

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích

Zdravotně sociální fakulta

**Vznik sekundárních nádorů po ozáření
pro karcinom prsu**

bakalářská práce

Autor práce: Denisa Suková

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Radiologický asistent

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

Datum odevzdání práce: 2. 5. 2013

Abstrakt

Jedním z nejčastěji se vyskytujících nádorů u žen je karcinom prsu. Incidence karcinomu prsu je velká a jeho výskyt stoupá po 50. roce věku. V roce 2009 bylo nově diagnostikováno 5 975 žen. Toto číslo představuje 16 % ze všech hlášených zhoubných nádorů u žen. I přes fakt, že je léčba karcinomu prsu obzvláště v raných stádiích velmi úspěšná, zůstává karcinom prsu nadále nejčastější onkologickou příčinou smrti u žen. V roce 2009 podleho tomuto zhoubnému onemocnění 1 607 žen.

Léčba karcinomu prsu se odvíjí od TNM klasifikace. Hlavní léčebnou modalitou je chirurgická léčba. Karcinom prsu je středně chemosenzitivní a radiosenzitivní, z čehož vyplývá možnost léčby za pomoci chemoterapie i radioterapie. Mezi další léčebné modalitty patří léčba hormonální a biologická.

Radioterapie je medicínský obor, který využívá účinků ionizujícího záření k léčbě maligních i benigních onemocnění. Při aplikaci ionizujícího záření musejí být dodržovány toleranční dávky orgánů a tkání. Následkem překročení těchto tolerančních dávek je vznik závažných změn a komplikací snižujících kvalitu života. Jedná se o nežádoucí účinky, které můžeme rozdělit podle rozsahu, doby nástupu nebo na účinky v závislosti na velikosti dávky. Protože se prodlužuje doba přežívání onkologicky nemocných, stává se více důležitým studium pozdních účinků onkologické léčby. Jedním ze závažných pozdních nežádoucích účinků je vznik sekundárního nádoru. Jde o nový nádor, který vznikl po předchozí onkologické léčbě. Jeho geneze je podmíněna poškozením DNA ozářených buněk.

Praktická část práce je zaměřena na problematiku radiačně indukovaných nádorů u žen, které byly radioterapeuticky léčeny pro karcinom prsu. Výzkumný soubor tvoří pacientky, které byly v letech 2000–2004 ozařovány v nemocnici v Českých Budějovicích. Celkový soubor tvoří 516 pacientek, které byly ozářeny na oblast prsu či hrudní stěny. U těchto pacientek jsem sledovala případný vznik duplicitního nádoru, jeho lokalizaci, typ a dobu latence. Dále jsem se zaměřila na výpočet relativního rizika. Po shromáždění dat z kartotéky Onkologického oddělení jsem došla k následujícím výsledkům.

Nejvíce karcinomů prsu jsem zaznamenala ve věkové kategorii 50–54 let. Počet pacientek v této věkové kategorii činil 20 % z celkového počtu. Po ukončení léčby zářením vznikl sekundární nádor u 32 pacientek, tj. u 6,2 %. U jedné z pacientek byly zjištěny dva nové nádory, celkem tedy bylo diagnostikováno 33 sekundárních nádorů. Nejvíce zastoupenými typy z nově vzniklých nádorů byly karcinomy druhostranného prsu a nemelanomové kožní nádory (bazaliomy). Oba typy nádorů byly zastoupeny v počtu sedm, tj. 21,21 % pro druhostranný prs a taktéž pro bazaliomy. Dále bylo zjištěno šest nádorů plic (18,18 %), tři nádory rekta (9,09 %) a po dvou případech (6,06 %) nádory hrdla děložního, ledvin a močového měchýře. Kromě toho byl jednou zjištěn duplicitní nádor mozku a mozkových plen, myelom, nádor štítné žlázy a nádor těla děložního (3,03 %). Duplicitní nádory byly v 58 % případů lokalizovány mimo ozařovanou oblast. V ozařované oblasti byly zjištěny celkem čtyři z šesti nově vzniklých karcinomů plic, tři ze sedmi nově vzniklých nádorů kůže a sedm nádorů v kontralaterálním prsu. Doba latence do vzniku duplicitních nádorů se pohybovala od dvou do dvanácti let. Medián doby latence činil sedm let, stejně tak modus. Do pěti let od ozáření vzniklo celkem 14 sekundárních nádorů, tj. 42 % z celkového počtu. Nejvíce duplicitních nádorů vzniklo do deseti let od ozáření. V této kategorii bylo diagnostikováno 17 duplicit, tj. 52 %. U jednoho typu nádoru (3 %), nádor mozku a mozkových plen, činila doba latence 12 let. V jednom případě nebyl bohužel v kartotéce dostupný údaj o době vzniku sekundárního nádoru. Dále jsem se zabývala výpočtem relativního rizika. Zjištěné hodnoty relativního rizika byly pro všechny typy nádorů větší než 1. Z toho vyplývá, že ve skupině exponované ionizujícímu záření, je vyšší riziko vzniku daného typu nádoru, než v neexponované populaci. Nejnižší hodnota relativního rizika byla zaznamenána u nádoru kůže, kde činila 1,939. Naopak nejvyšší hodnotu relativního rizika jsem zaznamenala u novotvaru těla děložního. Zde dosahovalo relativní riziko hodnoty 48,78. Ostatní hodnoty relativního rizika pro daný typ nádoru jsou následující: prs (2,523), plíce (7,807), rektum (7,556), hrdlo děložní (3,937), ledviny (3,875), močový měchýř (6,153), mozek a mozkové pleny (27,778), myelom (9,259), štítná žláza (3,496). Tímto výpočtem relativního rizika jsem potvrdila hypotézu, že po ozáření

nádoru prsu je vyšší počet duplicitních nádorů ve srovnání s výskytem nádorů v běžné populaci.

I přes zvýšené hodnoty relativního rizika je přínos radioterapie v onkologické léčbě nezastupitelný. Při použití radioterapie je však nutné s jistým rizikem vzniku pozdějších komplikací počítat.

Abstract

One of the most common cancers in women is breast cancer. The incidence of breast cancer is great and its incidence increases after 50 years of age. In 2009, 5,975 women were newly diagnosed. This number represents 16 % of all reported cancers in women. Despite the fact that the treatment of breast cancer, especially in its early stages, is very successful, breast cancer still remains the leading cause of cancer death in women. In 2009, 1,607 women succumbed to this pestilential disease.

The treatment of breast cancer depends on TNM classification. The main treatment modality is surgical treatment. Breast cancer is moderately chemosensitive and radiosensitive, which suggests a potential treatment using chemotherapy and radiotherapy. Other treatment modalities include hormonal and biological therapies.

