, úplná alopecie	Značná atrofie, velké telangiektazie	Ulcerace
Podkoží	Norm.	Lehká indurace (fibróza), a ztráta podkožního tuku	Střední fibróza asymptomatická, lehká plošná kontraktura <10% redukce délky	Těžká indurace a ztráta podkožní tkáně, plošná kontraktura, >10% redukce délky	Nekróza
Lymfedém	Norm.	latentní lymfedém, přítomný asymptomatický edém, bez omezení funkce končetiny, vhodná příležitostní rehabilitace	reverzibilní lymfedém, intermitentní, ale snesitelná bolest (symptomatický edém), omezující pracovní činnost, nutná komprese a intermitentní rehabilitace	ireverzibilní lymfedém, perzistentní intenzivní bolest, vadící denní aktivitě, sekundární dysfunkce končetiny, nutná lékařská intervence, trvalá lékařská a rehabilitační péče	elefantiáza, neústupná až nesnesitelná bolest, kompletní ztráta funkce končetiny, chirurgická intervence

(13, 17)

2 CÍL PRÁCE A HYPOTÉZA

Cíl práce:

- sledování pozdních radiačních změn u pacientek po ozáření karcinomu prsu, zaměřené na fibrózy podkoží, lymfedému, chronické radiodermatitidy v MOÚ Brno,
- zhodnocení pozdních radiačních změn podle počtu výskytu, typu změn a doby vzniku,
- porovnání aplikované dávky a techniky radioterapie s výskytem pozdních změn,
- statistické zpracování výskytu pozdních radiačních změn.

Hypotéza:

Riziko vzniku chronických změn po ozáření prsu je závislé na velikosti aplikované dávky a použité technice

3 METODIKA

V MOÚ v Brně se na Klinice radiační onkologie od roku 2007 v Nemocničním informačním systému do karty pacienta zapisuje stupeň postradiačních změn podle mezinárodní stupnice RTOG/EORTC. Sledovaní pacienti v mém souboru byli ozařováni na Klinice radiační onkologie MOÚ v Brně v letech 1998 až 2010. Tyto údaje jsem použila k tvorbě souboru pro statistické sledování. Soubor tvoří pacienti s karcinomem prsu, u nichž byl po ozařování při pravidelných kontrolách zaznamenán určitý stupeň postradiačních změn. Pacienti byli na více kontrolách, z těchto kontrol se do statistiky bral údaj, kde byl stupeň postradiačních změn nejvyšší. Pro statistické vyhodnocení jsem si vytvořila tabulku, kde byl uveden věk pacienta, diagnóza, datum ozáření, celková dávka, počet frakcí, dávka na frakci, datum kontroly po ozáření, resp. doba po ozáření v měsících, účel radioterapie a stupeň postradiačních změn podle stupnice RTOG/EORTC pro chronickou dermatitidu, lymfedém a fibrózu podkoží. Do poznámky jsem uvedla, zda byl u pacienta pozorován lymfedém před radioterapií.

Pro statistické zpracování bylo použito standardních statistických metod v systému Matlab. Užívá se zde pojem statistická hypotéza, což je určitý předpoklad rozdělení náhodných veličin (v případě mého statistického výpočtu se jedná o rozdělení zda postradiační změny u pacientů nastanou nebo ne). Při testování statistických hypotéz se používají dvě hypotézy. Jedna je nulová H_0 , kterou testujeme a druhá je alternativní (k nulové) H_1 . Výsledkem testu je rozhodnutí o nulové hypotéze. Přijetí nulové hypotézy znamená, že ji považujeme za možnou, zamítnutí nulové hypotézy je ekvivalentní přijetí alternativní hypotézy. Při použití statistického SW se k rozhodování o nulové hypotéze používá p-hodnota. P-hodnota zjednodušeně řečeno znamená, jaká je pravděpodobnost, že by testovací kritérium dosáhlo své hodnoty, případně hodnot ještě vyšších svědčících pro H_0 , pokud by H_0 opravdu platila. Čím menší je p-hodnota tím nepravděpodobnějšího výsledku (za předpokladu platnosti H_0) bylo dosaženo (1). K testování nulové hypotézy jsem použila chí-kvadrát test nezávislosti. Matematický popis testu je v příloze práce.

4 VÝSLEDKY

Statisticky zpracovávaný soubor tvoří 98 pacientů, z toho 97 žen a 1 muž.

Věk pacientů v době ozařování a dobu po ozařování ukazuje Tabulka 2. Z tabulky je zřejmé, že minimální věk pacienta byl 26 let, maximální 83 roků. Doba kontroly po ozařování byla minimálně 6 měsíců, maximálně 135 měsíců.

Tabulka 2 Věk pacientů a doba po radioterapii v měsících

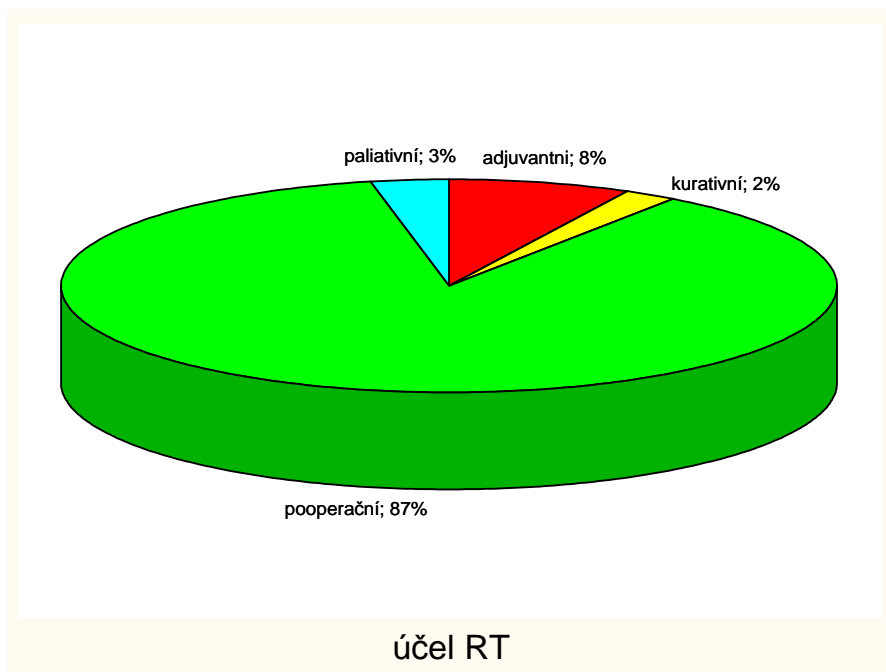
Proměnná	N platných	Medián	Minimum	Maximum	Rozpětí
věk	98	59	26	83	57
doba po RT	98	29	6	135	129

Tabulka 3 Graf 1 ukazují za jakým účelem byla u pacientů radioterapie provedena. Z tabulky a grafu je zřejmé, že největší zastoupení 87 % je pooperační radioterapie, 8 % adjuvantní radioterapie, 3 % paliativní a 2 % kurativní radioterapie. U šesti pacientek nebyl účel radioterapie zaznamenán.

