

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Zdravotně sociální fakulta

Radioterapie nádorů prostaty technikou IMRT a její toxicita

bakalářská práce

Autor práce:	Jana Vránová
Studijní program:	Specializace ve zdravotnictví
Studijní obor:	Radiologický asistent
Vedoucí práce:	MUDr. Hana Šiffnerová, Ph.D
Datum odevzdání práce:	2. 5. 2012

Abstrakt

Radioterapie nádorů prostaty technikou IMRT a její toxicita

Karcinom prostaty je v současné moderní době jedním z nejčastějších maligních onemocnění u mužů. Nejvíce nemocných touto chorobou jsou muži věku mezi 50 až 70 lety a jejich počet stále roste.

Má práce se zabývá vznikem pozdních komplikací po ozařování pacientů s karcinomem prostaty technikou IMRT v Nemocnici České Budějovice, a.s.. Hodnotila jsem počet pozdních komplikací v oblasti gastrointestinálního a genitourinárního traktu, stupeň poškození a dobu latence v závislosti na technice a dávce ozáření. Sledovala jsem, zda je počet pozdních komplikací srovnatelný s údaji v odborné literatuře, nebo se od těchto výsledků výrazně liší.

Metodou pro zpracování odborné studie je kvantitativní výzkum. Data jsem získávala z kartotéky onkologického oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.

Ze skupiny 243 pacientů bylo ke statistickému zpracování mého výzkumu vhodných 211 pacientů, kteří byli ozáření technikou IMRT pro diagnostikovaný karcinom prostaty v letech 2007 – 2010. Celkem u 114 z nich (54,03%) se objevily komplikace. V oblasti gastrointestinálního traktu se 1. stupeň pozdní toxicity objevil u 47 pacientů (88,68%), 2. stupeň u 4 pacientů (7,56%) a 3. stupeň u 2 pacientů (3,77%). Medián doby latence je 13,86 měsíců. V oblasti genitourinárního traktu se 1. stupeň toxicity objevil u 39 pacientů (82,98%), 2. stupeň u 8 pacientů (17,02%) a 3. stupeň se nevyskytoval vůbec. Medián doby latence je 10,3 měsíců.

Po srovnání všech výsledků, které jsem svým absolvovaným výzkumem zjistila, jsem došla k závěru, že v Nemocnici České Budějovice, a.s. je výskyt pozdní toxicity druhého a třetího stupně k mírně nižší v oblasti gastrointestinálního traktu, ale v oblasti traktu genitourinárního dochází k pozdním komplikacím druhého a třetího stupně častěji.

Abstract

Radiotherapy of prostate tumours through the IMRT technique and its toxicity

In today's modern world, prostate carcinoma is one of the most frequent malignant diseases suffered by men. Most ill persons who suffer from this disease are men between 50 and 70 years, and their number is increasing more and more.

My work deals with occurrence of late complications after radiation of patients with prostate carcinoma through the IMRT technique in Nemocnice České Budějovice, a.s.. I assessed the number of late complications in the area of gastrointestinal and genito-urinary tract, degree of damage, and period of latency in dependence on a technique and amount of radiation. I observed whether the number of late complications is comparable with data in professional literature, or whether it considerably differs from these results.

Method for preparation of an expert study being quantitative research. I obtained data from the files of the Department of Oncology of Nemocnice České Budějovice, a.s., in 2007-2010.

From the group of 243 patients, there were 211 patients appropriate for statistical processing of my research who were exposed to radiation through the IMRT technique due to prostate carcinoma diagnosed in 2007 - 2010. There were complications with 114 of them (54.03%). In the area of gastrointestinal tract, the 1st degree of late toxicity was with 47 patients (88.68%), 2nd degree with 4 patients (7.56%) and 3rd degree with 2 patients (3.77%). Median value of the period of latency is 13.86 months. Undesirable effects were shown in 3 months at the earliest, in 39 months at the latest. In the area of genito-urinary tract, the 1st degree of toxicity was with 39 patients (82.98%), 2nd degree with 8 patients (17.02%), and 3rd degree did not occur at all. Median value of the period of latency is 10.3 months. First, there occurred symptoms of late toxicity in 2 months, in 30 months at the latest.

Upon comparison of all the results which I found out during my research done, I arrived at the conclusion that in Nemocnice České Budějovice, a.s., the occurrence of late toxicity of the second and third degree is slightly smaller in the area of gastrointestinal tract, while in the area of genito-urinary tract late complications of the second and third degree occur more often.

Prohlášení

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci jsem vypracoval(a) 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,2012

.....

Jana Vránová

Poděkování

Touto cestou bych ráda poděkovala své vedoucí práce MUDr. Haně Šiffnerové, PhD, za cenné a přínosné rady i připomínky, odborný dohled a pomoc při zpracování mé bakalářské práce. Dále bych také chtěla poděkovat MUDr. Janě Vančurové z onkologického oddělení Nemocnice České Budějovice a.s., za její velkou pomoc při vyhledávání a následném zpracovávání dat v archivu jejich oddělení.

Obsah

SEZNAM POUŽITÝ ZKRATEK	8
ÚVOD.....	9
1 SOUČASNÝ STAV DANÉ PROBLEMATIKY.....	10
1.1 KARCINOM PROSTATY VE SVĚTĚ	10
1.2 PROSTATA	10
1.2.1 Anatomie prostaty	11
1.2.2 Funkce prostaty	12
1.2.3 Patologie prostaty.....	12
1.2.3.1 Karcinom prostaty.....	12
1.2.3.2 Prostatická intraepiteliální neoplazie (PIN)	15
1.3 BIOLOGICKÉ ÚČINKY ZÁŘENÍ.....	15
1.3.1 Fyzikální stádium	15
1.3.2 Fyzikálně-chemické stádium.....	15
1.3.3 Chemické stádium	15
1.3.4 Biologické stádium.....	16
1.3.5 Buněčný cyklus	16
1.4 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY IONIZUJÍCÍHO ZÁŘENÍ.....	17
1.4.1 Celkové nežádoucí účinky	18
1.4.2 Místní nežádoucí účinky	18
1.4.2.1 Časné nežádoucí účinky.....	18
1.4.2.2 Pozdní nežádoucí účinky	18
1.4.2.3 Velmi pozdní změny.....	19
1.5 RADIOTERAPIE	19
1.5.1 Konformní radioterapie	19
1.5.2 Stereotaktická radioterapie.....	20
1.5.3 IMRT – radioterapie s modulovanou intenzitou	21
1.5.4 Brachyterapie	23
1.6 SPECIFICKÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY	24
1.6.1 Akutní nežádoucí účinky.....	25
1.6.2 Chronické nežádoucí účinky	26
2 CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZY	29
2.1 CÍLE	29
2.2 HYPOTÉZY.....	29
3 METODIKA	30
4 VÝSLEDKY.....	31
5 DISKUZE	41
6 ZÁVĚR	43
7 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	44
8 KLÍČOVÁ SLOVA	47

9 PŘÍLOHY	48
SEZNAM OBRÁZKŮ	49
SEZNAM TABULEK.....	50
SEZNAM GRAFŮ	51

Seznam použitý zkratk

3D-CRT.....	3D konformní radioterapie
BRT.....	brachyterapie
DNA.....	deoxyribonukleová kyselina
DTH.....	dihydrotestosteron
GI.....	gastrointestinální trakt
GU.....	genitourinární trakt
HDR.....	vysoký dávkový příkon
IMRT.....	radioterapie s modulovanou intenzitou (intensity modulated radiotherapy)
MLC.....	vícelistový kolimátor (multileaf collimator)
MM.....	močový měchýř
PIN.....	prostatická intraepiteliální neoplazie
PSA.....	prostatický specifický antigen
T.....	testosteron
TRUS.....	transrektální ultrasonografie
TURP.....	transuretrální resekce prostaty

Úvod

„Jedna z podmínek uzdravení je chtít se uzdravit.“ Lucius Annaeus Seneca

Karcinom prostaty je dnes jedním z nejčastějších maligních onemocnění u mužů. Nejvíce nemocných je ve věku mezi 50 až 70 lety. Vzhledem k tomu, že počet pacientů, kteří trpí tímto závažným onemocněním, se stále zvyšuje a spousta mužů zanedbává prevenci a následnou léčbu této nemoci, jsem se rozhodla pro zpracování tématu Radioterapie nádorů prostaty technikou IMRT a její toxicita, abych jednak upozornila na množství pacientů s tímto onemocněním a také na možné komplikace, které při léčbě onemocnění vznikají.

Svou bakalářskou práci jsem rozdělila na teoretickou a praktickou část. V teoretické části se věnuji anatomii, patologii a funkci prostaty, dále pak biologickým účinkům záření a jeho projevům na buňkách a tkáních. Následně jsou rozebrány možné druhy radioterapie, jako je 3D-CRT (3D konformní radioterapie), brachyterapie, stereotaxe nebo IMRT technika ozáření. V jednom z posledních témat v teoretické části jsou popsány poradiační změny na sliznicích v oblasti gastrointestinálního a genitourinárního traktu.

Praktická část je věnována vlastnímu výzkumu. Data, která jsou použita, jsem získala z archivu onkologického oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.. Ze souboru dat jsem zjistila, že mezi lety 2007 a 2010 bylo na onkologickém oddělení ozářeno 243 pacientů. Z tohoto množství pacientů jsem shledala vhodnými ke sledování mého výzkumu 211 pacientů. U každého z nich je pak zjištěna délka sledování, projevy pozdní toxicity v oblasti gastrointestinálního a genitourinárního traktu a stupeň poškození. Dále jsem zkoumala, která technika ozáření je nejčastěji využívána a při které dochází k největšímu počtu pozdních komplikací.

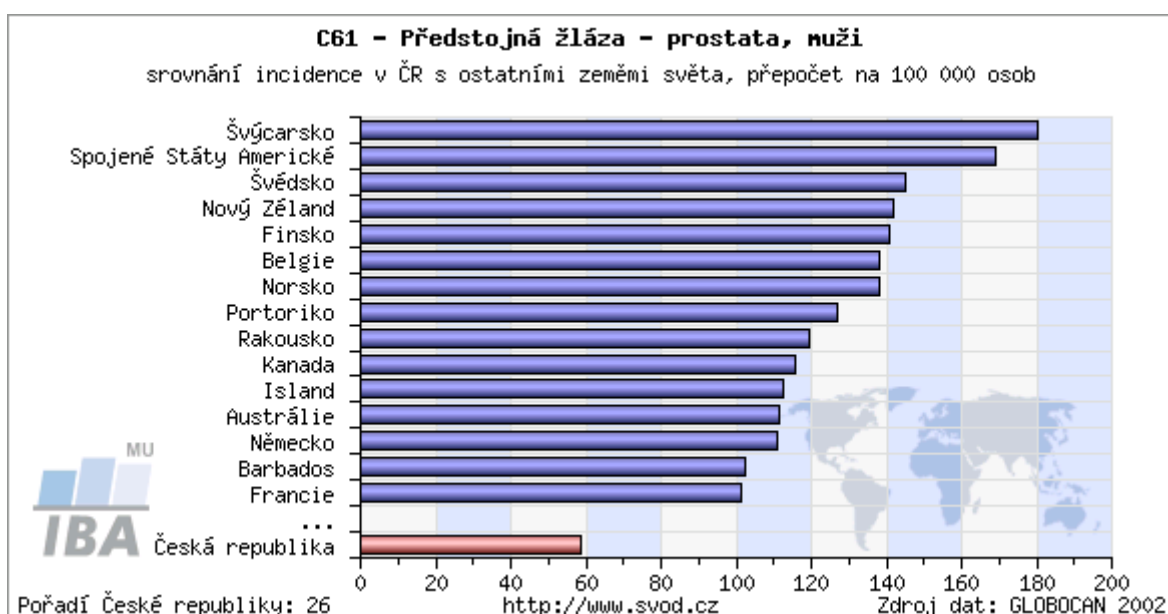
Veškerá zjištěná data, která byla pro tuto práci použita, jsem zpracovala do tabulek a grafů pro lepší přehlednost, stejně jako výsledné srovnání literatury s vlastním výzkumem.