Radiotherapy is a medical discipline that uses ionizing radiation to treat malignant as well as benign diseases. When applying ionizing radiation, tolerance doses of organs and tissues must be observed. As a result of exceeding the tolerance doses, significant changes and complications reducing the quality of life arise. These are side effects that can be classified according to their extent, time of onset, or effects depending on the dose. Because the survival rate of cancer patients is increasing, the study of late effects of cancer treatment is becoming more important. One of the serious late side effects is the formation of secondary tumour. It is a new tumour that forms after previous cancer treatment. Its genesis is subject to damage of the DNA of irradiated cells.

The practical part of the thesis focuses on the issues of radiation-induced tumours in women who have been treated with radiotherapy for breast cancer. The research group consists of patients who were exposed to radiation at a hospital in České Budějovice between 2000 and 2004. The entire group included 516 patients who were exposed to radiation aimed to the breast or chest wall. I monitored in these patients the eventual formation of a duplicate tumour, its location, type, and latency time. I also focused on the calculation of relative risk. After gathering data from the register of the Oncology Department, I obtained the following results.

Most breast cancers were recorded in the age group of 50–54 years. The number of patients in this age group accounted for 20 % of the total. After the completion of radiation therapy, a secondary tumour formed in 32 patients, i.e. 6.2 %. Two new tumours were found in one of the patients, the total of 33 secondary tumours was diagnosed. The most frequent types of newly formed tumours were cancers of contralateral breast and non-melanoma skin cancers (basal cell epithelioma). Both tumour types were represented in the number of seven, i.e. 21.21 % for contralateral breast and also for basal cell epithelioma. Furthermore, six lung tumours (18.18 %), three rectal tumours (9.09 %), and two cases (6.06 %) of cervical, kidney and bladder tumours were found. In addition, a duplicate tumour of the brain and the meninx, a myeloma, a thyroid tumour, and an endometrial tumour (3.03 %) were found. 58 % cases of duplicate tumours were located outside the irradiated areas. Four of the six newly formed lung tumours, three of the seven newly formed skin tumours, and seven tumours in the contralateral breast were identified in the irradiated areas. Latency time till the formation of duplicate tumours ranged from two to twelve years. The median of the latency time was seven years, as well as the modus. Within five years after irradiation a total of 14 secondary tumours formed, i.e. 42 % of the total. Within ten years after irradiation most of the duplicate tumours formed. 17 duplicates were diagnosed in this category, i.e. 52 %. In one type of cancer (3 %), brain tumour, and meninges, the latency time was 12 years. Unfortunately, in one case, there was not any information available in the register on the time of the secondary tumour formation. Furthermore, I calculated relative risk. The values of relative risk determined were greater than 1 for all types of tumours. It follows that in the group exposed to ionizing radiation there is a higher risk of the formation of a given type of tumour than in the untreated population. The lowest value relative risk was observed in skin cancer, which was 1,939. On the other hand, the highest value of the relative risk was observed in endometrial neoplasm. The value of relative risk reached 48.78. The other values of relative risk for a given tumour type are as follows: breast (2.523), lung (7.807), rectum (7.556), cervix (3.937), kidneys (3.875), urinary bladder (6.153), brain and meninges (27.778), myeloma (9.259), thyroid (3.496). Through this calculation of relative risks I

confirmed the hypothesis that after irradiation of breast cancer there is an increasing number of duplicate tumours in comparison with the occurrence of tumours in the general population.

Despite the increased values of relative risk, the benefits of radiotherapy in cancer treatment are irreplaceable. When using radiotherapy, it is necessary to count with some risk of late complications.

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. 2013

.....
Denisa Suková

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala paní MUDr. Haně Šiffnerové, Ph.D. za odbornou a vstřícnou pomoc, poskytnutí cenných rad, trpělivost a veškerý čas, který mi věnovala při vypracovávání mé bakalářské práce.

Obsah

1	Současný stav	14
1.1	Biologické vlastnosti ionizujícího záření	14
1.2	Buněčný cyklus	15
1.3	Radiosenzitivita buňky	16
1.4	Účinek záření na nádory	17
1.5	Účinek záření na zdravou tkáň	18
1.5.1	Rozdělení nežádoucích účinků podle rozsahu	20
1.5.2	Rozdělení nežádoucích účinků podle doby nástupu	21
1.5.3	Rozdělení nežádoucích účinků v závislosti na dávce	22
1.6	Možnosti ovlivnění nežádoucích reakcí	24
1.6.1	Velikost dávky a časový faktor	24
1.6.2	Velikost ozařovaného objemu	24
1.6.3	Technika ozařování	25
1.6.4	Frakcionace	25
1.7	Karcinom prsu	27
1.7.1	Rizikové faktory	28
1.7.1.1	Prokázané rizikové faktory	28
1.7.1.2	Diskutované rizikové faktory	29
1.7.2	Diagnostika	30
1.7.3	Léčba	30
1.7.3.1	Chirurgická léčba	31
1.7.3.2	Radioterapie	32
1.7.3.3	Chemoterapie	38
1.7.3.4	Hormonální léčba	38

1.7.3.5	Biologická léčba	38
2	Cíle práce a hypotéza	40
2.1	Cíle práce.....	40
2.2	Hypotéza.....	40
3	Metodika.....	41
3.1	Metodika práce.....	41
3.2	Charakteristika výzkumného souboru.....	41
4	Výsledky.....	42
5	Diskuze.....	55
6	Závěr	59
7	Seznam použitých zdrojů	61
8	Klíčová slova	66
9	Přílohy	67

Seznam použitých zkratek

ABC – Active Breath Control

BMI – Body Mass Index

BRT – brachyterapie

CTV – clinical target volume

DNA – deoxyribonucleic acid (kyselina deoxyribonukleová)

DVH – dose-volume histogram

GTV – gross tumor volume

Gy – gray

ICRU – International Commission on Radiation Units and Measurements

IMRT – intensity modulated radiotherapy

PTV – planning target volume

Sv – sievert

TCP – tumor control probability

TNM – tumor, nodus, metastáza

TRT – teleterapie

ZN – zhoubný nádor

Úvod

V současné době patří zhoubný nádor prsu mezi jedno z nejčastějších maligních onemocnění ženské populace. V roce 2009 bylo toto onemocnění diagnostikováno u 5 975 žen, což představovalo téměř 16 % ze všech hlášených zhoubných nádorů u žen. Přestože se incidence v několika posledních letech mírně snížila, stále tato diagnóza představuje celospolečenský problém. (1)

Díky screeningovým programům dochází k brzké detekci nádorů a tím i k časnému zahájení jejich léčby. Karcinom prsu je středně chemosenzitivní a radiosenzitivní, z čehož vyplývá možnost léčby pomocí chemoterapie i radioterapie. Oba typy léčby jsou však spojeny s jistým rizikem vzniku pozdních komplikací. Mezi nejvíce obávané pozdní komplikace patří vznik sekundárních nádorů. (2)

Smyslem této práce je poukázat na možné komplikace po ozáření pro karcinom prsu. Pozornost jsem věnovala výskytu duplicitních nádorů u pacientek, které byly v letech 2000–2004 ozařovány na Onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s. U těchto pacientek jsem sledovala počet a typ duplicit, dobu latence do jejich vzniku a zároveň jsem sledovala, zda se sekundární nádor nachází v místě předchozího ozáření. Dále jsem se zaměřila na výpočet údajů, kterými bych potvrdila nebo vyvrátila svoji hypotézu, ve které tvrdím, že po ozáření nádorů prsu je vyšší počet duplicitních nádorů ve srovnání s výskytem nádorů v běžné populaci.