Tabulka 3 Četnost účelu radioterapie

účel RT	Četnost	Rel.četnost (%)
adjuvantní	7	7,6
kurativní	2	2,2
pooperační	80	87,0
paliativní	3	3,3
celkem	92	100,0

Graf 1 Účel radioterapie

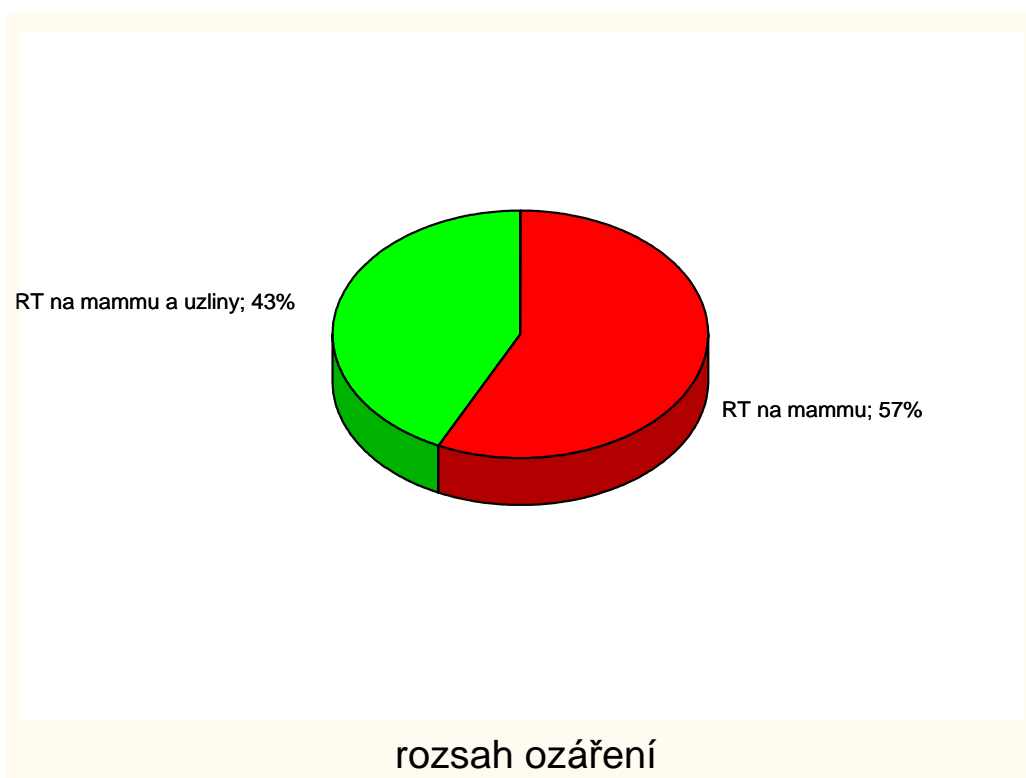


Tabulka 4 a Graf 2 ukazují jaký byl rozsah provedeného ozáření. 57 % ozářených pacientů mělo radioterapii na oblast mammy nebo hrudní stěny, 43 % pacientů mělo radioterapii na oblast mammy nebo hrudní stěny a regionálních lymfatických uzlin.

Tabulka 4 Rozsah ozáření

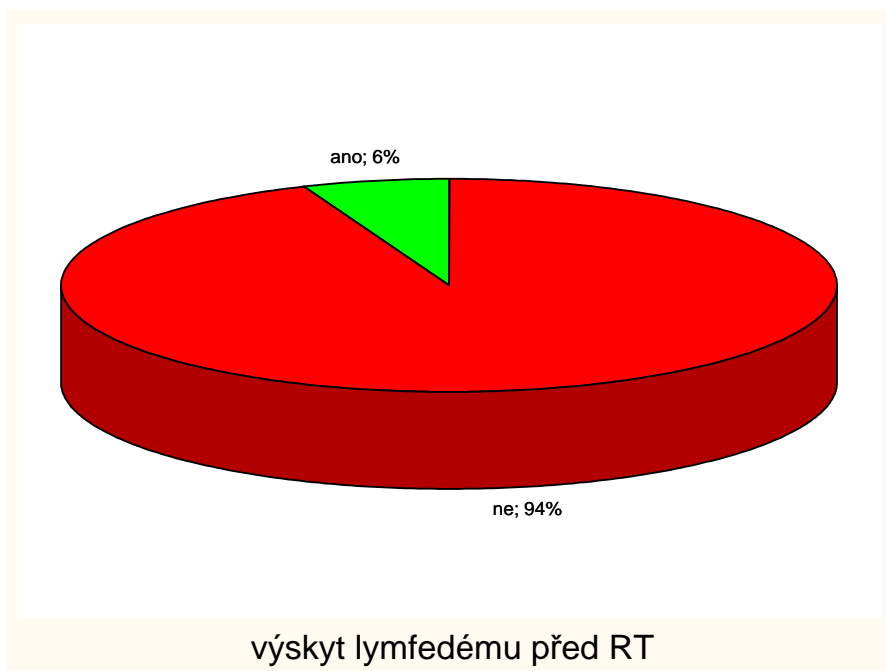
RT	Četnost	Rel.četnost (%)
RT na mammu	56	57,1
RT na mammu a uzliny	42	42,9
celkem	98	100,0

Graf 2 Rozsah ozáření



U 6 pacientek byl pozorován incipientní lymfedém po operaci ještě před radioterapií. U zbývajících pacientek pozorován nebyl.

Graf 3 Výskyt lymfedému před radioterapií



Z celkového počtu 98 pacientů změny po radioterapii karcinomu prsu nastaly u 73 pacientů, což je 74,5 %, u 25 pacientů změny po radioterapii nenastaly což je 25,5 %. Je to zřejmé z Tabulka 5 a Graf 4.

Tabulka 5 Četnost výskytu pozdních změn

pozdní změny	Četnost	Rel.četnost (%)
změny nenastaly	25	25,5
změny nastaly	73	74,5
celkem	98	100,0