1 SOUČASNÝ STAV DANÉ PROBLEMATIKY

1.1 Karcinom prostaty ve světě

Karcinom prostaty patří nejen u nás, ale i v ostatních zemích k jednomu z nejčastějších onemocnění. Na Obrázku 1 je znázorněn přehled průměrného počtu pacientů s karcinomem prostaty v přepočtu na 100 000 obyvatel. Je patrné, že první příčky v tomto onemocnění zaujímá Švýcarsko a Spojené Státy Americké. Česká republika se řadí na 26 příčku.

Obrázek 1: Onemocnění prostaty v jednotlivých zemích



Zdroj: internetová stránka (21)

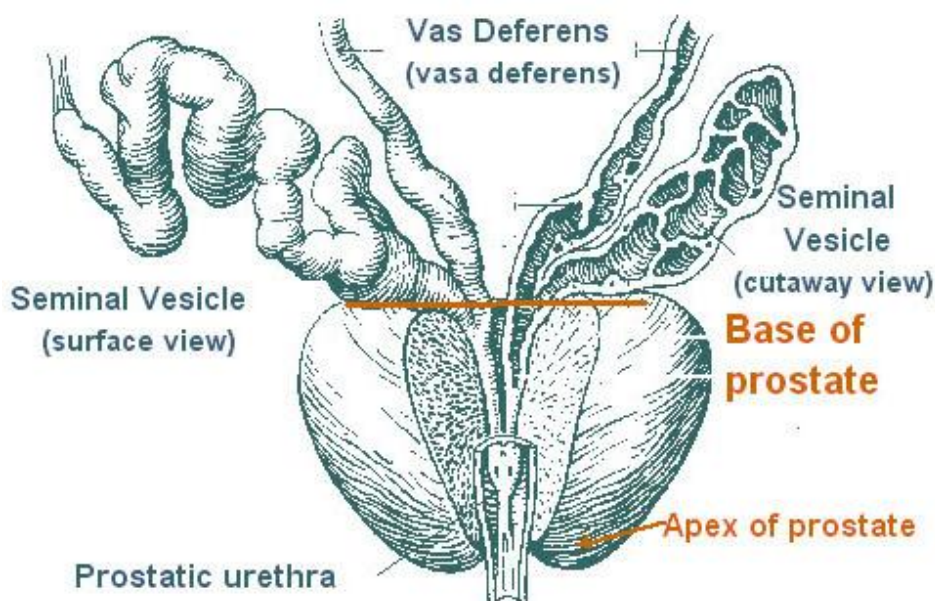
1.2 Prostata

Prostata (předstojná žláza) je přídatná pohlavní žláza muže a je uložena kolem začátku močové trubice, těsně nad močovým měchýřem. Je tvořena 30-50 tuboalveolárními žlázkami, které jsou zanořeny ve stromatu z hladké svaloviny a vaziva. Vývody žlázek ústí kolem semenného hrbolku do močové trubice. Velikost a tvar prostaty můžeme přirovnat k velikosti jedlého kaštanu a za normálních okolností váží 20-40 gramů. Prostata má tvar komolého kužele, který je předozadně oploštělý a zároveň obrácený bazí vzhůru k močovému měchýři.

1.2.1 Anatomie prostaty

Prostata je tvořena basis prostatae – baze prostaty, který těstě naléhá na močový měchýř apex prostatae - hrot prostaty, mířící dopředu dolů a dosahuje až k diaphragma urogenitale. Do baze k apexu probíhá prostatou úsek močové trubice. Pars prostatica urethrae – močová trubice (urethra) poté pokračuje samostatně. Močová trubice neprobíhá přesně středem, ale blíže přední stěně a dělí prostatu na dvě části. Přední a menší část se nazývá preurethrální, větší zadní část – retrourethrální. Na Obrázku 2 je znázorněna stručná anatomie prostaty.

Obrázek 2: Anatomie prostaty



Zdroj: internetová stránka (34)

Povrch prostaty je tvořen vazivovým obalem capsula prostatica, která zahrnuje dvě vrstvy vaziva. Capsula propria je pevně srostlá s vazivem a hladkou svalovinou prostaty. Capsula periprostatica je husté vazivo obalující prostatu zvenčí a současně ji poutá k okolí. Na povrchu capsuly se nachází síť cév a nervů.

„Podle klasického anatomického pohledu se prostata dělí na několik laloků. Lobus dexter a et sinister a istmus prostatae (lobus medius). V současné době je preferováno podrobnější dělení dle McNeala. Ten rozděluje prostatu na čtyři zóny. Přední fibromuskulární stroma, centrální zónu, periferní zónu a preprostatickou oblast.“(10)

1.2.2 Funkce prostaty

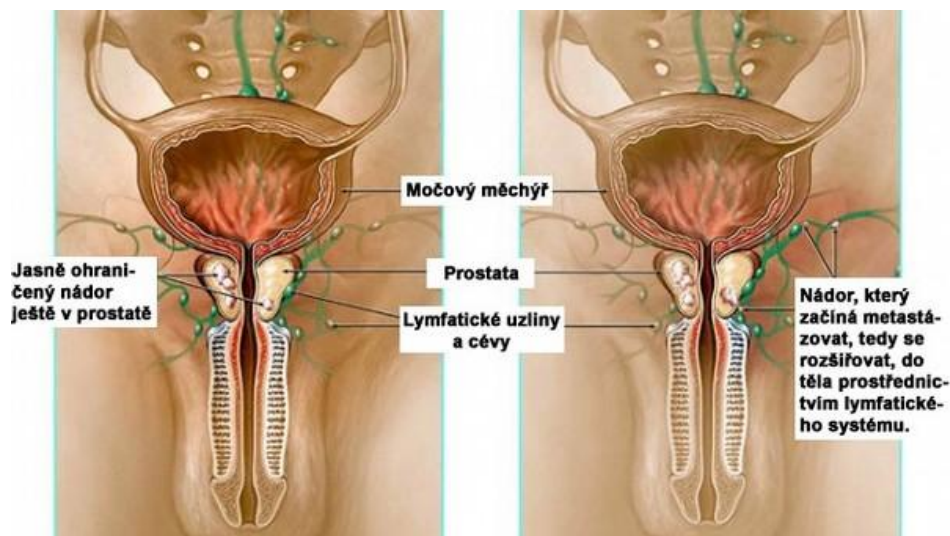
Žlázky prostaty vylučují sekret, který se při ejakulaci mísí se spermiemi a vytváří asi 15-30% objemu tekutiny ejakulátu. Sekret prostaty je tekutý, bezbarvý a slabě kyselý (pH 6,4). Má typický zápach. Obsahuje zinek, kyselinu citronovou, prostaglandiny, polyaminy (spermin a spermidin), imunoglobuliny, kyselou fosfatázu a proteasy. Každá s těchto složek svým způsobem umožní nebo zvýší šanci na oplodnění. Jako všechny přídatné pohlavní žlázy, tak i prostata potřebuje ke své funkci androgeny, především testosteron. Pokud je z jakéhokoliv důvodu těchto hormonů nedostatek, produkce sekretu v prostatě ustává a časem celá žláza atrofuje.

1.2.3 Patologie prostaty

1.2.3.1 Karcinom prostaty

V širším slova smyslu je karcinom prostaty označován jako adenokarcinom s různým stupněm diferenciací buněk a ztrátou jejich původní funkce. Adenokarcinom tvoří více jak 90% maligních nádorů prostaty. „Karcinom prostaty patří mezi nejčastější nádorová onemocnění mužů. Na genetickém podkladě vzniká asi 9% nádorů prostaty. Přítomnost (androgenů) je nezbytnou podmínkou vzniku nádoru prostaty, ne však jeho příčinou.“(5) Karcinom prostaty se vyznačuje místním invazivním růstem a schopností vytvářet vzdálené metastázy. Nejčastěji vzniká z prostatických acinů (acinární karcinom), nebo vzácněji pak ve velkých periuretrálních prostatických vývodech (duktální karcinom). „Mezi další vzácné varianty karcinomu prostaty patří např. mucinózní karcinom, malobuněčný karcinom, sarkomatoidní karcinom či karcinom z přechodního epitelu.“(8) Obrázek 3 znázorňující metastatický rozsev karcinomu prostaty.

Obrázek 3: Vznik karcinomu prostaty



Zdroj: internetová stránka (28)

Pro stanovení diagnózy je nejvýznamnější absence bazálních buněk, a nález infiltračního růstu a nádorové invaze. Tento nádor vzniká u většiny případů multifokálně s výraznou predikcí pro periferní zónu, ve které se vyskytuje asi 70-80% všech karcinomů prostaty.“ Základním hormonálním stimulem replikace prostatické buňky je testosteron (T), resp. výrazně účinnější dihydrotestosteron (DHT), který vzniká konverzí testosteronu enzymem 5 α -reduktázou (ve více než 90%)“(1)

Co se týče prognózy karcinomu prostaty, velmi záleží na histologické stavbě tkáně. Malé agresivní tumory i přes kompletní odstranění mohou recidivovat a vytvářet vzdálené metastázy. Oproti tomu i přes velký tumor může mít pacient s indikovaným nádorem prostaty velkou naději na vyléčení. Karcinom prostaty můžeme rozdělit na čtyři typy.

1. Klinický (symptomatický) karcinom

Klinický karcinom prostaty je takový, u kterého je provedena diagnóza klinicky a verifikována histologickým vyšetřením. Tento typ se projevuje příznaky obstrukce krčku močového měchýře.

2. Okultní karcinom

Tento karcinom jsme schopni diagnostikovat na základě příznaků metastáz (nejčastěji v kostech) a to dříve než je nalezeno primární ložisko tumoru.

3. Subklinický karcinom

Často bývá definován jako klinicky nediodnostikovatelný nádor, jelikož není hmatatelný při rektálním vyšetření a není ani viditelný při zobrazování. Tento typ karcinomu bývá diagnostikován histologickým vyšetřením tkáně, odstraněné při operaci prostaty, která byla provedena pro odstranění benigní léze. Subklinický karcinom je zjištěn u asi 4-10% operovaných.

4. Latentní karcinom

Latentní karcinom se klinicky neprojevuje a nalézá se až při patologickém vyšetření post mortem. Tento typ karcinomu je odhalen až u 30% případů. Obrázek 4 znázorňuje karcinom prostaty po radikální prostatektomii.

Obrázek 4: Karcinom prostaty



Zdroj: internetová stránka (38)

1.2.3.2 Prostatická intraepiteliální neoplazie (PIN)

Jedná se o intraepiteliální neoplastické změny acinů a vývodů prostaty. Tyto změny rozlišujeme na PIN nízkého a vysokého stupně. Tyto změny obecně můžeme považovat za prekancerózní stav. Dle výzkumu víme, že tyto změny se začnou projevovat přibližně 10 let před vznikem vlastního karcinomu prostaty. Počet nově vzniklých případů onemocnění se zvyšuje s věkem. Změny epitelu charakterizující PIN jsou závislé na přítomnosti mužských pohlavních hormonů. Pokud se v bioptickém vzorku tkáně prostaty objeví PIN vysokého stupně, bereme ho jako indikaci k dalším vyšetřením.