1 Současný stav

V roce 2009 bylo do Národního onkologického registru ČR nahlášeno 37 943 případů zhoubných novotvarů a novotvarů in situ u žen. Nejčastěji se vyskytující nádor u žen, s výjimkou diagnózy C44 (jiný zhoubný novotvar kůže), je karcinom prsu. Karcinom prsu se zároveň řadí mezi ty nejzhoubnější. Incidence tohoto novotvaru v roce 2009 činila v přepočtu na 100 000 obyvatel téměř 112 případů. Celkový počet nahlášených zhoubných nádorů prsu byl 5 975, tedy 16 % ze všech hlášených zhoubných nádorů u žen. Navzdory tomu, že je léčba karcinomu prsu obzvláště v raných stádiích velmi úspěšná, zůstává zhoubný nádor prsu i nadále nejčastější onkologickou příčinou smrti u žen. V roce 2009 podleho tomuto onemocnění 1 607 žen, tj. o 53 žen méně než v roce předchozím.

K léčbě karcinomu prsu se využívají různé léčebné modalitty a jejich kombinace v určitém časovém sledu. Rozhodnutí o léčebné strategii vyžaduje multidisciplinární přístup. Úspěšnost léčby karcinomu prsu je příznivá, avšak nelze opomenout potenciální riziko vzniku vedlejších nežádoucích účinků, které s sebou léčba přináší. (1, 3)

1.1 Biologické vlastnosti ionizujícího záření

Radioterapie využívá účinků ionizujícího záření k léčbě maligních i benigních nádorů. Při aplikaci ionizujícího záření živému organismu dochází v průběhu času ke změnám fyzikálním (excitace, ionizace), chemickým (tvorba volných radikálů) a biologickým. Charakteristickým účinkem ionizujícího záření na tzv. fyzikálně-chemické úrovni je ionizace molekul. Při průchodu prostředím, fotony rentgenového záření toto prostředí ionizují. Po ionizaci prostředí nastávají další děje, které způsobují stabilizované poškození molekul s dalšími důsledky na buněčné úrovni. Lze říci, že vzniklé ionty indukují biologické účinky. (2, 3, 4)

K biologickým změnám dochází ihned po změnách chemických. Ve tkáni, která byla zasažena ionizujícím zářením, dochází k ionizaci molekul uvnitř i vně buňky. Z hlediska biologického účinku záření je klíčovou molekulou DNA, ale významné je

taktéž poškození buněčných membrán a enzymatického systému buněk. Fotony či elektrony mohou reagovat s DNA přímo nebo nepřímo, jedná se o přímý nebo nepřímý účinek záření. Přímé účinky záření jsou relativně vzácné, avšak vedou k výraznému poškození DNA včetně paralelního poškození obou vláken. Častější je však nepřímý účinek záření. Jelikož většina obsahu buňky je tvořena vodou, tak i převážná část ionizace připadá na ionizaci vody. Ionizace produkuje velmi reaktivní radikály, které reagují s DNA a poškozují její fosfosacharidovou kostru nebo pyrimidinové a purinové báze. Zhruba 70 % letálního poškození buněk je způsobeno nepřímým účinkem záření. (3)

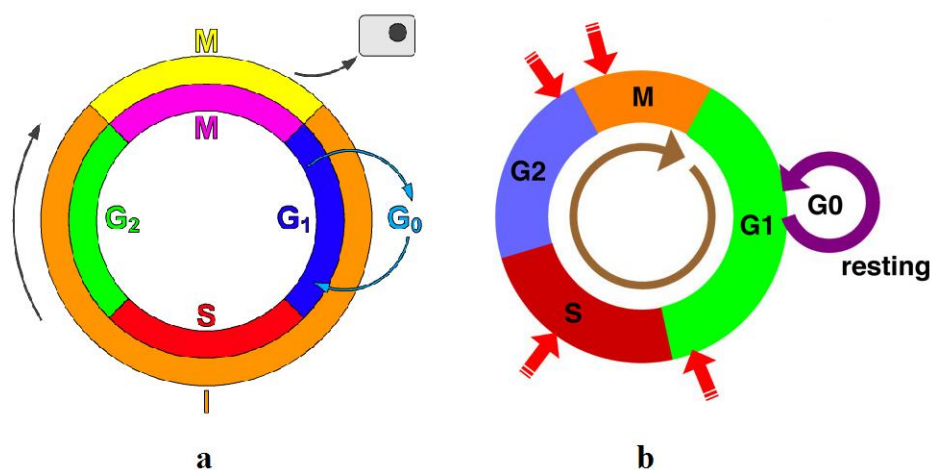
1.2 Buněčný cyklus

Buněčný cyklus představuje dobu mezi dvěma buněčnými děleními. Tato perioda má čtyři fáze. Jsou to fáze G1 (z angl. gap – mezera), S (syntéza), G2 a M (mitóza). G1 fáze je nejdelší, představuje stav po rozdělení buňky, kdy uvnitř probíhají normální fyziologické procesy specifické pro daný typ buňky. Po G1 nastává fáze S, která je charakterizovaná replikací DNA. Je to první krok k rozdělení buňky na dvě buňky dceřiné. Pokud nedojde k odstranění případných chyb při replikaci, vede to k závažným genetickým změnám. Po skončení replikace nastává fáze G2, což je premitotické klidové stadium. Probíhá zde hlavně syntéza proteinů, která je důležitá pro hladké rozdělení mateřské buňky na buňky dceřiné. Fáze M je fáze vlastního dělení, jejímž výsledkem jsou právě dvě dceřiné buňky vstupující do fáze G1. V buněčném cyklu představují důležitou složku tzv. checkpointy, neboli kontrolní body, které jsou pilířem jeho regulace. Kontrolní body jsou celkem čtyři, přičemž nejdůležitější pro radiobiologii jsou G1-checkpoint a G2-checkpoint. G1-checkpoint je hlavním kontrolním bodem nacházejícím se na konci G1 fáze před zahájením replikace DNA. Tento kontrolní bod zajišťuje dobrý stav buňky při vstupu do fáze S a tím zabezpečuje absolutní přesnost replikace. Druhý zmiňovaný kontrolní bod G2-checkpoint se nachází na konci fáze G2 a jeho úkolem je kontrola integrity mateřské buňky před dělením. (5)