Graf 4 Výskyt pozdních změn po radioterapii

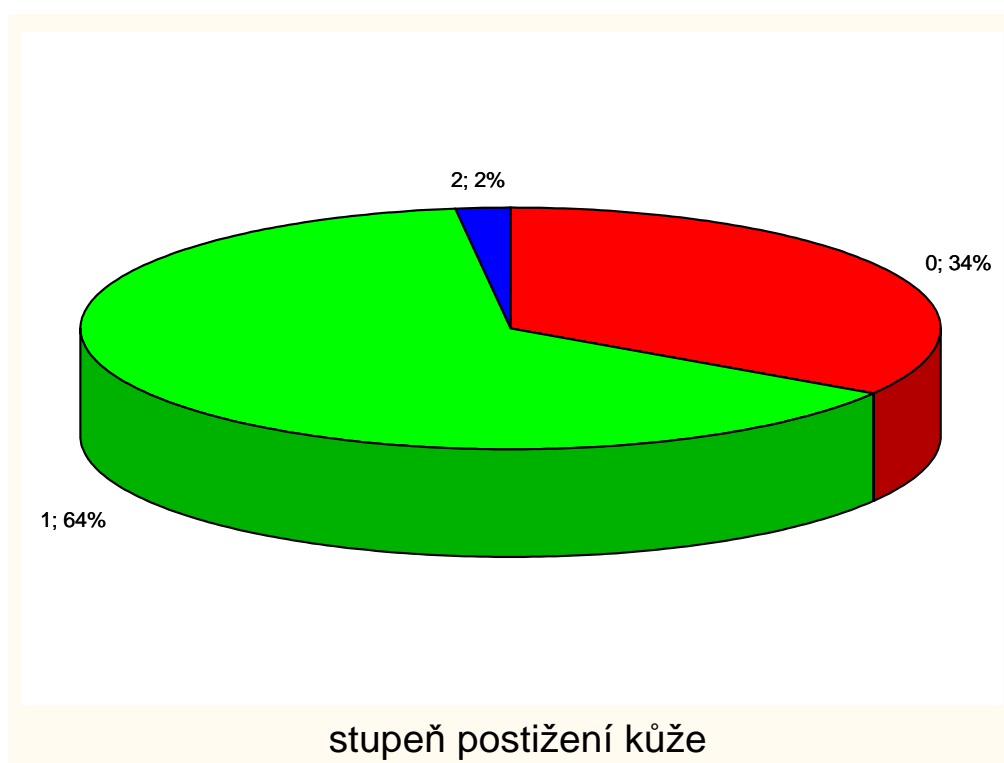


Tabulka 6 a Graf 5 ukazují četnost výskytu chronické radiodermatitidy s ohledem na stupeň postižení. U 1 pacientky nebyl stupeň poškození kůže zaznamenán, tato pacientka nebyla do statistiky zahrnuta.

Tabulka 6 Četnost výskytu postižení kůže (chronická radiodermatitida)

kůže	Četnost	Rel.četnost (%)
0	33	34,0
1	62	63,9
2	2	2,1
celkem	97	100,0

Graf 5 Četnost výskytu postižení kůže s ohledem na stupeň postižení

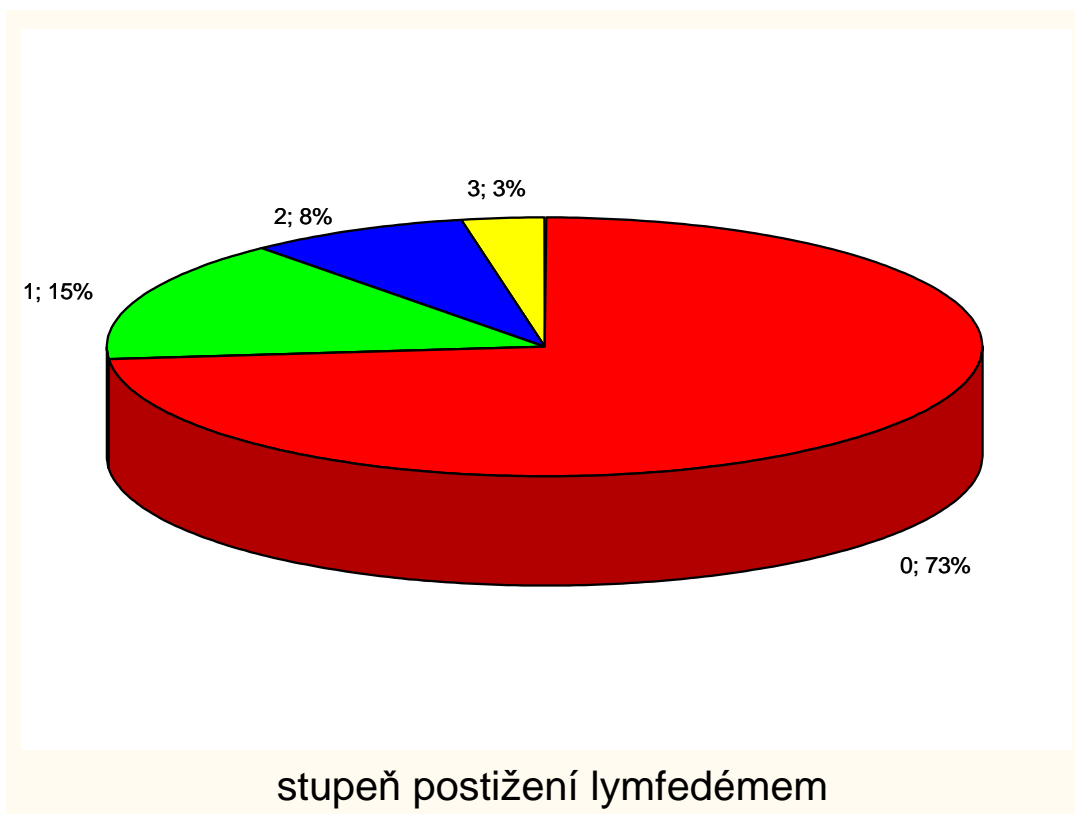


Tabulka 7 a Graf 6 ukazují četnost a stupně postižení lymfedémem u pacientů po radioterapii.

Tabulka 7 Četnost výskytu postižení lymfedémem

lymfedém	Četnost	Rel.četnost (%)
0	72	73,5
1	15	15,3
2	8	8,2
3	3	3,1
celkem	98	100,0

Graf 6 Četnost výskytu postižení lymfedémem s ohledem na stupeň postižení



Tabulka 8 a Graf 7 ukazují četnost výskytu postižení fibrózou podkoží u pacientů po radioterapii. U 5 pacientů nebyl stupeň postižení fibrózou podkoží zaznamenán, nejsou tedy zahrnuti do statistiky.

Tabulka 8 Četnost výskytu postižení fibrózou podkoží

podkoží	Četnost	Rel.četnost (%)
0	56	60,2
1	35	37,6
2	2	2,2
celkem	93	100,0

Graf 7 Četnost výskytu postižení fibrózou podkoží s ohledem na stupeň postižení



Tabulka 9 ukazuje, že z 56 pacientů, kteří byli ozáření pouze na oblast mammy nebo hrudní stěny, došlo k pozdním změnám u 37 pacientů, tj. v 66,1 % případů. Ze 42 pacientů, kteří byli ozáření na oblast mammy nebo hrudní stěny a regionálních lymfatických uzlin, došlo k pozdním změnám u 36 pacientů, tj. u 85,7 % případů.