1.3 BIOLOGICKÉ ÚČINKY ZÁŘENÍ

Každá buňka, na kterou dopadne ionizující záření je poškozena. Ionizující záření nemá selektivní účinek, a proto může zasáhnout kteroukoliv strukturu buňky. Nejdůležitějším systémem celé buňky je molekula DNA. Po jejím zásahu může dojít až ke smrti celé buňky. Časově můžeme průběh zásahu rozdělit do čtyř stádií.

Jedná se o stádia fyzikální, fyzikálně-chemické, chemické a biologické.(12)

1.3.1 Fyzikální stádium

V tomto stádiu dochází k ionizaci a excitaci atomů. Doba trvání je udávána na 10^{-16} až 10^{-14} sekund.(12)

1.3.2 Fyzikálně-chemické stádium

Ve fyzikálně-chemickém stádiu nastává vznik volných kyslíkových radikálů (hydroxylový, superoxidový, perhydroxylový). Toto stádium trvá 10^{-14} až 10^{-10} sekund.(12)

1.3.3 Chemické stádium

„Volné kyslíkové radikály reagují a začínají poškozovat biomolekuly. Pokud je poškozena molekula DNA, jsou poškozeny všechny její složky (báze, cukry, fosfáty),

ale také vazby a proto dochází ke zlomům vláken DNA. Zlomy rozlišujeme na jednoduché (single-strand breaks) a dvojité (double-strand breaks). K jednoduchým zlomům dochází častěji a buňka je schopna ve většině případů tento zlom opravit. Dvojité zlomy vznikají při poškození obou vláken DNA současně, nebo jde o poškození dvou jednoduchých zlomů blízko sebe. Dvojité zlomy jsou pro opravu již složitější. Chemické stádium trvá od tisícín sekundy do řádově jednotek sekund.“ (19)

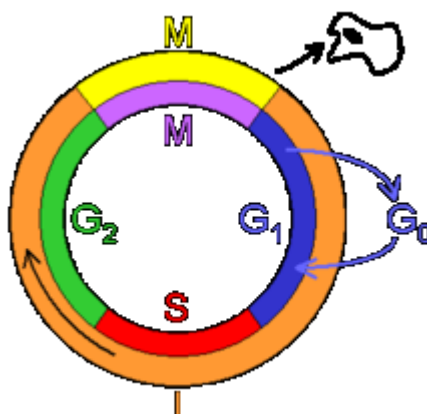
1.3.4 Biologické stádium

V tomto stádiu dochází k rozvoji biologické odpovědi. V každé buňce jsou aktivovány signální řetězce, díky kterým buňka rozpozná signál o poškození. Následný postup závisí na míře poškození buňky a také na tom, v jaké fázi buněčného cyklu se nachází.(12)

1.3.5 Buněčný cyklus

Celý buněčný cyklus, který je znázorněn na Obrázku 5, je kontrolován v několika bodech tzv. Check points. Nejdůležitější bod se nachází v místě přechodu G1/S a G2/M. Důležitou roli hrají také proteiny, které kontrolují buněčný cyklus. Jsou to p53, pRB a ATM/ATR. Protein p53 je označován jako strážce genomů a působí ve fázi G1/S. „ Jeho aktivace ve fázi G1 vede k zastavení buněčného cyklu a zahájení reparace DNA. Po skončení oprav se množství p53 sníží a cyklus pokračuje dál k replikaci.“(14) Pokud by došlo k poškození buňky v premitotické fázi nebo pokud by došlo k poškození tak závažnému, že by ho nebylo možno opravit, p53 by vedlo buňku k buněčné smrti apoptózou. (12)

Obrázek 4: Buněčný cyklus



Zdroj: internetová stránka (37)

Buňky jsou v každé části cyklu jinak senzitivní. Nejcitlivější na záření jsou právě ve fázi G₁/S a G₂/M, naopak nejvíce radiorezistentní jsou ve fázích S a G₀. Rychle proliferující buňky (kostní dřeň, epitel, gonády) jsou poškozeny dříve než buňky neproliferující (nervové). Podobně je tomu i u buněk nádorových. Mezi radiosenzitivní patří hematologické malignity, semiom, meduloblastom a Ewingův sarkom. Oproti tomu k radiorezistentním řadíme sarkomy, maligní melanom a meningeom. U tkání, které jsou rychle proliferující, se objevují akutní poškození. Tkáně s proliferací pomalou postihuje pozdní toxicita. (12)

1.4 Nežádoucí účinky ionizujícího záření

Ionizující záření, které je při radioterapii užíváno, působí na celou ozařovanou oblast. Přesněji řečeno, působí jak na buňky tumoru, tak na okolní zdravé tkáně. Léčbu ionizujícím zářením obvykle doprovází vedlejší nežádoucí účinky záření.

Tyto účinky můžeme rozdělovat do několika skupin. Dělíme je na celkové a místní, akutní, pozdní a velmi pozdní. Prevence těchto nežádoucích účinků a jejich eliminace je součástí radiační onkologie. „Pro jednotlivé orgány je stanovena minimální toleranční dávka (TD 5/5), což je dávka záření, která při ozařování za standardních podmínek nezpůsobí více než 5% těžkých komplikací v průběhu 5 let po ozařování. Dále je stanovena maximální toleranční dávka (TD 50/5), což je dávka záření, která při ozařování

za standardních podmínek vede u 50% nemocných k těžkým poškozením v průběhu 5 let po ozařování.“ (3)

1.4.1 Celkové nežádoucí účinky

Také jsou někdy nazývány systémové. Objevují se při ozařování větších objemů. Nejčastěji se projevují jako únava, ospalost, nechutenství, nauzea, zvracení, bolesti hlavy nebo změny psychické jako jsou deprese. Mezi další projevy můžeme zařadit hematologickou toxicitu, především leukopenii, trombocytopenii a anémii, které se projevují při ozařování velkého objemu kostní dřeně. Celkové příznaky lze sledovat také u akutní nemoci z ozáření. Tyto příznaky jsou ale závislé na absorbované dávce záření. (1)

1.4.2 Místní nežádoucí účinky

Projev lokálních nežádoucích účinků, je omezena pouze na ozařovanou oblast. Podle rychlosti nástupu nežádoucích účinků je rozdělujeme do dalších tří skupin. Účinky časné, pozdní a velmi pozdní.

1.4.2.1 Časné nežádoucí účinky

Časné nežádoucí účinky, jsou často nazývány také akutní právě proto, že se projevují již při radioterapii a nejpozději do tří měsíců po jejím skončení. Nejvýraznější poškození vzniká u rychle proliferujících buněk (kožní epitel, sliznice, hematopoetický systém). Stupeň poškození závisí na celkové dávce záření a na době trvání radioterapie. Všechny časné nežádoucí účinky jsou léčitelné. Mezi nejčastější projevy patří radiodermatitida, alopecie, mukozitida, cystitida, pneumonitida a kolitida.

1.4.2.2 Pozdní nežádoucí účinky

Pozdní nežádoucí účinky se projevují až po skončení radioterapie do několika týdnů, měsíců nebo let, nejčastěji něco mezi jedním a třemi lety. Nejčastěji se projevují u tkání s nízkou proliferací buněk, jako je pojivová tkáň, cévy, plíce, ledviny, srdce, játra, svaly a nervová tkáň. Pozdní změny jsou již nevratné. Jde především o fibrotické změny na kůži, atrofie pokožky, poškození mikrovaskularity, z čehož vyplývají

lymfedémy, katarakta, myelopatie, déle pak fibróza močového měchýře, nefropatie, chronický vřed a mnoho dalších. Pozdní změny mohou vznikat velmi postupně nebo také naopak velmi náhle. Pozdní změny závisí na výšce jednotlivé dávky na frakci. Nejsou přímo závislé na celkové dávce záření ani na době trvání radioterapie.

1.4.2.3 Velmi pozdní změny

Nástup velmi pozdních změn je obvykle datován mezi pěti až patnácti lety od ukončení radioterapie. Tyto změny jsou způsobeny mutacemi, které vznikly po ozařování. Mezi velmi pozdní změny řadíme především sekundární malignity. Častým případem je sekundární nádor prsu po ozařování Hodgkiovy choroby mediastina u dětí. Mutace v zárodečných buňkách vedou ve vzniku genetických poruch. Velmi pozdní změny jsou podmíněny stochastickým účinkem záření.

1.5 Radioterapie

Hlavním záměrem radioterapie je: s maximální přesností dopravit do přesně definovaného cílového objemu dostatečnou dávku záření v určitém čase a s minimálním zatížením okolních zdravých tkání (správnou dávku a správné místo).

Patří mezi základní metody léčby zhoubných nádorů a je lokální nebo lokálně-regionální metodou léčby nádorových onemocnění a některých onemocnění nenádorových. Radioterapii podstupuje asi 50-70 % onkologicky nemocných pacientů. Radioterapii můžeme rozdělit na teleradioterapii, zdroj záření se nachází mimo tělo pacienta, patří sem celotělové ozáření, konformní radioterapie a radiochirurgie a brachyradioterapii, kdy je zdroj záření zaveden do těla pacienta. Do této skupiny patří solidní zářič a radiofarmaka.

1.5.1 Konformní radioterapie

Konformní radioterapie (trojrozměrná konformní radioterapie 3D-CRT), dnes patří ke standardní léčebné metodě. Ozařovaný objem je individuálně přizpůsoben nepravidelnému trojrozměrnému tvaru cílového objemu. Ve srovnání s konvenční 2D

radioterapií je možno ozářit celý cílový objem s minimálním lemem a menším zatížením zdravých tkání. Tím lze zvýšit dávku v cílovém objemu, což přináší zejména u nádoru prostaty vyšší lokální kontrolu, a eventuálně i prodloužení doby přežití.

Mezi nejmodernější a vysoce precizní konformní techniky patří radioterapie s modulovanou intenzitou svazku a stereotaktické ozařování. Jejich cílem je co nejpřesnější ozáření s co největším šetřením zdravých tkání (strmý gradient dávky). Při použití těchto technik je kladen maximální důraz na zajištění reprodukovatelnosti fixní polohy při ozařování a plánování radioterapie. K optimálnímu rozložení dávky v cílovém objemu je nejčastěji volen větší počet polí. Dalším nezbytným předpokladem je moderní přístrojové vybavení pracoviště, erudovaný tým lékařů, radiologických asistentů, sester a fyziků.

Ke zvýšení kvality konformní radioterapie výrazně přispívá použití zobrazovacích metod při ozařování.

1.5.2 Stereotaktická radioterapie

Tento druh radioterapie vychází z principu stereotaxe. „Kdy se k přesné prostorové lokalizaci cílového objemu dochází pomocí trojrozměrného koordinačního systému a zobrazovací metody (CT/MR). Dále je tato metoda radioterapie charakterizována prudkým spádem dávky mimo cílový objem. Tak lze aplikovat vysoké dávky záření. Stereotaktické ozáření je využíváno v léčbě intrakraniálních (včetně intraokulárních lokalizací), nebo extrakraniálních nádorů.“(16) Při léčbě využíváme fixace a to za pomoci stereotaktického rámu nebo masky.

Léčba je prováděna většinou jednorázově, čímž velmi výrazně napodobuje chirurgický výkon. Celková dávka je aplikována přímo do ložiska, obvykle 12-25 Gy. Pokud je dávka vyšší bývá rozdělena do více frakcí.

V České republice jsou k dispozici tyto typy ozařovacích přístrojů: gama nůž, X nůž a CyberKnife, který je znázorněn na Obrázku 6.