Časový interval mezi dvěma mitózami se označuje pojmem generační čas buňky. U normálních buněk trvá asi 20–22 hodin, z toho je 30–60 minut mitóza, 6–8 hodin fáze

S a asi 2 hodiny fáze G2. Zbývající čas připadá fázi G1. U nádorových buněk je generační čas buňky prodloužen. Nejvíce se prodlužuje fáze G1. Doba, po kterou se zdvojnásobuje počet buněk, se nazývá zdvojovací čas. Pokud buňky nedostanou impuls pro syntézu DNA, zůstávají ve fázi G1 nebo přecházejí do klidové fáze G0. Zde probíhají pouze základní životní funkce a proliferační aktivita je nulová. Buňky se odtud mohou za příznivých podmínek vrátit zpět do fáze G1 a změnit se v prolifерující buňky. (5, 6)

Obrázek 1: Buněčný cyklus (a), kontrolní body buněčného cyklu (b); převzato a upraveno z (5)



1.3 Radiosenzitivita buňky

Nejcitlivější na ozáření je buňka v pozdní fázi G1 a na konci fáze G2. Tato skutečnost vyplývá z poznání G1 a G2 checkpointu. Pokud dojde k ozáření buňky ionizujícím zářením v okamžiku, kdy vstupuje do kontrolního bodu cyklu, existuje zde pravděpodobnost, že kontrolní bod vyhodnotí poškození DNA jako neopravitelné a buňka zahyne apoptickou smrtí. Pokud je buňka vystavena stejným účinkům záření mimo kontrolní bod cyklu, mohou být účinky vyhodnoceny neadekvátně a buňka má větší šanci přežít radiačního poškození. (5)

1.4 Účinek záření na nádory

Jednotlivé typy nádorů se liší svojí citlivostí na záření. Schopnost buněk opravovat poškození vzniklé zářením udává vlastní radiosenzitivitu tumoru. Radiokurabilita, tedy schopnost vyléčit onemocnění zářením, je dána senzitivitou nádorových buněk, jejich celkovým počtem a tolerancí kritických orgánů v blízkosti ozařovaného objemu. Pravděpodobnost vyléčení nádoru souvisí s celkovou dávkou záření dodanou při ozařování, jelikož každá jednotlivá dávka usmrcuje fixní procento buněk. Větší nádory s početnější populací nádorových buněk potřebují vyšší dávku záření, naopak nádory s menší populací vyžadují menší dávku záření. Tohoto principu využívá technika postupného zmenšování polí, tzv. shrinking field technika. (3, 7)

Platí pravidlo, že se zvyšující se dávkou záření klesá počet kmenových nádorových buněk a zvyšuje se pravděpodobnost kontroly nádoru (tumor control probability, TCP). TCP vyjadřuje pravděpodobnost toho, že všechny klonogeny v nádoru jsou inaktivovány. Tumor control probability závisí na počátečním počtu klonogenních buněk (M) a na velikosti frakce přežívajících buněk (SF). Vypočítá se ze vztahu $TCP = e^{-(SF \cdot M)}$. (3)

Reakce nádorů na jednorázové či frakcionované ozáření se liší. U jednorázového ozáření je velice důležitá velikost dávky. Při dávce, u které se účinky záření projevují na úrovni DNA, je účinek radioterapie převážně v buňkách nacházejících se v citlivých fázích buněčného cyklu. U značného počtu těchto buněk dochází k reparaci poškození. Pokud dojde k překročení prahové dávky, účinky záření se projeví na úrovni buněčných membrán. Takto vzniklé poškození již není opraveno a dochází k usmrcení významného procenta nádorových buněk. Frakcionovaným ozařováním se dosahuje postupného usmrcování buněk v citlivé fázi cyklu. Mezi frakcemi se projevují různé biologické pochody, klasické 4R radioterapie. Jsou to:

- a) reparace – oprava poškozených buněk. Reparační procesy nastupují hned během záření a pokračují ještě několik hodin.
- b) repopulace – náhrada zničených buněk buňkami z G0 fáze, které přecházejí do proliferujícího stádia.

- c) reoxygenace – eliminací nádorových buněk se zlepšuje zásoba kyslíku a tím se zlepšuje efekt záření buněk citlivějších na ozáření.
- d) redistribuce – následkem poškození nádorových buněk v radiosenzitivních fázích cyklu je synchronizace v buněčné populaci. V ideálním případě také posun nádorových buněk k M fázi buněčného cyklu. (6, 8)

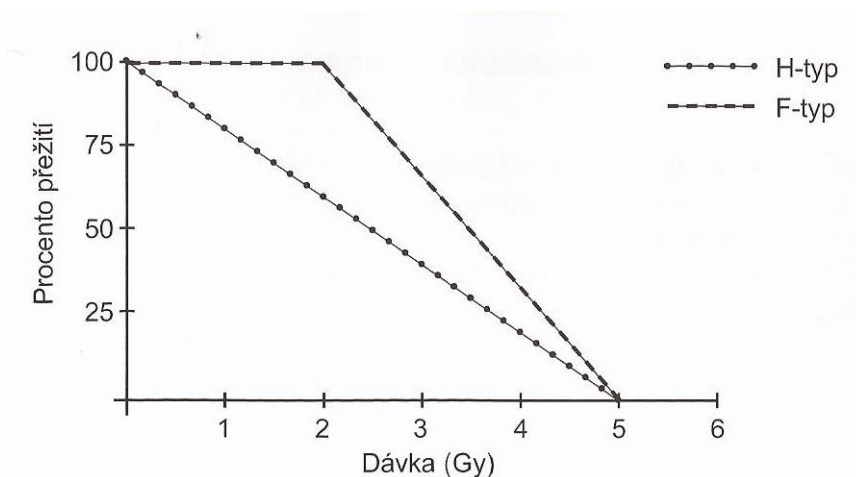
1.5 Účinek záření na zdravou tkáň

Při léčebné aplikaci ionizujícího záření na nádorovou tkáň se neozářejí pouze nádorové buňky, ale také zdravé buňky a tkáně v oblasti vlastního nádoru (GTV – gross tumor volume). K tomuto ozáření dochází také při zvětšení ozařovaného objemu o bezpečnostní lem z důvodu rizika mikroskopického šíření (CTV – clinical target volume). Cílový objem, který bere v úvahu nepřesnosti nastavení pacienta a fyziologické pohyby nádoru, se nazývá plánovaný cílový objem (PTV – planning target volume). Zdravá tkáň je ozařována i mimo PTV, a to při průchodu svazku záření do nádorového ložiska. (3)