Tabulka 9 Četnost výskytu pozdních změn

	pozdní změny	skupina RT na mammu	skupina RT na mammu a uzliny	Řádk. součty
Četnost	změny nenastaly	19	6	25
Sloupc. četn.		33,93%	14,29%	
Četnost	změny nastaly	37	36	73
Sloupc. četn.		66,07%	85,71%	
Četnost	Vš.skup.	56	42	98

Pro statistické vyhodnocení byla stanovena **nulová hypotéza**: pacienti, kteří byli ozáření pouze na oblast mammy nebo hrudní stěny, mají stejnou pravděpodobnost výskytu jakýchkoliv pozdních změn jako pacienti, kteří byli ozáření na oblast mammy či hrudní stěny i lymfatických uzlin. **Alternativní hypotéza**: pacienti, kteří byli ozáření pouze na oblast mammy nebo hrudní stěny, mají jinou pravděpodobnost výskytu jakýchkoliv pozdních změn jako pacienti, kteří byli ozáření na oblast mammy či hrudní stěny i lymfatických uzlin.

Pro výpočet pravděpodobnosti výskytu pozdních změn byl použit chí-kvadrát test nezávislosti. Testová statistika nabývá hodnoty 4,8732, odpovídající p-hodnota je 0,02728, tedy na hladině významnosti 0,05. Na základě výsledku p-hodnoty byla zamítnuta nulová hypotéza, platí tedy hypotéza alternativní, že **pravděpodobnost výskytu pozdních změn závisí na tom, zda byl pacient ozářen pouze na oblast mammy nebo mammy a lymfatických uzlin.**

$$\text{Z podílu šancí OR} = \frac{19 \cdot 36}{6 \cdot 37} = 3,08 \text{ plyne, že pacient, který byl ozářen pouze na}$$

oblast mammy či hrudní stěny, má 3,08 x větší šanci, že u něj nenastanou pozdní změny než pacient, který byl ozářen na oblast mammy či hrudní stěny a regionálních lymfatických uzlin.

Tabulka 10 popisuje četnosti výskytu chronické radiodermatitidy s ohledem na rozsah provedené radioterapie. Z 56 pacientů, kteří byli ozáření pouze na oblast mammy nebo hrudní stěny, došlo k výskytu chronické radiodermatitidy u 33 pacientů, tj. v 58,3 % případů. Ze 41 pacientů, kteří byli ozáření na oblast mammy nebo hrudní stěny a regionálních lymfatických uzlin, došlo k pozdním změnám u 31 pacientů, tj. u 75,6 % případů.

Tabulka 10 Četnost výskytu chronické radiodermatitidy podle rozsahu radioterapie

	změny na kůži	skupina RT na mammu	skupina RT na mammu a uzliny	Řádk. součty
Četnost	ne	23	10	33
Sloupc. četn.		41,07%	24,39%	
Četnost	ano	33	31	64
Sloupc. četn.		58,93%	75,61%	
Četnost	Vš.skup.	56	41	97

Pro statistické vyhodnocení byla stanovena **nulová hypotéza**: pacienti, kteří byli ozáření pouze na oblast mammy nebo hrudní stěny, mají stejnou pravděpodobnost výskytu chronické radiodermatitidy jako pacienti, kteří byli ozáření na oblast mammy či hrudní stěny i lymfatických uzlin. **Alternativní hypotéza**: pacienti, kteří byli ozáření pouze na oblast mammy nebo hrudní stěny, mají jinou pravděpodobnost výskytu chronické radiodermatitidy jako pacienti, kteří byli ozáření na oblast mammy či hrudní stěny i lymfatických uzlin.

Pro výpočet pravděpodobnosti výskytu pozdních změn byl použit chí-kvadrát test nezávislosti. Testová statistika nabývá hodnoty 2,9343, odpovídající p-hodnota je 0,0867, tedy na hladině významnosti 0,05. Nulovou hypotézu nezamítáme, protože p je větší než 0,05. **Nezávisí tedy na tom, zda byl pacient ozářen na mammu nebo mammu a uzliny.**

Z podílu šancí $OR = \frac{23 \cdot 31}{10 \cdot 33} = 2,16$ plyne, že pacient, který byl ozářen pouze na oblast mammy nebo hrudní stěny, má 2,16 x větší šanci, že u něj nastanou pozdní

změny na kůži než pacient, který byl ozářen na oblast mammy nebo hrudní stěny a regionálních lymfatických uzlin.

Tabulka 11 uvádí četnosti výskytu fibrózy podkoží podle rozsahu provedené radioterapie. Z 55 pacientů, kteří byli ozářeni pouze na oblast mammy nebo hrudní stěny, došlo k pozdním změnám v podkoží u 22 pacientů, tj. ve 40 % případů. Z 38 pacientů, kteří byli ozářeni na oblast mammy nebo hrudní stěny a regionálních lymfatických uzlin, došlo k pozdním změnám u 15 pacientů, tj. u 39,5 % případů.

Tabulka 11 Četnost výskytu fibrózy podkoží podle rozsahu radioterapie

	změny v podkoží	skupina RT na mammu	skupina RT na mammu a uzliny	Řádk. součty
Četnost	ne	33	23	56
Sloupc. četn.		60,00%	60,53%	
Četnost	ano	22	15	37
Sloupc. četn.		40,00%	39,47%	
Četnost	Vš.skup.	55	38	93

Pro statistické vyhodnocení byla stanovena **nulová hypotéza**: pacienti, kteří byli ozářeni pouze na oblast mammy nebo hrudní stěny, mají stejnou pravděpodobnost výskytu fibrózy podkoží jako pacienti, kteří byli ozářeni na oblast mammy či hrudní stěny i lymfatických uzlin. **Alternativní hypotéza**: pacienti, kteří byli ozářeni pouze na oblast mammy nebo hrudní stěny, mají jinou pravděpodobnost výskytu fibrózy podkoží jako pacienti, kteří byli ozářeni na oblast mammy či hrudní stěny i lymfatických uzlin.

Pro výpočet pravděpodobnosti výskytu pozdních změn byl použit chí-kvadrát test nezávislosti. Testová statistika nabývá hodnoty 0,0026, odpovídající p-hodnota je 0,9593. Na základě výsledku p-hodnoty nebyla zamítnuta nulová hypotéza, že **pravděpodobnost výskytu fibrózy podkoží nezávisí na tom, zda byl pacient ozářen pouze na mammu nebo na mammu a uzliny.**

$$\text{Z podílu šancí OR} = \frac{33 \cdot 15}{23 \cdot 22} = 0,98 \text{ plyne, že pacient, který byl ozářen pouze na}$$

oblast mammy nebo hrudní stěny, má 0,98 x menší šanci, že u něj nenastanou pozdní

změny v podkoží než pacient, který byl ozářen na oblast mammy nebo hrudní stěny a regionálních lymfatických uzlin.

Tabulka 12 ukazuje četnosti výskytu lymfedému podle rozsahu provedené radioterapie. Z 56 pacientů, kteří byli ozáření pouze na oblast mammy nebo hrudní stěny, došlo k výskytu lymfedému u 8 pacientů, tj. ve 14,3 % případů. Ze 42 pacientů, kteří byli ozáření na oblast mammy nebo hrudní stěny a regionálních lymfatických uzlin, došlo k výskytu lymfedému u 18 pacientů, tj. u 42,9 % případů.