Obrázek 5: CyberKnife



Zdroj: internetová stránka (20)

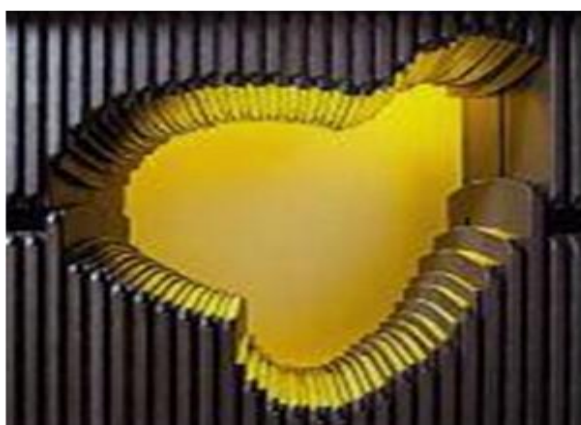
1.5.3 IMRT – radioterapie s modulovanou intenzitou

Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT – intensity-modulated-radiation-therapy) je nejspolehlivější formou 3D-konformní radioterapie. IMRT moduluje svazek záření pro každé ozařovací pole ve 3 rozměrech. U této techniky ozařování jde možno kromě přizpůsobení svazku záření tvaru cílového objemu upravit i intenzitu (fluenci) svazku záření. Za pomoci techniky IMRT je možno ozařovat i geometricky složitější cílové objemy a dosáhnout i většího šetření zdravých tkání. Tuto techniku používáme především u konkávního tvaru cílového objemu nebo jeho umístění v blízkosti kritických orgánů. IMRT technika umožňuje i ozáření s rozdílným rozložením dávky v cílovém objemu tzv. nehomogenní distribuci dávky. Je tomu tak například u „technik simultánního integrovaného boost (SIB) pro cílené zvýšení dávky na nádor prostaty. Při této technice se cílové objemy ozařují z vysokého počtu polí menší velikosti, s velmi

přesným vykreslením dávky okolo cílového objemu. Kritické orgány jsou maximálně šetřeny, což umožňuje další významnou eskalaci dávky na prostatu.“(20)

U techniky IMRT nejde pouze o modulaci intenzity záření, ale i o modulaci tvaru svazku záření. Technika mnoha statických polí (multi-static-field), kterou označujeme také jako step and shoot techniku spočívá v tom, „že superpozicí několika (5-20) dílčích polí (segmentů) rozdílně tvarovaných pomocí vícelamelového kolimátoru (MLC), viditelného na Obrázku 7, se dosáhne požadované modulace svazku.

Obrázek 6: MLC kolimátor



Zdroj: internetová stránka (18)

Během posunu lamel MLC mezi jednotlivými segmenty je ozáření přerušeno. Dynamická technika IMRT pracuje s dynamickým MLC (DMLC), jehož lamely se v průběhu ozáření pohybují napříč svazkem. Řídící software určuje sekvenci a rychlost pohybu lamel. Ozáření pole probíhá bez přerušování.“(16)

Velice specifická je i příprava ozařovacího plánu. Je prováděno tzv. inverzní plánování. „Lékař definuje požadované pokrytí dávkou pro plánovací cílový objem a kritické orgány a jejich prioritu. Plánovací systém pak stanovuje pro každý svazek rozložení intenzity tak, aby prostorová distribuce dávky vyhovovala distribuci požadované, nebo se jí co nejvíce přiblížila.“(1) Celý proces plánování, ale především pak zakreslení cílových struktur, samotný výpočet, verifikace před započítáním léčby i

samotné ozařování technikou IMRT je oproti 3D-CRT techniky časově náročnější. „Nové studie ale neprokázaly výraznější rozdíl v dávkové distribuce IMRT vůči 3D-CRT.“(3)

Technika IMRT je nejčastěji používána při ozařování nádorů v oblasti ORL, u nádorů prostaty, mozku, baze lební, pánve a u gynekologických malignit.

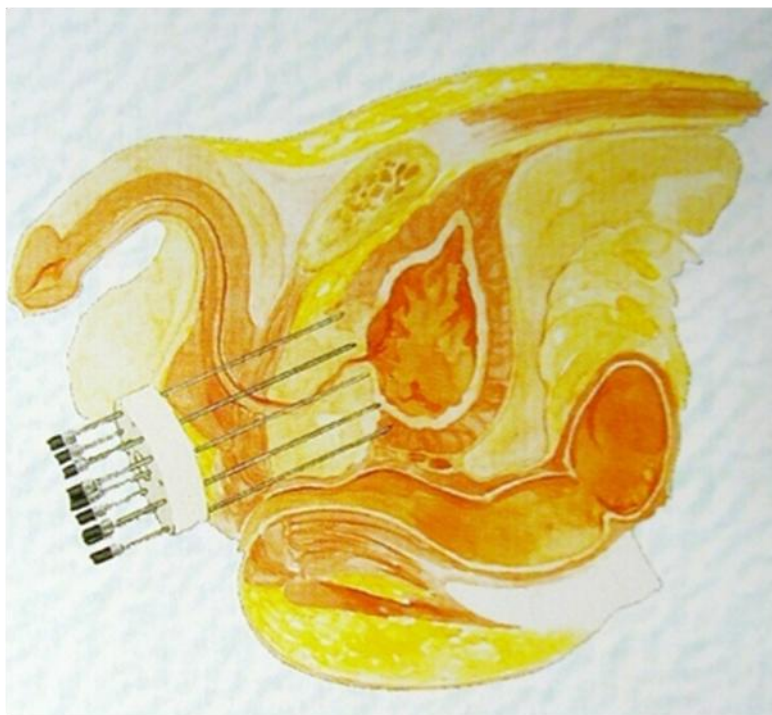
1.5.4 Brachyterapie

„Brachyterapie prostaty může být prováděna buď prostřednictvím radioaktivního zdroje zavedeného do nádoru trvale (permanentní implantace), nebo jen krátkodobě, dočasně. Nejvíce zkušeností je s permanentním implantací radionuklidu ^{125}I . Jeho potenciální nevýhodou je relativně nízká aktivita, která může být pro rychle rostoucí nádory nebezpečná. V těchto případech je vhodnější použití palladia ^{103}Pd . Radioaktivní zrna obsahují výše uvedené radioizotopy a jsou zaváděna transperineálně pod kontrolou transrektálního ultrazvuku (TRUS).“ (3) Permanentní implantace bývá využívána u pacientů s nádorem T1 – T2. „K relativním kontraindikacím patří předchozí transuretrální resekce prostaty (TURP) a objem žlázy $>60\text{cm}^3$. Permanentní implantace jako záchranná léčba (salvage terapie) je možná i u pacientů s reziduálním karcinomem prostaty po zevní radioterapii.

Intersticiální dočasná implantace (HDR BRT) využívá radioizotop s vysokým dávkovým příkonem (HDR) – iridium ^{192}Ir . A je obvykle kombinován se zevní radioterapií. Tento způsob léčby lze použít i u pacientů s nádorem do velikosti T3, Gleasovo skóre 8-10, $\text{PSA}>10\text{ng/ml}$.“ (3)

„Intersticiální brachyterapie, znázorněna na Obrázku 8, s použitím ^{198}Ir se nejčastěji kombinuje se zevní radioterapií.“ (3) Její samostatné použití je zatím vyhrazeno do klinických studií. Výhodou kombinace je „vyšší dávková homogenita v cílovém objemu. Nevýhodou je delší léčba (5 týdnů zevní radioterapie a 2krát intersticiální implantace). Jsou udávány také větší nežádoucí účinky, především ze strany zažívacího traktu (zejména chronické záněty tlustého střeva – proktitidy).“ (3)

Obrázek 7: Brachyterapie prostaty



Zdroj: *internetová stránka (32)*

1.6 Specifické nežádoucí účinky

Mezi kritické orgány pro ozařování nádoru prostaty řadíme rektum, močový měchýř, bulbus penisu, kličky tenkého střeva a hlavice stehenních kostí. Vyšší dávka na tumor znamená vyšší kontrolu nad nemocí (větší destrukce tkáně). Pro kritické orgány platí to samé. Větší destrukce tkáně se vzrůstající aplikovanou dávkou. (24)

Nežádoucí účinky mohou být různé a různě intenzivní, ale díky moderním postupům jim můžeme také předcházet. V Tabulce 1 jsou znázorněna stádia nežádoucích účinků v oblasti gastrointestinálního a genitourinárního traktu.

Tabulka 1: Projevy změn dle stupně poškození

Stupeň toxicity	1	2	3	4	5
GI	Lehký průjem, stolice max. 5x denně minimální krvácení nebo odchod hlenu, mírná bolest, asymptomatická stenóza nebo zánět	Střední průjem, stolice více než 5x denně, střední bolest, odchod hlenu nebo krve, které si vyžadají medikamentózní léčbu nebo jednorázové ošetření APC, zhoršené vyprazdňování	Obstrukce, krvácení, zánět, stenóza, bolest, které si vyžadují transfuze, hospitalizaci nebo operační zákrok	Nekróza, perforace, píštěl, život ohrožující komplikace, která si vyžadá urgentní operační zákrok	Smrt
GU	Mikroskopická hematurie, občasná inkontinence, mírná dysurie, nykturie max. 2x, minimální reziduum do 50ml, zhoršená erektilní funkce bez nutnosti intervence	Intermitentní makroskopická hematurie, častější močení, dysurie vyžadující léky, inkontinence s denním užíváním pomůcek, nutnost zavedení PMK nebo provedení epicystostomie, erektilní dysfunkce vyžadující léky nebo mechanické pomůcky	Velmi časté močení, častá hematurie, snížená kapacita měchýře pod 150ml, komplikace vyžadující endoskopický nebo operační zákrok, transfuzi nebo hospitalizaci, erektilní dysfunkce nereagující na léky a mechanické pomůcky	Nekróza, perforace, píštěl, kontrahovaný měchýř, těžká hemoragická cystitid, život ohrožující komplikace, která se vyžadá urgentní operační zákrok	Smrt

Zdroj: internetová stránka (39)

1.6.1 Akutní nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky, které vyžadují medikaci, se vyskytují asi u 60% pacientů. Jejich začátek můžeme datovat do třetího týdne léčby a obvykle vymizí několik dní až týdnů po ukončení radioterapie. Mezi celkové nežádoucí účinky můžeme zahrnout, malátnost, slabost bolesti hlavy a celkovou únavu. Ojedinele se může vyskytnout nevolnost a zvracení. Tyto projevy obvykle vymizí do dvou měsíců po ukončení

radioterapie. „Jsou poměrně lehce zvládnutelné dietními a režimovými opatřeními, případně medikamentózní léčbou (analgetika, spasmolytika, antidiaroeika, chinolinová chemoterapeutika). Frekvence závažnějších komplikací se pohybuje okolo 1-3 % v závislosti na použité technice ozařování.“ (29)