Každá tkáň reaguje na ionizující záření odlišným způsobem a na základě toho se vyvíjí i druh a intenzita poradiačních změn. Velmi zjednodušeně lze konstatovat, že se v lidském organismu rozlišují dva radiobiologické druhy tkání. Jedná se o typ hierarchický a typ flexibilní. Hierarchický typ tkání (H-typ) reprezentují rychle prolifrující tkáně, příkladem jsou buňky v tenkém střevě či krvetvorná tkáň. Z radiobiologického hlediska se jedná o velmi radiosenzitivní tkáně. Jejich poškození je rychlé a nastává prakticky ihned po prvních ozářeních. Práh pro poškození ionizujícím zářením je nastaven nízko, a proto i malá dávka záření snižuje křivku přežití buněk těchto tkání. H-typ tkání je zodpovědný za časnou radiační morbiditu. Flexibilní typ tkání (F-typ) představuje tkáně s nízkou proliferační aktivitou a pomalou obnovou, příkladem jsou pojivové a podpůrné tkáně. Nízké dávky záření tyto tkáně nepoškodí, nebo poškodí minimálně. Na křivce přežití se objevuje tzv. raménko, čili plató v oblasti nízkých dávek. Délka raménka na křivce přežití je mírou radiorezistence dané tkáně. Poškození flexibilního typu tkání je příčinou pozdní radiační morbidity. (5)

Modelový příklad srovnání křivek přežití radiosenzitivní tkáně (H-typ) a radiorezistentní tkáně (F-typ) je znázorněn na obrázku 2.

Obrázek 2: Křivky přežití H-typu a F-typu tkáně; převzato z (5)



Ke snížení rizika poškození zdravých tkání či orgánů a následných komplikací je nutné znát toleranční dávky pro jednotlivé tkáně a orgány. Toleranční dávky jsou nejvyšší dávky záření, které ještě v organismu nezpůsobí nenapravitelné funkční nebo morfologické změny. Tolerance je ovlivněna citlivostí buněk a schopností jejich reparace, frakcionací, celkovou dávkou, druhem záření, velikostí ozařovaného objemu, zásobením kyslíkem, předchozí léčbou, celkovým stavem a věkem pacienta. Existuje minimální a maximální toleranční dávka. Minimální toleranční dávka TD5/5 určuje dávku záření, která při použití standardních podmínek nezpůsobí více jak 5 % závažných komplikací v průběhu 5 let po ozařování. Maximální toleranční dávka TD50/5 je dávka záření, která v průběhu 5 let po ozáření způsobí u 50 % nemocných závažné komplikace. Hodnoty tolerančních dávek jsou uvedeny v tabulce 1 na straně 20. Následkem překročení tolerančních dávek je vznik závažných změn a komplikací, které snižují kvalitu života. Jedná se o nežádoucí účinky, které můžeme rozdělit do několika skupin. (3, 6)

Tabulka 1: Hodnoty tolerančních dávek orgánů a tkání; převzato a upraveno z (3)

Toleranční dávky orgánů (Gy) frakcionované ozařování (TD_{5/5}-TD_{50/5})			
varlata	1-2	gastrointestinální trakt	50-55
vaječníky	6-10	pojivová tkáň	50-60
oční čočka	6-12	mícha	50-60
ledvina	20-30	mozek	55-70
štítná žláza	20-40	hypofýza	40-50
plíce	23-28	periferní nervy	65-77
kůže	30-40	sliznice	65-77
játra	35-40	kost a chrupavka	>70
kostní dřeň	40-50	růstová chrupavka dětí	15-25
srdce	43-50	sval	>70

1.5.1 Rozdělení nežádoucích účinků podle rozsahu

Lokální radiační reakce jsou vymezeny ozařovanou oblastí, tedy oblastí, kudy prošel svazek ionizujícího záření. Příkladem může být erytém a alopecie. (9)

Systémové radiační reakce vyplývají z ozáření velkých objemů, zejména v oblasti břicha. Mezi nejčastější symptomy patří únava, nauzea až zvracení a psychické změny. Další systémovou reakcí je hematologická toxicita vyskytující se při ozařování velkých objemů kostní dřeně. Jedná se o leukopenii, trombocytopenii a anémii. Celkové příznaky popisujeme také u akutní nemoci z ozáření. Tyto příznaky jsou závislé na absorbované dávce. (3, 9)

1.5.2 Rozdělení nežádoucích účinků podle doby nástupu

Časné radiační reakce se objevují již během ozařování nebo do tří měsíců po ukončení léčby zářením. Mechanismem, který je zodpovědný za časné reakce, je poškození kmenových buněk typu H. Vysoká radiosenzitivita těchto kmenových buněk již v nízkých dávkách je dána jejich vysokou proliferační aktivitou. Během frakcionované radioterapie dochází k úbytku kmenových buněk, který se v postižené tkáni funkčně neprojeví, sekundárně však vede ke snížení počtu efektorových buněk, což se již projeví zhoršením funkce postižené tkáně. Intenzita těchto reakcí je podmíněna celkovou dávkou a trváním radioterapie. Jelikož práh pro poškození časně reagujících tkání je nízký, tak i malá dávka aplikovaná vícekrát vede k poškození těchto tkání. Díky rychlému buněčnému cyklu dochází k brzké reparaci, zpravidla se spontánně upraví do dvou týdnů po ukončení ozařovacího cyklu. (3, 5, 9, 10)

Pozdní radiační reakce se neprojevují během buněčného cyklu, ale nastupují několik týdnů, měsíců až let (1,5 – 3 roky) po ukončení radioterapie a někdy je může předcházet akutní reakce. Postihují zejména tkáně s nízkým obratem buněk. Vznikají tedy v důsledku poškození tkání typu F. Poškození kmenové buňky ve tkáni typu F nastává během ozařování, projeví se ale až tehdy, kdy se poškozená buňka pokusí o mitózu. V tomto okamžiku poškozená kmenová buňka hyne. Jedná se o pojivové tkáně, cévy, plíce, srdce, ledviny, játra, nervovou tkáň a svaly. Mezi pozdní radiační reakce patří trofické změny na sliznicích, plicní fibrózy, fibrózy a sraštění močového měchýře, postradiační stenózy v trávicím traktu. S časovou prodlevou se projeví postradiační poškození míchy. Po několika měsících od ozáření krční či hrudní míchy dávkou vyšší než 40 Gy se mohou objevit příznaky Lehrmitova syndromu. V tomto případě pacient pociťuje krátkodobé brnění až elektrické šlehy v končetinách, obzvláště při předklonu hlavy. Podkladem Lehrmitova syndromu je přechodná demyelinizace. S latencí půl roku až několika let po ozáření orbitální oblasti může vzniknout katarakta. Velmi výrazné pozdní reakce jsou zvláště u dětských pacientů, u kterých se projeví změny na podkladě poškození vyvíjejících se tkání. Charakteristické jsou poruchy růstu dlouhých kostí, změny ve vývoji chrupu, hypoplazie až aplazie mléčné žlázy, hypoplazie svaloviny a katarakta. Pozdní nežádoucí účinky jsou závislé na velikosti jednotlivé dávky na frakci

a jsou ireverzibilní. Práh pro poškození tkání typu F je relativně vysoký. S rostoucí jednotlivou dávkou prudce stoupá pravděpodobnost poškození. (5, 9, 11)