Tabulka 12 Četnost výskytu lymfedému podle rozsahu radioterapie

	výskyt lymfedému	skupina RT na mammu	skupina RT na mammu a uzliny	Řádk. součty
Četnost	ne	48	24	72
Sloupc. četn.		85,71%	57,14%	
Četnost	ano	8	18	26
Sloupc. četn.		14,29%	42,86%	
Četnost	Vš.skup.	56	42	98

Pro statistické vyhodnocení byla stanovena **nulová hypotéza**: pacienti, kteří byli ozáření pouze na oblast mammy nebo hrudní stěny, mají stejnou pravděpodobnost výskytu lymfedému jako pacienti, kteří byli ozáření na oblast mammy či hrudní stěny i lymfatických uzlin. **Alternativní hypotéza**: pacienti, kteří byli ozáření pouze na oblast mammy nebo hrudní stěny, mají jinou pravděpodobnost výskytu lymfedému jako pacienti, kteří byli ozáření na oblast mammy či hrudní stěny i lymfatických uzlin.

Pro výpočet pravděpodobnosti výskytu pozdních změn byl použit chí-kvadrát test nezávislosti. Testová statistika nabývá hodnoty 10,0513, odpovídající p-hodnota je 0,0015. Na základě výsledku p-hodnoty byla zamítnuta nulová hypotéza, platí hypotéza alternativní, že **pravděpodobnost výskytu lymfedému závisí na tom, zda byl pacient ozářen pouze na mammu nebo na mammu a uzliny.**

Z podílu šancí $OR = \frac{48 \cdot 18}{24 \cdot 8} = 4,5$ vyplývá, že pacient, který byl ozářen pouze na

oblast mammy nebo hrudní stěny, má 4,5 x větší šanci, že u něj nedojde ke vzniku lymfedému než pacient, který byl ozářen na oblast mammy nebo hrudní stěny a regionálních lymfatických uzlin.

5 DISKUZE

Masarykův onkologický ústav v Brně je zaměřen na komplexní léčbu onkologických onemocnění, z nichž velmi častým je právě karcinom prsu. Jednou z hlavních modalit léčby vedle chirurgie a chemoterapie je radioterapie, která kromě léčebných účinků může vést i ke vzniku postradiačních změn. Mezi nejčastější změny patří právě chronická radiodermatitida, fibróza podkoží a lymfedém. Tyto změny mohou významně ovlivnit kvalitu života pacientek, fyzicky i psychicky. Modernější techniky radioterapie, jako například IMRT a IGRT, mohou přinést zlepšení rozložení dávky v cílovém objemu a tím i snížení postradiačního poškození.

Ozařovaní pacienti jsou pravidelně doživotně sledováni. Během těchto dispenzárních kontrol je mimo jiné sledován vznik a vývoj chronických postradiačních změn. Stupně těchto změn jsou zaznamenávány lékařem do Nemocničního informačního systému. Od července 2007 do června 2011 bylo shromážděno přibližně 3800 záznamů o kontrolách pacientů po léčbě karcinomu prsu. Výsledky z těchto kontrol sloužily jako zdroj dat pro statisticky zpracovaný soubor. Zde může dojít k mírnému zkreslení dat, neboť pacient se při kontrolách nesetkává vždy se stejným lékařem a zhodnocení změn je subjektivní. Každý lékař může jinak posoudit stupeň postradiační změny.

Ze sledovaného souboru 98 pacientů se některá chronická postradiační změna projevila u 74 % pacientů, u 26 % pacientů se neprojevila žádná ze sledovaných změn.

1. stupeň chronické radiodermatitidy se projevil u 64 % pacientů, 2. stupeň u 2 % pacientů, stupeň 3 nebyl pozorován. U 33 % pacientů se chronická dermatitida neprojevila.

1. stupeň fibrózy podkoží se vyskytl u 38 % pacientů, 2. stupeň u 2 % pacientů, stupeň 3 nebyl pozorován. U 60 % pacientů se fibróza podkoží neprojevila.

1. stupeň lymfedému se vyskytl u 15 % pacientů, 2. stupeň u 8 % pacientů a stupeň 3 u 3 % pacientů. U 74 % pacientů se lymfedém neprojevil.

U žádného postižení nebyly pozorovány stupně 4 a 5. Stupeň 3 se projevil u pacientů s lymfedémem. Stupeň 2 se projevil nejvíce u pacientů s lymfedémem - 8,2 %, u fibrózy podkoží a chronické radiodermatitidy to bylo jen u 2 % pacientů. Pokud k postradiačnímu postižení došlo, tak bylo nejčastěji ohodnoceno stupněm 1. Z hlediska pravděpodobnosti vzniku postradiačních změn je významný rozsah radioterapie. U pacientů, u nichž byla provedena radioterapie na oblast mammy či hrudní stěny a lymfatických uzlin, byla pravděpodobnost vzniku postradiačních změn vyšší než u pacientek, u nichž byla ozářena pouze mamma či hrudní stěna. Použitím statistického chí-kvadrát testu nezávislosti se dospělo k závěru, že pacientka s ozářením mammy či hrudní stěny má přibližně 3 x větší pravděpodobnost, že u ní nenastanou postradiační změny než pacientka s ozářením mammy či hrudní stěny a lymfatických uzlin. Vznik chronické radiodermatitidy se u pacientů s ozářením mammy či hrudní stěny projevuje s pravděpodobností 2 x menší než u pacientů s ozářením mammy či hrudní stěny a lymfatických uzlin. Pravděpodobnost vzniku fibrózy je téměř stejná u pacientů s ozářením mammy či hrudní stěny a s ozářením mammy či hrudní stěny a lymfatických uzlin. Pravděpodobnost vzniku lymfedému je u pacientů s ozářením mammy či hrudní stěny 4,5 x menší než u pacientů s ozářením mammy či hrudní stěny a lymfatických uzlin.

Z dostupných internetových odkazů a publikací se mi nepodařilo zjistit, zda byla na jiných pracovištích v ČR nebo v zahraničí provedena obdobná statistika rizika vzniku postradiačních změn. Nebylo možné provést srovnání s jinými informačními zdroji nebo srovnat rizika vzniku postradiačních změn v MOÚ s jinými pracovišti v ČR.

U většiny pacientů byla aplikována dávka 50 Gy standardní frakcionací, 25 frakcí po 2 Gy. Jiné celkové dávky byly aplikovány u tak malého počtu pacientů, že je nebylo možné statisticky vyhodnotit. Z tohoto důvodu hypotézu, že riziko vzniku chronických změn je závislé na velikosti aplikované dávky nebylo možné posoudit a statisticky vyhodnotit.

Hypotéza, že na vznik postradiačních změn má vliv použitá ozařovací technika, resp. rozsah radioterapie, byla potvrzena.

6 ZÁVĚR

Z dostupných internetových odkazů a publikací se mě nepodařilo zjistit, zda byla na jiných pracovištích v ČR nebo v zahraničí provedena obdobná statistika rizika vzniku postradiačních změn. Nebylo možné provést srovnání s jinými informačními zdroji nebo srovnat rizika vzniku postradiačních změn v MOÚ s jinými pracovišti v ČR.