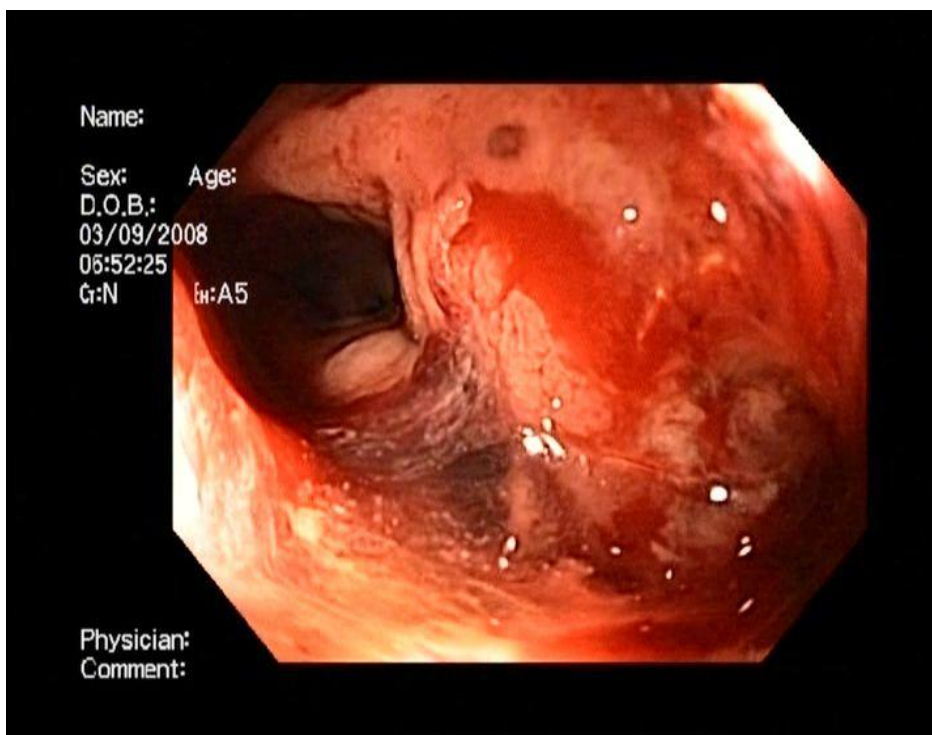
Ozařování sliznice střevní je nejčastěji doprovázeno enteritidami a tenesmy. Dále pak zvýšeným nadýmáním, průjmy s příměsí krve nebo hlenu. Poradiační proktitida je jedním z nejčastějších projevů nežádoucích účinků. Obtíže se zvyšují s dávkou záření a mohou vyústit a v perforaci střeva. Pacientům s těmito obtížemi je obvykle doporučena lehká strava s omezením nadýmajících a kořeněných jídel.

Močový měchýř je jedním z dalších kritických orgánů, i když patří k radiorezistentnějším orgánům. Nežádoucí účinky se projevují atrofií epitelu MM, častým nucením na močení, hematurií, hemoragickou cystitis, která může vyústit až v nekrózu a sníženou kapacitu MM. Obvykle se objevuje zvýšená urgence a frekvence močení nebo bolestivé stahy při močení. V průběhu celého ozařování se opakovaně kontroluje moc, aby poradiační problémy nezastírali infekci močového měchýře nebo močové trubice. Rovněž důležitý je příjem tekutin.

1.6.2 Chronické nežádoucí účinky

Tato skupina nežádoucích účinků se obvykle projevuje 3 a více měsíců po ukončení radioterapie nebo se projeví již během samotné léčby a přetrvává další 3 měsíce po ukončení. Riziko pozdních defektů se zvyšuje s dávkou. „Příčinou pozdních nežádoucích účinků je poškození vazivové tkáně v důsledku interakce těchto buněk s ionizujícím zářením. Klinickým důsledkem ozařování je radiační fibróza, projevující se atrofií sliznic, stenózami, tvorbou teleangiektázií, nebo v nejtěžší formě tvorbou poradiačních vředů a píštělí. Na Obrázku 9 je znázorněno střevo postižené krvácením při iradiační proktitidě.

Obrázek 8: Střevo s obrazem krvácení při poradiační proktitidě



Zdroj: Nemocnice České Budějovice, a.s.

Chronické nežádoucí účinky jsou trvalého charakteru a mohou významně ovlivnit život pacienta. Jejich léčba je pouze symptomatická.“(29)

Chronická poradiační proktitida vzniká jako reakce flexibilních tkání. Nejčastěji se jedná o sliznici rektu a to v období od 9 měsíců do 22 let po skončení radioterapie.

„Chronické nežádoucí účinky postihují také močový měchýř. Nejčastějším projevem je poradiační cystitida, svrašťelý MM nebo píštěle komunikující se střevem, zmenšená kapacita MM a zúžení močové trubice.“ (29)

Poradiační proktitida může být ošetřena metodou APC (argon plasma coagulation). Jedná se o endoskopickou metodu, která využívá působení vysokofrekvenčního proudu z elektrody na tkáň pomocí ionizovaného argonu. Výhodou je limitovaná penetrace tkáně do 1-2mm a minimální riziko perforace, stenózy a píštělí. Procedura je naprosto bezbolestná a trvá 15-30 minut. Na obrázku 10 je znázorněno střevo po APC ošetření.

Obrázek 9: Stav střeva po ošetření APC (argon plasma coagulation)



Zdroj: Nemocnice České Budějovice, a.s.

2 CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZY

2.1 Cíle

Cílem mé práce bylo zjištění a zhodnocení pozdní toxicity u pacientů ozařovaných IMRT technikou pro karcinom prostaty. Kritickými orgány v této ozařované oblasti jsou sliznice močového měchýře a rekta. Hodnotila jsem četnost a typ pozdních komplikací a dobu latence v závislosti na léčebném schématu a dávce ozáření. Získané údaje jsem srovnávala s údaji dostupnými v literatuře. Data pacientů jsou získána z archivu onkologického oddělení Nemocnice České Budějovice a.s a jedná se o pacienty s karcinomem prostaty, kteří byli ozařováni technikou IMRT v letech 2007-2010.

2.2 Hypotézy

U radioterapie nádorů prostaty technikou IMRT v nemocnici České Budějovice a.s. dochází ke vzniku stejného množství nežádoucích účinků, jako jsou uvedeny v literatuře.

3 METODIKA

K získání dat pro praktickou část bakalářské práce jsem použila kvantitativní výzkum.

Analyzovala jsem skupinu 243 pacientů, kteří byli ozařováni technikou IMRT pro diagnostikovaný karcinom prostaty, na onkologickém oddělení nemocnice České Budějovice a.s. v letech 2007 – 2010. Počet pacientů, vhodných k dalšímu sledování je 211. Každý z pacientů byl ozářen jednou ze šesti následujících ozařovacích technik.

1. Ozáření malé pánve dávkou 44 - 46Gy + boost na prostatu 72 - 76Gy.
2. Ozáření prostaty + semenných váčků dávkou 50Gy + boost na prostatu do 76 - 78Gy.
3. Ozáření prostaty dávkou 74Gy.
4. Adjuvantní ozáření lůžka prostaty dávkou do 60 - 64Gy (a to do 6 měsíců po radikální prostatektomii).
5. Salvage ozáření lůžka prostaty do dávky 66 - 70Gy.
6. Ozáření malé pánve dávkou 44 - 46Gy + boost na lůžko prostaty do 60 - 70Gy.

4 VÝSLEDKY

Z celkového počtu 243 ozářených pacientů bylo ke statistickému zhodnocení vhodných pouze 211. Zbylých 32 pacientů nebylo po ozáření sledováno na onkologickém oddělení, proto o jejich pozdních komplikacích není veden další záznam. Medián sledování je 15,79 měsíců, přičemž pacienti byli monitorováni nejméně 2 měsíce, nejdéle potom 48 měsíců.

Průměrný věk pacienta činí 65,5 let. Nejmladšímu pacientovi bylo 51 let, nejstaršímu pak 82 let.(Graf 1)

Z počtu 211 sledovaných pacientů se v oblasti gastrointestinálního traktu projevila toxicita 1. stupně u 47 pacientů (22,27%). 2. stupeň pozdní toxicity se vyskytl u 4 pacientů (1,90%). 3. stupeň pozdní toxicity byl zjištěn u 2 pacientů (0,94%). V oblasti genitourinárního traktu se z celkového počtu 211 pacientů 1. stupeň pozdní toxicity objevil u 39 pacientů (18,48%). 2. stupeň se projevil u 8 pacientů (3,79%). 3. stupeň pozdní toxicity se neobjevil u žádného pacienta. Pozdní toxicita na GI a GU současně se z celkového počtu 211 pacientů projevila u 14 z nich (6,64%). 1. stupeň na GU + GI byl zjištěn u 11 pacientů (5,21%). 1. stupeň na GI a 2. stupeň na GU byl zjištěn u 1 pacienta (0,47%). 2. stupeň na GI a 1. stupeň na GU byly zjištěny u 2 pacientů (0,95%).(Tabulka 2)

U 97 pacientů (45,97%) se nevyskytly žádné pozdní komplikace po ozáření. Pozdní toxicita v oblasti gastrointestinálního traktu (GI) byla zjištěna celkem u 53 mužů (25,12%). 1. stupeň pozdní toxicity se objevil u 47 pacientů (88,68%), 2. stupeň u 4 pacientů (7,55%) a 3. stupeň u 2 pacientů (3,77%). (Tabulka 3, Graf 2)

Průměrná doba latence pozdní toxicity v oblasti gastrointestinálního traktu činí 13,38 měsíců. Nejdříve došlo k projevům této pozdní toxicity za 3 měsíce, naopak nejpozději za 39 měsíců.

Pozdní toxicita v oblasti genitourinárního traktu (GU) byla zjištěna celkem u 47 pacientů (22,27%). 1. stupeň toxicity se objevil u 39 pacientů (82,98%), 2. stupeň u 8 pacientů (17,02%) a 3. stupeň toxicity se neobjevil vůbec. Průměrná doba latence u

pozdní toxicity v oblasti genitourinárního traktu je 10,13 měsíců, přičemž k prvním projevům došlo již po 2 měsících, nejpozději však za 30 měsíců. (Tabulka 3, Graf 3)

Pozdní toxicita na GI a GU současně se projevila u 14 pacientů (12,28%). 1. stupeň u GI i GU je objevil u 11 pacientů (78,57%). U jednoho pacienta se objevil 1. stupeň na GI a 2.stupeň na GI (7,14%). U dvou sledovaných pacientů jsem zjistila 2.stupeň na GI a 1.stupeň na GU (14,29%). (Tabulka 3, Graf 4)

Pacienti, u kterých byly zjištěny komplikace 3. stupně, trpěli ještě dalšími komorbiditami jako je hypertenze, diabetes mellitus apod.