Velmi pozdní radiační reakce se objevují s několikaletým odstupem. Vznikají mezi 10. a 30. rokem po ukončení ozáření. Jedná se především o genetické změny a radiačně indukované nádory. Příkladem může být vznik sekundárního nádoru po ozáření Hodgkinova lymfomu v dětském věku. Dalšími sekundárními nádory jsou sarkomy, spinocelulární karcinomy kůže a sliznic a jiné. Velmi pozdní radiační změny nemají prahovou dávku, jsou podmíněny stochastickým účinkem. (3, 9)

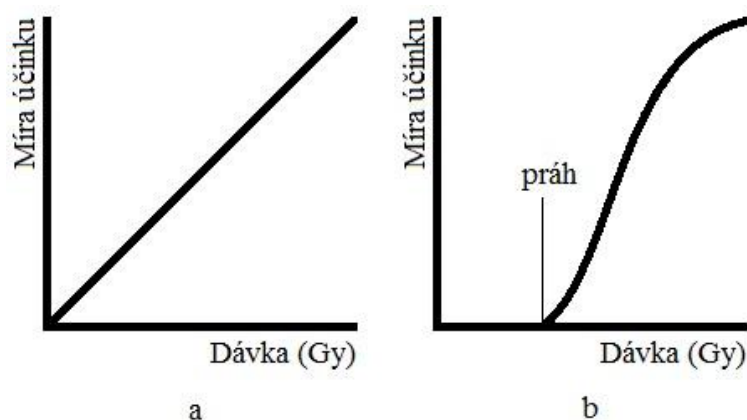
1.5.3 Rozdělení nežádoucích účinků v závislosti na dávce

Deterministické účinky mají charakteristickou prahovou závislost na obdržené dávce záření. To znamená, že lze vyloučit takové účinky záření, u kterých nedošlo k překročení právě této prahové hodnoty u daného organismu. Pro tyto účinky byl navržen název polycytické, jelikož se týkají velkého množství buněk. Podstatným znakem deterministických účinků jsou měnící se klinické příznaky se stoupající dávkou, tedy intenzita projevů a jejich závažnost je závislá na dávce. Klinické projevy jsou velmi různorodé. Z hlediska časového se většinou jedná o akutní účinky, výjimkou je radiační katarakta. (10, 12)

Stochastické účinky na rozdíl od deterministických nemají prahovou závislost. Charakteristickým rysem je, že se stoupající dávkou stoupá pravděpodobnost poškození. Znamená to, že každé zvýšení dávky je spojeno s přiměřeným zvýšením pravděpodobnosti pozdních změn. Tato závislost platí i pro oblast nejnižších dávek. U stochastických účinků není popsána závislost intenzity projevů na dávce. Pro hodnocení stochastických účinků se používá veličina efektivní dávky s jednotkou Sv, jež zohledňuje typ záření a jeho energii, homogenitu ozáření a v neposlední řadě citlivost jednotlivých tkání na vznik radiačně indukovaného nádoru. Příkladem této skupiny jsou genetické změny, které mají vztah k mutacím gametickým, projevující se v dalších generacích, a nádory indukované ozářením mající vztah k mutacím somatickým. Obrázek stochastických a deterministických účinků je na str. 24. (12, 13)

Vznik sekundárních nádorů je velice závažnou komplikací onkologické léčby. Jejich vznik je podmíněn relevantním poškozením DNA a poškozením mechanismů na proteinové úrovni. Sekundární nádory tvoří šestou nejčastější skupinu malignit po karcinomech kůže, prostaty, prsu, plic a kolorekta. K tomu, aby se po mnoha letech zvýšila incidence zhoubných nádorů, stačí jedna expozice záření. Ionizující záření může způsobit mnoho typů nádorů, avšak některé orgány a tkáně jsou citlivější na ozáření než jiné. Epidemiologické studie prokázaly, že mezi nejvíce radiosenzitivní orgány a tkáně patří kosti dřev, štítná žláza a ženský prs. Mezi další nádory vyskytující se po ozáření patří sarkomy kostí a měkkých tkání. Dále rakovina plic, žaludku, tlustého střeva, močového měchýře a jícnu může být způsobena expozicí ionizujícího záření. Možné spojení s ozářením bylo popsáno i pro nádory ledvin, vaječníku, mozku a centrální nervové soustavy. Období, které uplyne od ozáření do manifestace nádoru, se nazývá doba latence a trvá několik let. Například pro leukémie se udává medián doby latence 8 let, nejkratší doba latence činí 2 roky a je popisována u akutní myeloidní leukemie. U solidních nádorů činí medián doby latence 15–25 let. Radiačně indukované nádory nelze odlišit od ostatních nádorů, jelikož neexistuje žádný typický znak radiogenního nádoru. K zařazení nádorů do skupiny radiačně indukovaných slouží různá kritéria. Mezi tato kritéria patří doba latence, která činí několik let, lokalizace v dříve ozářených objemech tkání a odlišná histologie nádorů. Jsou popsány dvě fáze vzniku sekundárních nádorů. První, časná fáze, kdy vznikají malignity v prvních letech po ozáření s vrcholem kolem 3. roku. V druhé, pozdní fázi, jsou diagnostikovány solidní nádory objevující se po 10 letech od ozáření. Riziko vzniku duplicitních malignit ve vztahu k dávce má lineární charakter – se zvyšující se dávkou stoupá lineárně pravděpodobnost vzniku sekundárních nádorů. (12, 13, 14, 15, 16, 17)

Obrázek 3: Stochastický účinek (a) a deterministický účinek (b); převzato a upraveno z (10)



1.6 Možnosti ovlivnění nežádoucích reakcí

1.6.1 Velikost dávky a časový faktor

Celková výše dávky koreluje se vznikem časných i pozdních reakcí. U časných reakcí hraje roli doba ozařovacího kurzu. Pokud se vloží dvoutýdenní pauza do ozařovacího kurzu, umožní se tím hojení zdravých tkání a konečná časná reakce bude nižší. Zároveň také dochází k repulaci nádorových buněk a následkem je snížení účinku radioterapie. U pozdně reagujících tkání není celková doba kurzu relevantní, v průběhu několika let v nich může docházet k reparaci. Další ozáření v již dříve ozařované oblasti je však riskantní. (3, 18)