Je tedy zřejmé, že vznik postradiačních změn má vliv použitá ozařovací technika, resp. rozsah radioterapie.

U 74 % pacientů po radioterapii karcinomu prsu dochází ke vzniku některé postradiační změny.

Riziko vzniku chronických změn s aplikovanou dávkou pravděpodobně roste, ale ze statisticky zpracovávaného souboru tuto hypotézu nebylo možné potvrdit. Hypotéza, že riziko postradiačních změn souvisí s použitou technikou se podařilo statisticky potvrdit.

Výsledky statistiky mohou využít lékaři MOÚ při informovanosti pacientů o možnosti vzniku chronických změn po léčbě ionizujícím zářením u pacientek s karcinomem prsu. Pacientky ve větším riziku změn více sledovat a zajistit preventivní opatření k zabránění vzniku lymfedému (masáže, nezatěžovat ruku, správná léčba případných zranění). V budoucnu lze porovnat výsledky této práce s riziky pozdních změn u pacientek, které absolvovaly brachyradioterapeutickou léčbu karcinomu prsu.

7 KLÍČOVÁ SLOVA

Radioterapie

Karcinom prsu

Fibróza

Lymfedém

Chronická dermatitida

8 SEZNAM INFORMAČNÍCH ZDROJŮ

1. BUDÍKOVÁ, M., LERCH, T., MIKOLÁŠ Š. *Základy statistické metody*, 1. vydání, Brno, Masarykova univerzita 2005, ISBN 80-210-3886-1
2. ČIHÁK, R. *Anatomie*, 2. vydání, Grada, 2002, ISBN 80-7169-970-5
3. FELTL, D., CVEK. J. *Klinická radiobiologie*, 1. vydání, Tobiáš, Havlíčkův Brod 2008, ISBN 978-80-7311-103-8
4. HYNKOVÁ, L., ŠLAMPA, P. a kol. *Radiační onkologie – učební texty*, 1. vydání, Masarykův onkologický ústav Brno, 2009, 242 stran
5. KLIMEŠOVÁ, M., HAŽMUKOVÁ, H. *Léčba poradiačních reakcí*, [on line] platný <http://www.linkos.cz/files/onkologicka-pece/4/48.pdf>, 20.4. 2012
6. Kolektiv autorů, *Manuál prevence a časně detekce nádorových onemocnění*, MOÚ Brno 2002, ISBN 80-238-9513-3
7. Kolektiv autorů, *Principy a praxe radiační ochrany*, Státní úřad pro jadernou bezpečnost 2000, ISBN 80-238-3703-6 (Editor Vladislav Klener)
8. KUNA, P., NAVRÁTIL, L., *Klinická radiobiologie*, MANUS Praha 2005, ISBN 80-86571-09-2
9. *Lymfedém*, [on line] platný <http://www.lymfedem.cz/?q=node/14>, 20.4. 2012
10. PEREZ CA and BRADY LW (Ed.) *Principles & Practice of Radiation Oncology*, 4th ed., Philadelphia, Lippincott & Wilkins, 2004
11. *Prevence a léčba lymfedému*, [on line] platný http://www.protirakovine.cz/prevence_a_lecba_lymfedemu.htm 20.4. 2012
12. *Radiobiologie*, [on line] platný <http://fbmi.sirdik.org/uvod.html>, 20.4. 2012

13. *RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema*, [on line] platný <http://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>, 20.4. 2012
14. *Sekundární lymfedém a kožní metastázy karcinomu prsu*, [on line] platný <http://www.remedia.cz/Clanky/Kazuistiky/Sekundarni-lymfedem-a-kozni-metastazy-karcinomu-prsu/6-ah-VT.magarticle.aspx> , 20.4. 2012
15. SOBIN, L. H., GOSPODAROWICZ, M. K., WITTEKIND, Ch., *TNM klasifikace zhoubných novotvarů*, ÚZIS ČR 2011. ISBN 978-80-904259-6-5.
16. ŠIFFNEROVÁ, H. *Radioterapie II*, JU ZSF České Budějovice 2007
17. ŠLAMPA, P. a kol. *Radiační onkologie v praxi*, 3. vydání, Brno, Masarykův onkologický ústav, 2011, 319 stran, ISBN 978-80-86793-19-1
18. ŠLAMPA, P., PETERA J. et al. *Radiační onkologie*, Galén, Karolinum, 2007, ISBN 978-80-7262-469-0.
19. ŠLAMPA., P., LOVASOVÁ, Z., LOVAS, P. *Frakcionace radioterapie u karcinomu prsu*, [on line] platný <http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina-priloha/frakcionace-radioterapie-u-karcinomu-prsu-447770>, 20.4. 2012
20. ŠPRINDRICH, J., *Základy rontgenové techniky*, nakladatelství Nová osvěta, Praha, 1946
21. Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR, částka 4 ročník 2010
22. Zdravotnická statistika, *Novotvary 2008 ČR*, ÚZIS ČR, NOR ČR. ISBN 978-80-7280-918-9

9 PŘÍLOHY

Obrázek 1 Lineární urychlovač Clinac iX



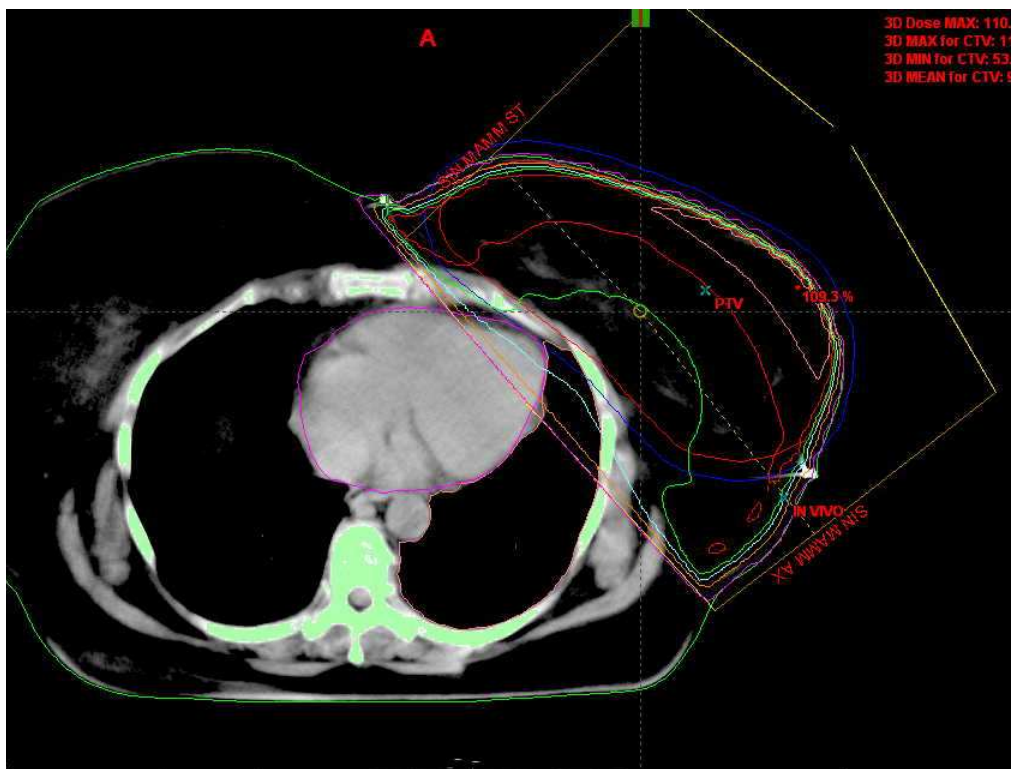
Obrázek 2 Lineární urychlovač Clinac 2100C/D