Jelikož byli všichni tito sledovaní pacienti ozařováni různými technikami, došlo u každé z nich k rozdílnému počtu projevů pozdní toxicity. Nejvíce pacientů a to 109 (44,86%) bylo ozářeno technikou č. 2 což je ozáření prostaty + semenných váčků dávkou 50Gy + boost na prostatu do 76 -78Gy. Další nejčastěji využitou technikou byla technika č. 3, kde se jedná o záření prostaty dávkou 74Gy, a to u 59 pacientů (24,28%). Následovala technika č. 1 ozáření malé pánve dávkou 44 - 46Gy + boost na prostatu 72 - 76Gy. Tato technika byla použita u 53 pacientů (21,81%). Další tři techniky byly využity podstatně méně a to v tomto pořadí. Technika č. 4, adjuvantní ozáření lůžka prostaty dávkou do 60 - 64Gy a to do 6 měsíců po radikální prostatektomii, byla použita u 8 pacientů (3,29%). Technikou č. 5 salvage ozáření lůžka prostaty do dávky 66 - 70Gy bylo ozářeno 6 pacientů, což činí (2,47%). Poslední využitou technikou č. 6 ozáření malé pánve dávkou 44 - 46Gy + boost na lůžko prostaty do 60 - 70Gy byli ozáření pouze 3 pacienti (1,23%). (Tabulka 4, Graf 5)

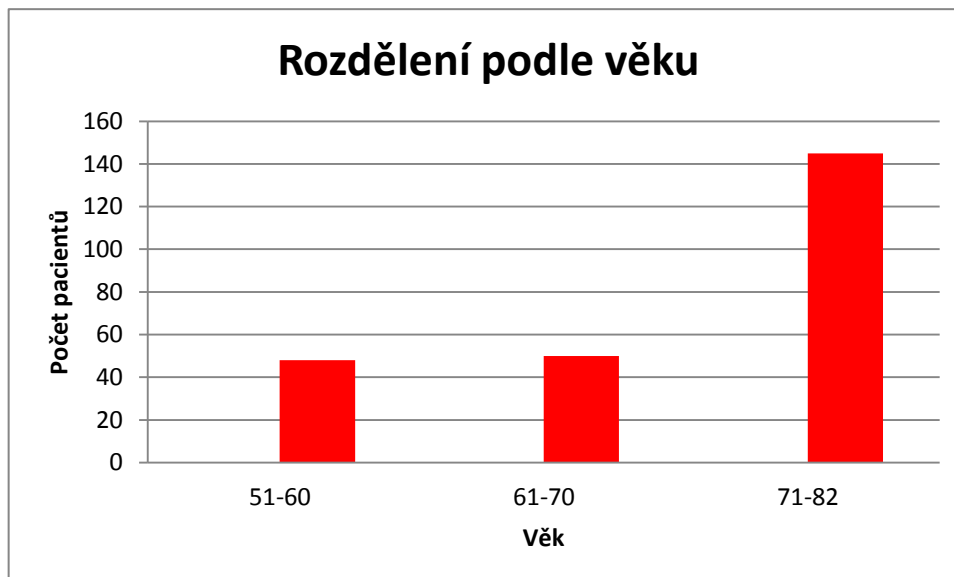
Největší pozdní toxicita byla zaznamenána u ozařovací techniky č. 2. Celkově se jedná o 44 komplikací (40,37%) a z toho 27 na GI (61,36%) a 17 na GU (38,63%). Následuje technika č. 3 s celkovým počtem 28 pozdních komplikací (47,46%), z čehož na GI jich bylo 12 (42,86%) a na GU 16 (57,14%). Techniku č. 1 jsem zařadila na pomyslné třetí místo s celkovým počtem pozdních komplikací 20 (37,74%). Z toho 8 (40%) jich vzniklo na GI a 12 (60%) na GU. U ozařovací techniky č. 4 se objevilo celkem 5 pozdních komplikací (62,5%), 4 pozdní komplikace (80%) se vyskytly na GI a 1 komplikace (20%) na GU. U techniky č. 5 se objevila pouze 1 pozdní komplikace a

to na GI (16,67%). U poslední techniky č. 6 se vyskytly 2 komplikace, jedna na GU a jedna na GI (50%). (Tabulka 5, Graf 6)

Co se týče stupně pozdní toxicity, z pěti stupňové škály šlo nejčastěji o pozdní toxicitu 1. stupně a to na GI u 47 pacientů (88,68%) a na GU o 39 pacientů (82,98%). Pozdní toxicita 2. stupně se objevila u 4 pacientů (7,55%) na GI a u 8 pacientů (17,02%) na GU. Pozdní toxicita stupně 3. se projevila pouze u 2 pacientů (3,77%) na GI u žádného pacienta pak na GU. (Graf 7)

Technikou č. 1 bylo ozářeno 20 pacientů. 1 stupeň pozdní toxicity na GI se objevil u 6 z nich (30 %). 2. stupeň u 1 pacienta (5%) a 3. stupeň u 1 pacienta (5%). V oblasti GU u této techniky se 1. stupeň pozdní toxicity projevil u 10 pacientů (50%). 2. stupeň byl zjištěn u 2 pacientů (10%). 3. stupeň se nevyskytl. Technikou č. 2 bylo ozářeno 44 pacientů. 1. stupeň v oblasti GI se objevil u 25 pacientů (56,82%). 2. stupeň byl zjištěn u 2 pacientů (4,55%). 3. stupeň se projevil u 1 pacienta (2,27%). V oblasti GU se 1. stupeň pozdní toxicity objevil u 12 pacientů (27,27%). 2. stupeň byl zjištěn u 4 pacientů (9,10%). 3. stupeň se nevyskytl vůbec. Technikou č. 3 bylo ozářeno 28 pacientů v oblasti GI se 1. stupeň pozdní toxicity vyskytl u 12 pacientů (42,86%). 2. a 3. stupeň pozdní toxicity se u této techniky neprojevil. V oblasti GU bylo toxicitou 1. stupně poškozeno 15 pacientů (53,57%). 2. stupněm trpěl 1 pacient (3,57%). 3. stupeň se neobjevil. Technika č. 4 byla využita u 5 pacientů u 3 z nich (60%) v oblasti GI došlo k projevům 1. stupně toxicity. 2. stupeň se projevil pouze u 1 pacienta (20%). 3. stupeň se neprojevil. V oblasti GU se projevila toxicita 1. stupně u 1 pacienta (20%), 2. a 3. stupeň pozdní toxicity se nevyskytl. Technikou č. 5 byl ozářen pouze 1 pacient, u kterého se projevil 1. stupeň pozdní toxicity pouze v oblasti GI (100%). Technikou č. 6 byli ozářeni 2 pacienti. U jednoho z ozářených došlo k projevům 1. stupně pozdní toxicity v oblasti GI (50%) u druhého vznikl 1. stupeň v oblasti GU (50%). K projevům 2. a 3. stupně v oblasti GU a GI nedošlo vůbec. (Tabulka č. 6)

Graf 1: Rozdělení pacientů do věkových skupin



Zdroj: autor práce

Tabulka 2: Vyjádření stupně toxicity z celkového počtu pacientů

Místo postižení	Celkový počet	Stupeň toxicity	Počet pacientů	Procento
GI	211	1.	47	22,27%
		2.	4	1,90%
		3.	2	0,94%
GU		1.	39	18,48%
		2.	8	3,79%
		3.	0	0%
GI + GU		1 + 1	11	5,21%
		1 + 2	1	0,47%
		2 + 1	2	0,95%

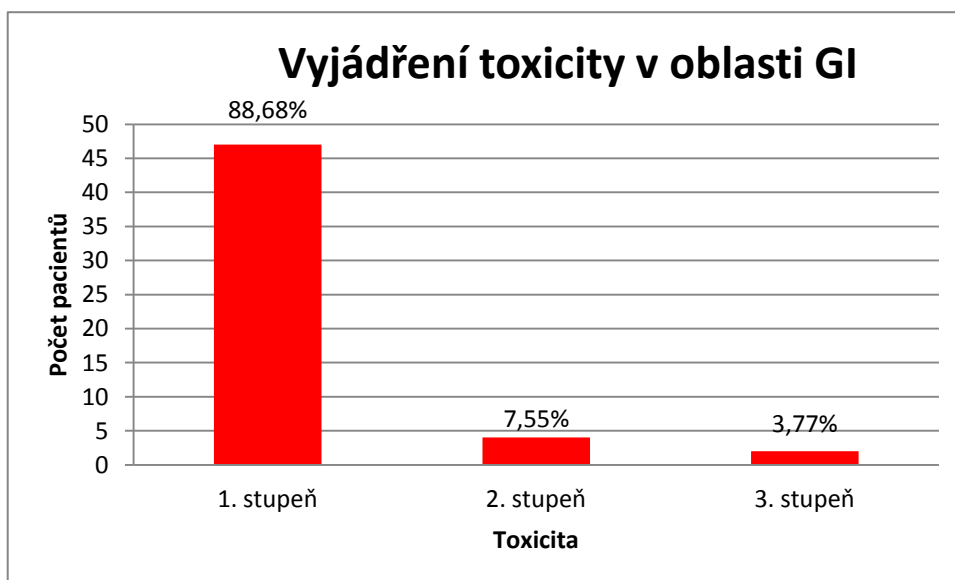
Zdroj: autor práce

Tabulka 3: Počet pacientů u jednotlivých stupňů toxicity

Místo postižení	Celkový počet	Stupeň toxicity	Počet pacientů	Procento
GI	53	1.	47	88,68%
		2.	4	7,55%
		3.	2	3,77%
GU	47	1.	39	82,98%
		2.	8	17,02%
		3.	0	0%
GI + GU	14	1 + 1	11	78,57%
		1 + 2	1	7,14%
		2 + 1	2	14,29%