1.6.2 Velikost ozařovaného objemu

Velikost ozařovaného objemu ovlivňuje jak reakce časná, tak i pozdní. Preventivním opatřením proti vzniku pozdních reakcí je snaha minimalizovat velikost ozařovaného objemu i dávku v rizikových orgánech. V případě kurativní léčby by však nemělo dojít k nedostatečnému ozáření. Vztah mezi objemem a dávkou je hodnocen tzv. dose-

volume histogramem. DVH je velmi významný při hodnocení kvality ozařovacího plánu. (3, 18)

Pravděpodobnost vzniku komplikací, ve vztahu k velikosti ozařovaného objemu, závisí na uspořádání funkčních jednotek různých orgánů. Orgány s paralelně uspořádanými funkčními jednotkami jsou objemově závislé. Riziko jejich poškození roste se zvětšujícím se ozařovaným objemem a rozhodující je střední dávka v orgánu. Příkladem těchto orgánů jsou plíce, játra a ledviny. U sériově uspořádaných jednotek závisí riziko komplikací na maximální dávce. Příkladem je mícha a duodenum. (3)

1.6.3 Technika ozařování

Během tvorby ozařovacího plánu se musí dbát na to, aby konfigurace a počet polí pokryl celý cílový objem. Zároveň se ale musí zohlednit i přítomnost kritických orgánů. Pro danou oblast se tedy volí takový počet a takové uspořádání polí, které zohledňuje tyto podmínky. Ke snížení objemu ozáření zdravých tkání se využívá vykrývání těch částí polí, které nesměřují do cílového objemu. Toho lze dosáhnout použitím stínících bloků, nebo vícelamelových kolimátorů. Dále se využívá techniky IMRT. Jedná se o radioterapii s modulovanou intenzitou svazku. IMRT umožňuje dosáhnout lepšího prostorového rozložení dávky záření v cílovém objemu za současného šetření okolní zdravé tkáně. (3)

1.6.4 Frakcionace

Při zevní radioterapii dochází k ozáření i okolních zdravých tkání. Proto je nutné dávku záření rozdělit do několika dílčích částí, tzv. frakcí, aby nedošlo k poškození kritických orgánů. Tímto se ovšem zvýší tolerance nádorových buněk a je zapotřebí zvýšit celkovou nádorovou dávku. Jako frakcionace se označuje vztah mezi jednotlivou a celkovou dávkou a mezi jejím časovým rozložením. Účinek celkové aplikované dávky není součtem biologických účinků jednotlivých frakcí. Mezi frakcemi se objevují různé biologické pochody. Jsou to reparace, repopulace, reoxygenace a redistribuce – viz

kapitola 1.4. Dnes se ke klasickým 4R přidává navíc radiosenzitivita, neboli citlivost tkání na záření. Nižší citlivost nádorové tkáně znamená nutnost vyšší dávky záření a obráceně. (3)

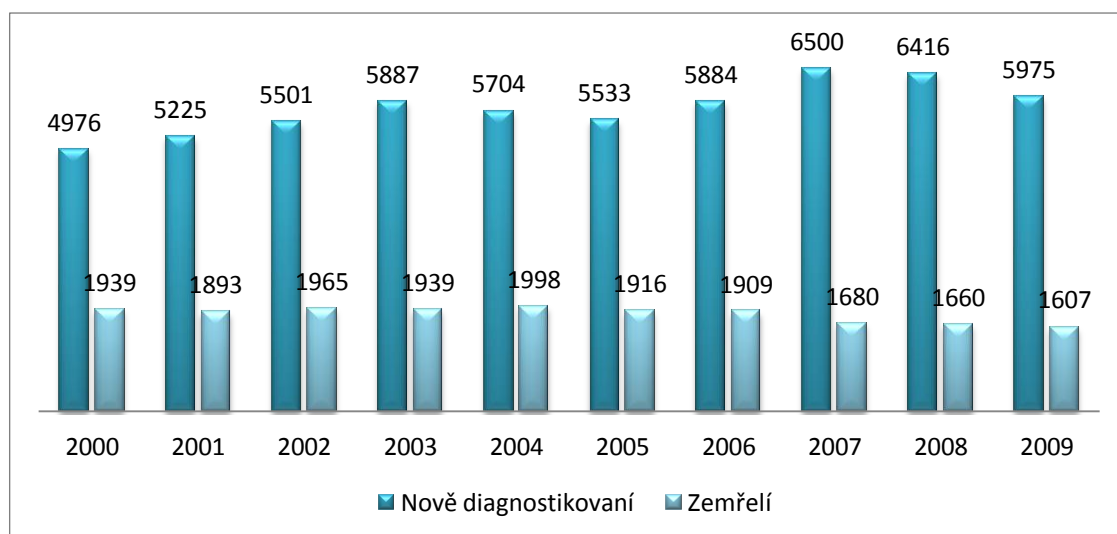
Radioterapie využívá různých frakcionačních schémat. Za základ se považuje konvenční frakcionace, neboli normofrakcionace. Jde o aplikaci dávky 1,8–2 Gy na frakci, 5x týdně do celkové dávky 60–70 Gy. Dalším schématem je hypofrakcionace, kdy se sníží počet frakcí za týden. Při hypofrakcionaci se aplikují vyšší jednotlivé dávky, celková aplikovaná dávka je ale nižší. Vzhledem k výrazným pozdějším nežádoucím účinkům se toto schéma nevyužívá při kurativním ozařování. Užívá se v paliativní léčbě, kdy vyšší jednotlivá dávka vede k rychlejšímu nástupu účinků a kratší doba ozařování tolik nezatěžuje pacienta. Akutní komplikace u hyperfrakcionace jsou minimální a pozdní nežádoucí účinky jsou vzhledem k prognóze onemocnění irelevantní. Jiným frakcionačním schématem je hyperfrakcionace. Hyperfrakcionace používá vyššího počtu frakcí na den. Obvykle se denně aplikují 2 nebo 3 frakce, přičemž dávka na jednotlivou frakci činí zpravidla 1,15 Gy. Celková doba radioterapie zůstává stejná. Důležité je dodržovat 6–8 hodinové intervaly mezi frakcemi. Hyperfrakcionace se používá u rychle se dělících nádorů, jako jsou nádory hlavy a krku. Vzhledem k vyšší aplikované dávce je i vyšší akutní reakce zdravých tkání. Dále se využívá tzv. protražovaná radioterapie, kdy se prodlužuje celková doba ozáření oproti normofrakcionaci a jednotlivá dávka bývá nižší. Protrakce se používá vzácně při ozařování sleziny nebo při ozařování celého břicha u karcinomu vaječníků. Opakem protražované radioterapie je akcelerovaná radioterapie, při níž se zkracuje celková doba ozařování. Snahou je zamezit akcelerované repopulaci klonogenních nádorových buněk. K té dochází koncem třetího týdne při normofrakcionaci. Při normofrakcionované akceleraci je aplikována jedna frakce za den, dávka na frakci je vyšší a doba léčby je zachovalá. Nevýhoda této frakcionace spočívá ve vyšší toxicitě, proto je nutné redukovat cílový objem s minimálním lemem. Využití nachází u karcinomu prsu a u nemalobuněčného karcinomu plic. U malobuněčného karcinomu plic se využívá hyperfrakcionovaná akcelerace, která rozdělí vyšší denní dávku na několik frakcí. Od hyperfrakcionované akcelerace je odvozen konkomitantní boost. Jedná se o ozařování dvakrát denně při celkové