Obrázek 3 Polohovací pomůcky při ozařování prsu – poloha na zádech



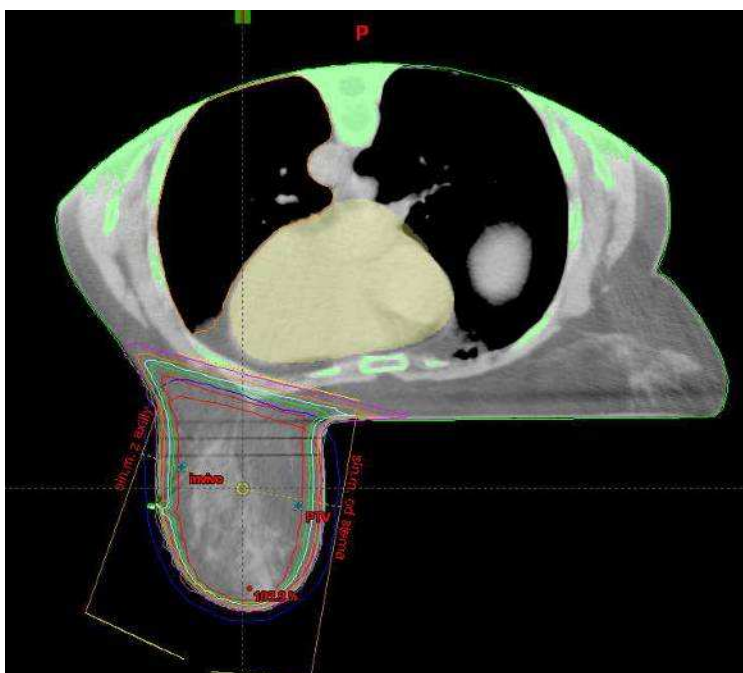
Obrázek 4 Ozařovací plán pacientky v pronační poloze



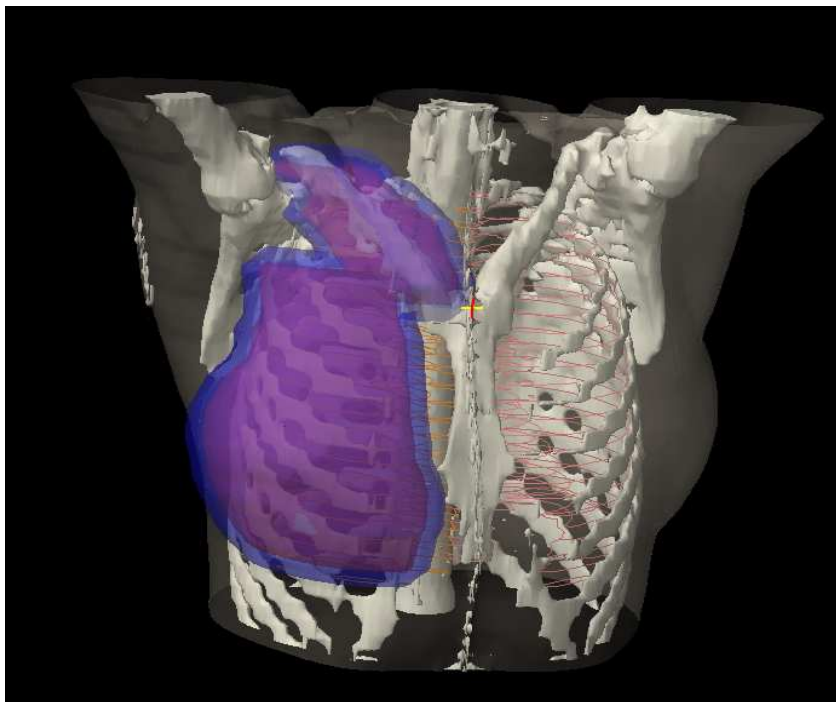
Obrázek 5 Polohovací pomůcky při ozařování prsu – poloha na břiše



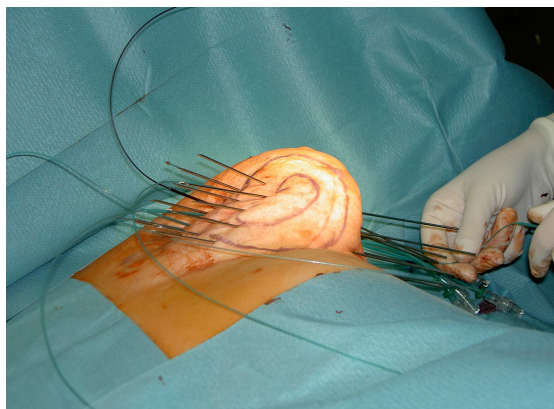
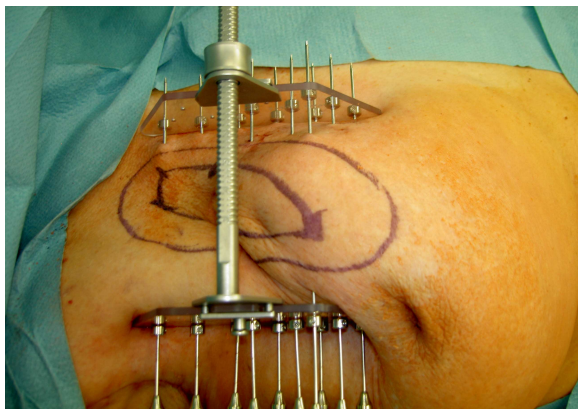
Obrázek 6 Ozařovací plán pacientky při poloze na břiše