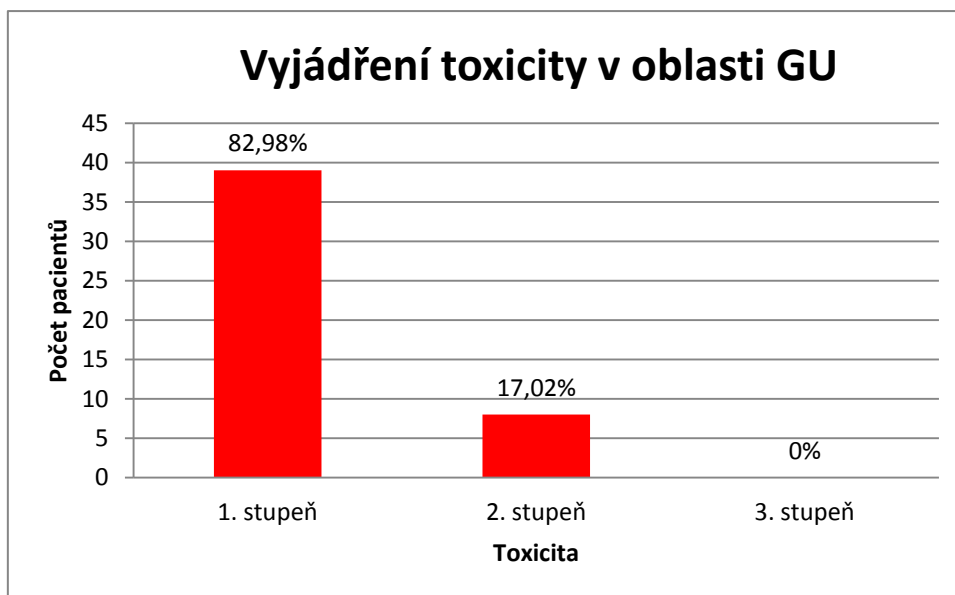
Zdroj: autor práce

Graf 2: Počet pacientů u jednotlivých stupňů toxicity v oblasti GI v procentech



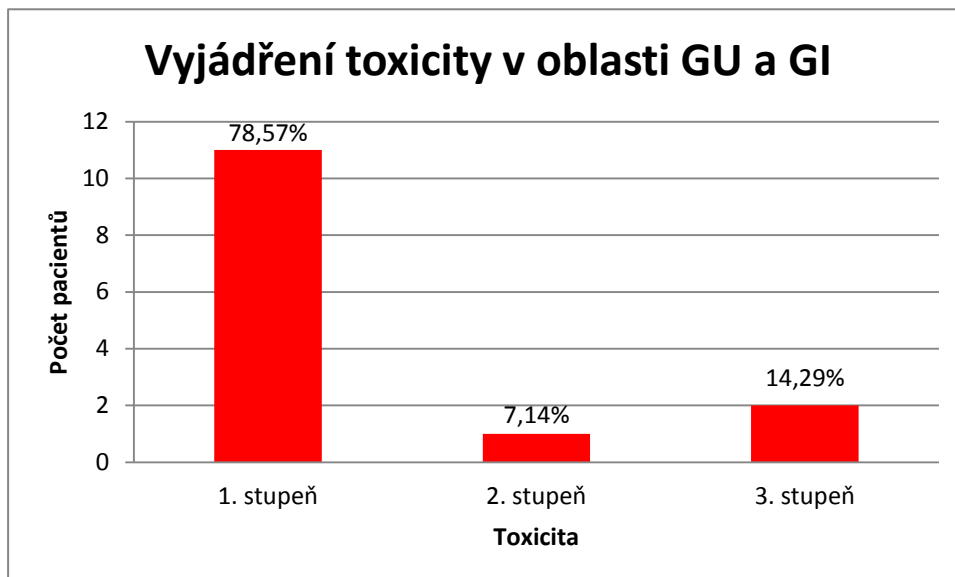
Zdroj: autor práce

Graf 3: Počet pacientů s projevy toxicity v oblasti GU v procentech



Zdroj: autor práce

Graf 4: Počet pacientů s projevy toxicity v oblasti GU a GI současně



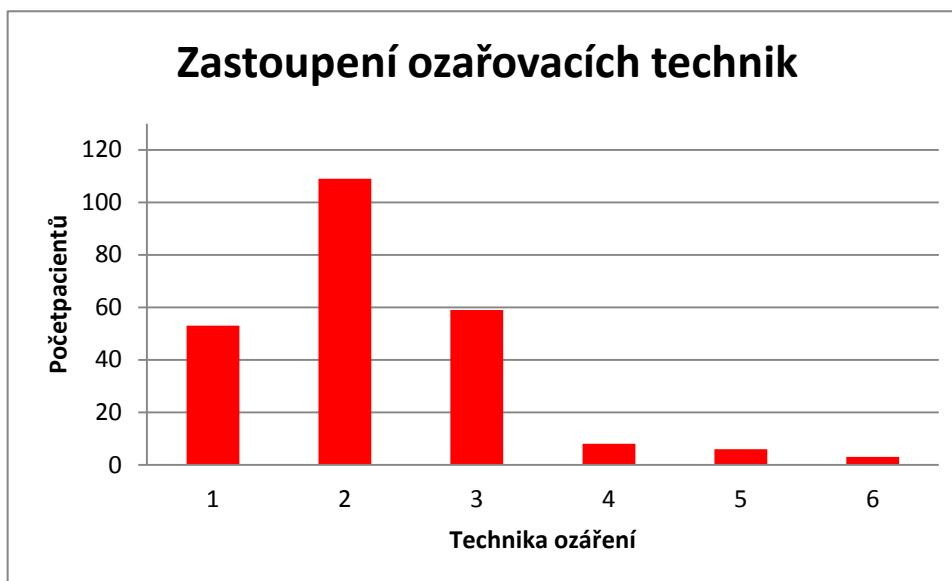
Zdroj: autor práce

Tabulka 4: Počet pacientů u jednotlivých ozařovacích technik

Technika ozáření	Počet ozářených pacientů	Procentuální vyjádření
1	53	21,81%
2	109	44,86%
3	59	24,28%
4	8	3,29%
5	6	2,47%
6	3	1,23%

Zdroj: autor práce

Graf 5: Ozařovací techniky



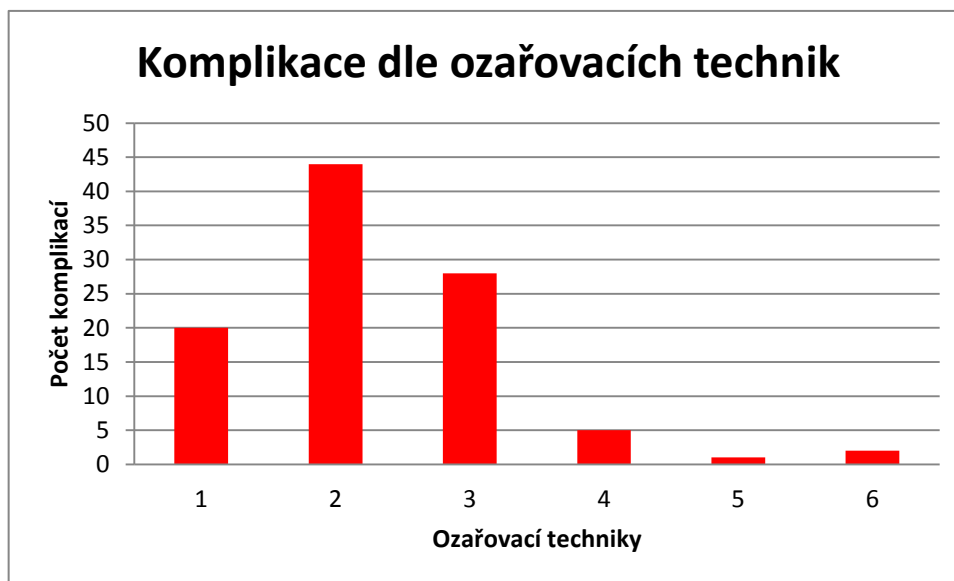
Zdroj: autor práce

Tabulka 5: Počet pozdních komplikací v závislosti na technice ozařování

Technika	Celkem komplikací	Komplikace na GI	Komplikace na GU
1	20	8	12
2	44	27	17
3	28	12	16
4	5	4	1
5	1	1	0
6	2	1	1

Zdroj: autor práce

Graf 6: Celkový počet pozdních komplikací v závislosti na ozařovací technice



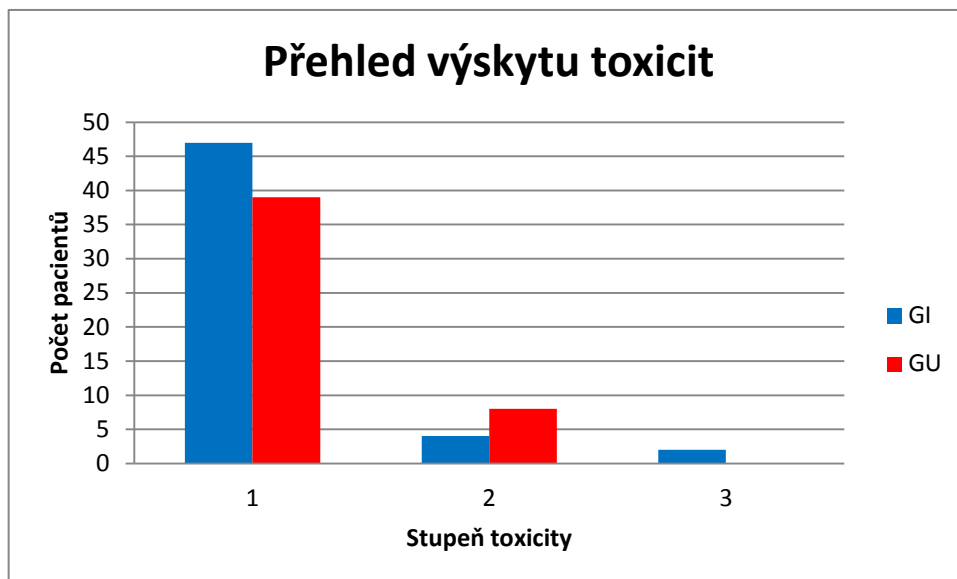
Zdroj: autor práce

Tabulka 6: Vyjádření stupně toxicity v závislosti na ozařovací technice

Technika ozáření	Počet pacientů	Stupeň Komplikace	GI	%	GU	%
1	20	1.	6	30%	10	50%
		2.	1	5%	2	10%
		3.	1	5%	0	0%
2	44	1.	25	56,82%	12	27,27%
		2.	2	4,55%	4	9,10%
		3.	1	2,27%	0	0%
3	28	1.	12	42,86%	15	53,57%
		2.	0	0%	1	3,57%
		3.	0	0%	0	0%
4	5	1.	3	60%	1	20%
		2.	1	20%	0	0%
		3.	0	0%	0	0%
5	1	1.	1	100%	0	0%
		2.	0	0%	0	0%
		3.	0	0%	0	0%
6	2	1.	1	50%	1	50%
		2.	0	0%	0	0%
		3.	0	0%	0	0%

Zdroj: autor práce

Graf 7: Přehled výskytu jednotlivých stupňů toxicit u sledovaných pacientů



Zdroj: autor práce

5 DISKUZE

V mé bakalářské práci se zabývám vznikem pozdních komplikací, dobou latence, četností ozařovacích technik a jejich vlivem na vznik pozdních komplikací v oblasti gastrointestinálního a genitourinárního traktu pacientů, kteří byli ozářeni technikou IMRT, pro karcinom prostaty v letech 2007 – 2010. Hlavním cílem vlastního výzkumu byla odpověď na hypotézu, která zní, zda u radioterapie nádorů prostaty technikou IMRT v nemocnici České Budějovice, a.s. dochází ke vzniku stejného množství nežádoucích účinků, jako jsou uvedeny v odborné literatuře.

Z celkového souboru cílové skupiny 243 pacientů jsem vybrala pouze 211 k dalšímu statistickému zpracování, protože jen tyto pacienti byli vhodní k vypracování studie a k následnému zpracování dat v praktické části této bakalářské práce. Z dokumentace ozářených pacientů jsem získala všechna potřebná data, jako jsou věk pacienta, techniku ozáření, způsobenou pozdní toxicitu, její stupeň závažnosti a dobu latence k dalšímu využití. Veškerá takto získaná data jsem zpracovala pro lepší přehlednost do výše uvedených tabulek a grafů.

Data, jež jsou uvedena ve vlastní práci, porovnávám s daty, které byly publikovány na V. ročníku symposia o radiační onkologii v Novém Jičíně. Na tomto sympoziu byly prezentovány poznatky z výzkumu, který proběhl v Pardubické krajské nemocnici a.s. s těmito výsledky. Sledovaný soubor tvořilo 134 pacientů, medián sledování byl 23 měsíců. Akutní toxicity v oblasti gastrointestinálního traktu druhého a vyššího stupně byla pozorována u 22 pacientů (16%). Akutní toxicita v oblasti genitourinárního traktu druhého a vyššího stupně se projevila u 44 pacientů (33%). Chronická toxicita druhého a vyššího stupně v oblasti gastrointestinálního traktu byla pozorována u 16 pacientů (12%). Oblast genitourinární byla postižena u 12 pacientů (9%) druhým a vyšším stupněm toxicity. (40)

V žádném dostupném zdroji odborné publikace není uveden nižší, než druhý a třetí stupeň pozdní toxicity. O vyšším než třetím stupni pozdních komplikací taktéž není v odborné literatuře veden žádný záznam.

Po srovnání mých výsledků z nasbíraných dat v Nemocnici České Budějovice, a.s. s výše uvedenou literaturou jsem došla k závěru, že v Nemocnici České Budějovice, a.s. je při ozařování prostaty technikou IMRT dosahováno v oblasti gastrointestinálního traktu nepatrně menšího množství pozdních komplikací druhého a třetího stupně toxicity, než je uvedeno v odborné literatuře. V oblasti genitourinárního traktu dochází v Nemocnici České Budějovice, a.s. k vyššímu množství pozdních komplikací druhého a třetího stupně toxicity, než je uvedeno v literatuře.

Ve svém výzkumu jsem došla ke zjištění, že v Nemocnici České Budějovice, a.s. došlo k 11,32% pozdních komplikací toxicity druhého a třetího stupně v oblasti gastrointestinálního traktu a k 17,02% pozdních komplikací druhého a třetího stupně v oblasti traktu genitourinárního.

6 ZÁVĚR

Cílem mé bakalářské práce bylo zjistit a zhodnotit pozdní toxicitu u pacientů ozařovaných IMRT technikou pro karcinom prostaty zjistit, jestli v Nemocnici České Budějovice, a.s. dochází ke vzniku stejného množství pozdních komplikací, jako je uvedeno v odborné literatuře.