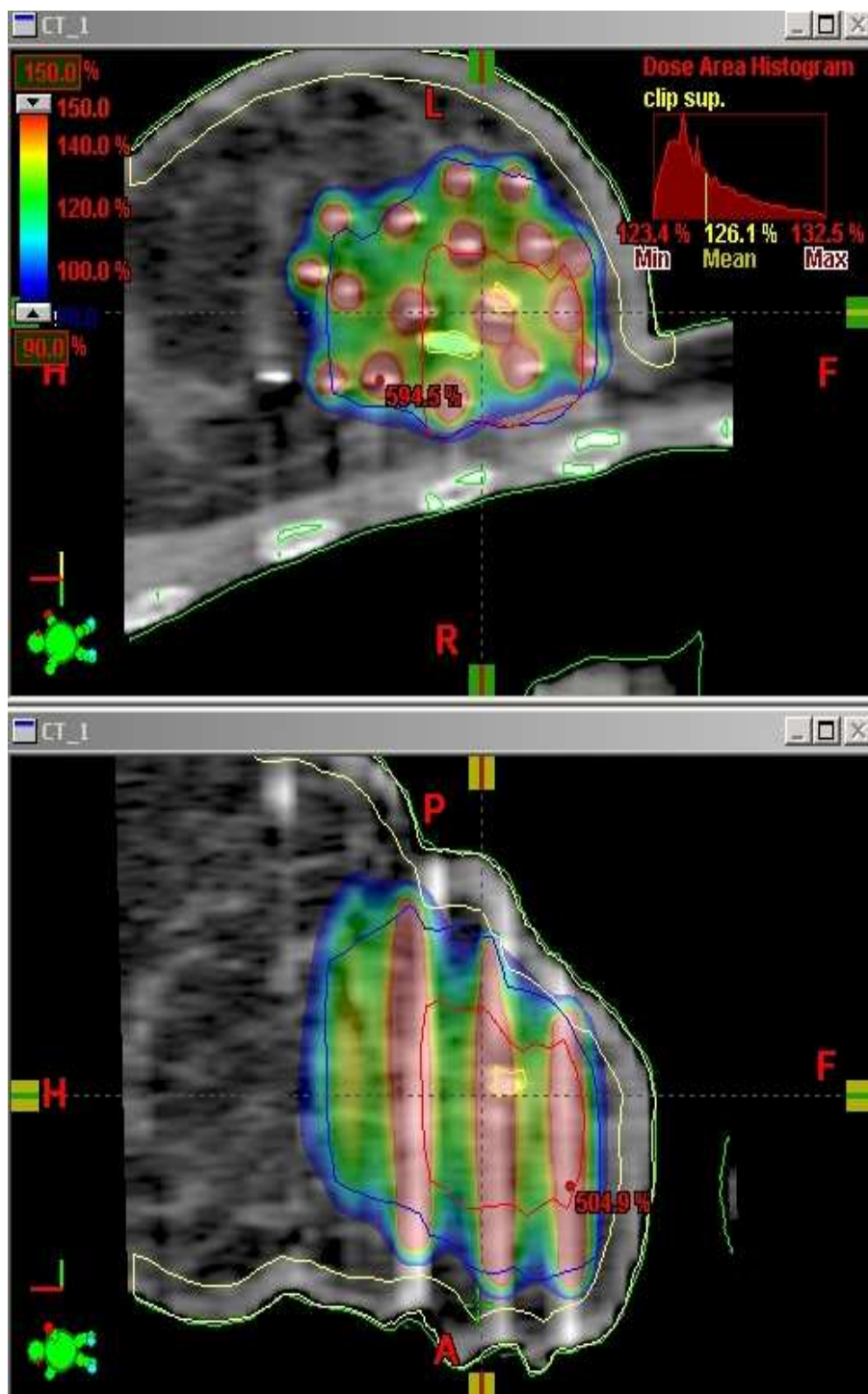
Obrázek 7 3D rekonstrukce zakreslení nadklíčku, podklíčku, III. etáže axilly a prsu



Obrázek 8 Brychyterapie



Obrázek 9 Izodózní plán 2 x denně 8 x 4 Gy



Popis chí-kvadrát testu nezávislosti

Máme náhodný výběr $(X_1, Y_1), \dots, (X_n, Y_n)$ z diskrétního dvourozměrného rozložení, v němž veličina X nabývá r variant $x_{[1]}, \dots, x_{[r]}$ a veličina Y nabývá s variant $y_{[1]}, \dots, y_{[s]}$. V tomto výběru zjistíme absolutní simultánní četnosti n_{jk} dvojice variant $(x_{[j]}, y_{[k]})$, $j = 1, \dots, r$, $k = 1, \dots, s$. Označíme $n_{.j} = n_{j1} + \dots + n_{js}$ marginální absolutní četnost varianty $x_{[j]}$ a

$n_{.k} = n_{1k} + \dots + n_{rk}$ marginální absolutní četnost varianty $y_{[k]}$. Simultánní a marginální absolutní četnosti zapisujeme do kontingenční tabulky:

	y	$y_{[1]}$...	$y_{[s]}$	$n_{.j}$
x	n_{jk}				
$x_{[1]}$		n_{11}	...	n_{1s}	$n_{1.}$
...	
$x_{[r]}$		n_{r1}	...	n_{rs}	$n_{r.}$
$n_{.k}$		$n_{.1}$...	$n_{.s}$	n

Na hladině významnosti α testujeme nulovou hypotézu H_0 : X, Y jsou stochasticky nezávislé náhodné veličiny proti alternativě H_1 : X, Y nejsou stochasticky nezávislé náhodné veličiny.

Test je založen na porovnání zjištěných četností n_{jk} a tzv. teoretických četností $\frac{n_{.j} \cdot n_{.k}}{n}$ dvojice variant $(x_{[j]}, y_{[k]})$, které by při platné nulové hypotéze měly být velmi podobné.

Testová statistika (tzv. Pearsonova statistika) má tvar:
$$K = \sum_{j=1}^r \sum_{k=1}^s \frac{\left(n_{jk} - \frac{n_{j.} \cdot n_{.k}}{n} \right)^2}{\frac{n_{j.} \cdot n_{.k}}{n}}.$$

Platí-li H_0 a jsou-li splněny podmínky dobré aproximace (tj. teoretické četnosti $\frac{n_{j.} \cdot n_{.k}}{n}$ aspoň v 80% případů nabývají hodnoty ≥ 5 a ve zbylých 20% neklesnou pod 2), pak statistika K se asymptoticky řídí rozložením $\chi^2((r-1)(s-1))$.

Kritický obor má tvar: $W = \langle \chi^2_{1-\alpha}((r-1)(s-1)), \infty \rangle$.

Hypotézu o nezávislosti veličin X, Y tedy zamítáme na asymptotické hladině významnosti α , když testová statistika K se realizuje v kritickém oboru W . (1)

Podíl šancí ve čtyřpolní kontingenční tabulce

Ve čtyřpolních tabulkách používáme charakteristiku $OR = \frac{ad}{bc}$, která se nazývá podíl šancí (odds ratio). Můžeme si představit, že pokus se provádí za dvojích různých okolností a může skončit buď úspěchem nebo neúspěchem.

Výsledek pokusu	okolnosti		$n_{j.}$
	I	II	
úspěch	a	b	a+b
neúspěch	c	d	c+d
$n_{.k}$	a+c	b+d	n

Poměr počtu úspěchů k počtu neúspěchů (tzv. šance) za 1. okolností je $\frac{a}{c}$, za druhých

okolností je $\frac{b}{d}$. Podíl šancí je tedy $OR = \frac{ad}{bc}$. (1)