Výzkum jsem prováděla na onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s. Z poskytnuté dokumentace pacientů, kteří zde byli ozáření technikou IMRT pro diagnostikovaný karcinom prostaty v letech 2007-2010, jsem si nashromáždila data, která jsem potřebovala k tvorbě praktické části. Zvolenou metodou mého zpracování dat je kvantitativní výzkum. Ze získaných dat jsem zjistila průměrný věk pacientů, nejčastější ozařovací techniku, počet a stupeň komplikací v oblasti gastrointestinálního a genitourinárního traktu a průměrnou dobu latence. Veškerá data jsem zpracovala a pro lepší přehlednost umístila do tabulek a grafů.

Po srovnání mých výsledků z nasbíraných dat v Nemocnici České Budějovice, a.s. s výše uvedenou literaturou jsem došla k závěru, že v Nemocnici České Budějovice, a.s. je při ozařování prostaty technikou IMRT dosahováno v oblasti gastrointestinálního traktu nepatrně menšího množství pozdních komplikací druhého a třetího stupně toxicity, a to 11,32% . V oblasti genitourinárního traktu dochází v Nemocnici České Budějovice, a.s. k vyššímu množství pozdních komplikací druhého a třetího stupně toxicity a to 17,02%.

Tato bakalářská práce může být využita jako statistický údaj pro onkologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s., pro zvýšení informovanosti odborné veřejnosti o pozdní toxicitě vzniklé po ozáření karcinomu prostaty technikou IMRT, a také jako prezentace na odborných konferencích.

7 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK. Obecná Onkologie. První vydání. Praha: Galén, 2011. ISBN 978-80-7262-715-8.
2. BABJUK, Marko, Michaela MATOUŠKOVÁ, Jindřich FÍNEK a Luboš PETRUŽELKA. Konsenzuální doporučené postupy v uroonkologii. Praha: Galén, 2009. ISBN 978-80-7262-639-7.
3. BINAROVÁ, Andrea. Radioterapie. Ostrava:Ostravská univerzita v Ostravě, Fakulta zdravotnických studií, 2009. ISBN 978-80-7368-4
4. ČIHÁK, Radomír. Anatomie 2. Praha:Grada Publishing, 2002. ISBN 80-247-0143-X
5. DYLEVSKÝ, Ivan, Rastislav DRUGA a Olga MRÁZKOVÁ. Funkční anatomie člověka. Praha: Grada Publishing a.s., 2000. ISBN 80-7169-681-1.
6. FELTL, David. Klinická radiobiologie. Praha:Tobiáš, 2008. ISBN 978-80-7311-103-8
7. HANUŠ, Miroslav, Michaela MATOUŠKOVÁ. Prostata-problém nejen mužské populace: Dnešní možnosti diagnostiky a léčby. Praha: JALNA, 1994. ISBN 80-901743-0-2.
8. KITTNAR, Otomar. Lékařská fyziologie. První vydání. Praha: Grada Publishing a.s., 2011. ISBN 978-80-247-3068-4.
9. KLENER, Pavel. Základy klinické onkologie. Praha:Galén, 2011. ISBN 9788072627165
10. KLIMENT,Ján.HORŇÁK, Michal a kolektiv. Karcinóm prostaty. Martin:Osveta, 1999. ISBN 80-88824-03-6
11. KOHLÍČEK, Jaromír. Prostata a pohlavní ústrojí muže:Rady nemocným. Praha: Avicenum, 1985. ISBN 08-011-85
12. NAVRÁTIL, Leoš. Klinická radiobiologie. Praha:Manus, 2005. ISBN 80-86571-09-2
13. PAČES, Václav. O prostatě. Praha:Státní zdravotnické nakladatelství, 1962. ISBN 08-063-62

14. SABRA, Riad. Karcinom prostaty od roku 2000 :Nová pojetí. Praha:Maxdorf, 1996. ISBN 80-85800-60-8
15. ŠLAMPA, Pavel. Radiační onkologie v praxi. Masarykův onkologický ústav, Brno, 2004 ISBN 80-86793-02-8
16. ŠLAMPA, Pavel. Radiační onkologie. Praha:Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-469-0
17. VAŇKOVÁ, Jana. Léčba zářením. Praha:Liga proti rakovině, 2004. ISBN 80-230-3599-2
18. Amedis. Multileaf Collimator (MLC) [online]. 2011 [cit. 2012-04-09]. Dostupné z: <http://www.amedis.cz/zdravotnicka-technika/multileaf-collimator-mlc?page=1>
19. AstroNuklFyzika. AstroNuklFyzika [online]. [cit. 2012-04-10]. Dostupné z: <http://astronuklfyzika.sweb.cz>
20. Austin Cancer Centers. CyberKnife [online]. 2012 [cit. 2012-04-09]. Dostupné z: <http://www.austincancercenters.com/Home/RadiationTherapy/CyberKnife/tabid/21265/Default.aspx>
21. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. [cit. 2012-04-11]. Dostupné z: <http://www.svod.cz/>
22. Europauomo. Karcinom prostaty [online]. [cit. 2012-04-09]. Dostupné z: www.europauomo.cz/prispevky/kp.doc
23. Karcinom prostaty. Urologie pro studenty [online]. 2010 [cit. 2012-04-09]. Dostupné z: <http://www.urologieprostudenty.cz/uploads/pdf/karcinom-prostaty.pdf>
24. Linkos. Česká onkologická společnost [online]. 2012 [cit. 2012-04-10]. Dostupné z: http://www.linkos.cz/slovnicek/?wizard_filter_item_glossary_name=TNM
25. Moderní trendy v radioterapii karcinomu prostaty. Ústav radiační onkologie FN Bulovka a 1. LF UK, Praha [online]. 2010 [cit. 2012-04-09]. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2010/02/06.pdf>
26. Nádory prostaty. Nádory prostaty [online]. 2011 [cit. 2012-04-09]. Dostupné z: <http://www.prostata.nadory.cz/zakladni.html>
27. National Cancer Institute. Anatomy of the Prostate [online]. 2008 [cit. 2012-04-09]. Dostupné z: <http://training.seer.cancer.gov/prostate/anatomy/>

28. Novinky.cz. Rakovina prostaty [online]. 14. 4. 2009 [cit. 2012-04-09]. Dostupné z: <http://www.novinky.cz/zena/zdravi/166357-rakovinu-prostaty-lze-uspesne-operovat-o-metode-se-ale-vedou-spory.html>
29. Prostate Cancer. Intesity Modulated Radiotherapy Treatment [online]. [cit. 2012-04-09]. Dostupné z: <http://www.cancernews.com/data/Article/259.asp>
30. Prostate IMRT: Promises and Problems [online]. [cit. 2012-04-09]. Dostupné z: <http://www.aapm.org/meetings/03AM/pdf/9852-30382.pdf>
31. Radiační onkologie. Radioterapie [online]. 2010 [cit. 2012-04-09]. Dostupné z: <http://www.mou.cz/radioterapie--ucebni-texty-pro-studenty-5-roc-lf-mu-brno/file.html?id=16>
32. Radioterapie. Léčba karcinomu prostaty [online]. 2009 [cit. 2012-04-09]. Dostupné z: <http://www.radioterapie.cz/lecba-karcinomu-prostaty.aspx>
33. Regence. Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) of the Prostate [online]. 2012 [cit. 2012-04-09]. Dostupné z: <http://blue.regence.com/trgmedpol/medicine/med137.html>
34. SEER training modules. [online]. [cit. 2012-04-11]. Dostupné z: <http://training.seer.cancer.gov/prostate/anatomy/>
35. UJO: Urology Joins Oncology. UJO: Urology Joins Oncology: Karcinom prostaty [online]. 2002 [cit. 2012-04-09]. Dostupné z: <http://ujo.registry.cz/res/image/epidemiologie/zn-prostaty-incidence-srovnani-se-zahranicim.png>
36. Wikibooks.org. Radiation Oncology [online]. 2008 [cit. 2012-04-09]. Dostupné z: http://en.wikibooks.org/wiki/Radiation_Oncology/Prostate/IMRT
37. Wikipedia.org. Buněčný cyklus [online]. 2012 [cit. 2012-04-09]. Dostupné z: http://cs.wikipedia.org/wiki/Buněčný_cyklus
38. ZDN.CZ. Karcinom prostaty [online]. 2011 [cit. 2012-04-09]. Dostupné z: <http://www.zdn.cz/clanek/sestra/karcinom-prostaty-459797>
39. ZDN.CZ. Postavení radioterapie v léčbě karcinomu prostaty [online]. 2010 [cit. 2012-04-09]. Dostupné z: <http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/postaveni-radioterapie-v-lecbe-karcinomu-prostaty-450143>
40. Radioterapie. IMRT versus 3D-CRT u karcinomu prostaty [online]. [cit. 2012-04-17]. Dostupné z: http://www.radioterapie.cz/downloads/kongresy-seminare/2008/30_odrazka_novy_jicin_abstract_080825.pdf

8 KLÍČOVÁ SLOVA

Karcinom prostaty

Radioterapie

IMRT

Ozařování

nežádoucí účinky

9 PŘÍLOHY

Příloha A: Potvrzení o úředním překladu

Příloha B: Seznam obrázků

Příloha C: Seznam tabulek

Příloha D: Seznam grafů

V Tlumačově dne 19. 4. 2012

Věc: POTVRZENÍ

Potvrzují vyhotovení překladu do anglického jazyka pro slečnu/paní Janu Vránovou (abstrakt „Radioterapie nádorů prostaty technikou IMRT a její toxicita“ + shrnutí). K překladu vystavena faktura č. 00272.

Mgr. Jan Struhár
překlady, tlumočení, korektury
anglický jazyk - český jazyk
Švermova 419
763 62 Tlumačov
tel.: 608 523 990
IČ: 75734915



Mgr. Jan Struhár

CERTIF překlady
Švermova 419, Tlumačov 763 62
IČ: 75734915
tel.: +420 608 523 990, +420 577 102 078
email: info@certifpreklady.cz
web: www.certifpreklady.cz

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Onemocnění prostaty v jednotlivých zemích.....	10
Obrázek 2: Anatomie prostaty	11
Obrázek 3: Vznik karcinomu prostaty	13
Obrázek 4: Buněčný cyklus	17
Obrázek 5: CyberKnife	21
Obrázek 6: MLC kolimátor.....	22
Obrázek 7: Brachyterapie prostaty	24
Obrázek 8: Střevo s obrazem krvácení při poradiační proktitidě	27
Obrázek 9: Stav střeva po ošetření APC (argon plasma coagulation).....	28

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Projevy změn dle stupně poškození.....	25
Tabulka 2: Vyjádření stupně toxicity z celkového počtu pacientů.....	34
Tabulka 3: Počet pacientů u jednotlivých stupňů toxicity.....	35
Tabulka 4: Počet pacientů u jednotlivých ozařovacích technik.....	37
Tabulka 5: Počet pozdních komplikací v závislosti na technice ozařování.....	38
Tabulka 6: Vyjádření stupně toxicity v závislosti na ozařovací technice.....	39

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1: Rozdělení pacientů do věkových skupin	34
Graf 2: Počet pacientů u jednotlivých stupňů toxicity v oblasti GI v procentech	35
Graf 3: Počet pacientů s projevy toxicity v oblasti GU v procentech.....	36
Graf 4: Počet pacientů s projevy toxicity v oblasti GU a GI současně.....	36
Graf 5: Ozařovací techniky	37
Graf 6: Celkový počet pozdních komplikací v závislosti na ozařovací technice	38
Graf 7: Přehled výskytu jednotlivých stupňů toxicit u sledovaných pacientů.....	40