denní dávce větší než 2 Gy. V první denní frakci je ozářen větší objem, ve druhé denní frakci je ozářen menší objem. Tím se aplikuje dostatečně vysoká dávka za kratší dobu. Zvláštním typem konkomitantního boostu je simultánní integrovaný boost. Při něm dochází k ozáření různých oblastí uvnitř cílového objemu různou dávkou při aplikaci jediné denní frakce. Toho je možné dosáhnout při plánování technikou IMRT. Výsledkem je nehomogenní ozáření cílového objemu, maximální dávka je v oblasti tumoru nebo jeho lůžka a oblast mikroskopického šíření obdrží dávku nižší. Simultánní integrovaný boost nachází uplatnění u nádorů hlavy a krku a u nádorů prostaty. (2,9)

1.7 Karcinom prsu

Nádory prsu se řadí k nejzhooubnějším onemocněním vyskytujícím se u žen. Dlouhodobě měla jejich incidence vzrůstající charakter. V posledních dvou letech se však mírně snížila. V roce 2008 bylo v České republice nově diagnostikováno přes 6 400 žen. O rok později počet diagnostikovaných činil 5 975, tedy téměř 16 % ze všech hlášených ZN u žen. Vývoj počtu zemřelých se také snižuje. V roce 2009 podlehl tomuto onemocnění 1 607 žen, tj. o 53 méně než v předchozím roce. Vývoj incidence a mortality je vidět na grafu č. 1. (1)

Graf 1: Vývoj incidence novotvarů a počtu zemřelých v letech 2000–2009



Zdroj dat: (1)

Karcinom prsu je termín, jenž označuje různé histologické formy maligních nádorů vzniklých z epiteliálních buněk mléčné žlázy. Vznikají v důsledku nahromadění poruch genů, které regulují buněčný růst a diferenciaci, reparaci poškození genetické informace, proces stárnutí buňky a apoptózu. Jednotlivé typy se odlišují biologickými vlastnostmi a aktivitou. Naopak všechny typy infiltrují prsní žlázu maligními buňkami. Dále mají schopnost pronikat do okolních struktur a tvořit metastázy. (19, 20)

Zprvu zhoubný nádor nezpůsobuje žádné obtíže, jako například bolest, a je nehmatný. Později, při svém růstu, zanechává na prsu jisté stopy, které jsou viditelné a zjištělné při samovyšetření. Mezi symptomy, které mohou být tímto nádorem způsobeny, řadíme změnu velikosti a tvaru prsu, vtahování kůže a bradavky, edém, zarudnutí a oteplení kůže, váznutí při souhybu, sekreci z bradavky, zejména s příměsí krve, bolest prsu a hmatnou rezistenci v prsu či axile. (21, 22)

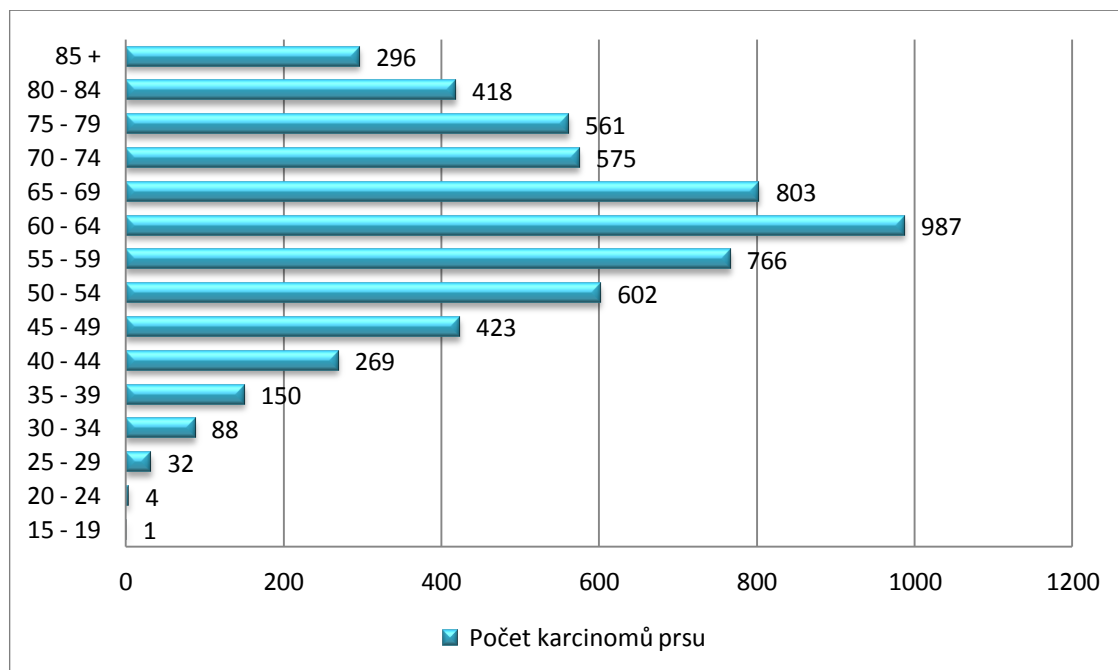
1.7.1 Rizikové faktory

Existuje mnoho rizikových faktorů, které zvyšují riziko vzniku karcinomu prsu. Tyto rizikové faktory můžeme rozdělit na faktory prokázané a faktory diskutované.

1.7.1.1 Prokázané rizikové faktory

Věk – výskyt karcinomu prsu nejprudčeji stoupá po 50. roce věku. V roce 2009 byla nejvyšší incidence zaznamenána u žen ve věkové skupině 60–64 let, což dokazuje graf č. 2 na str. 29. V této věkové kategorii bylo diagnostikováno téměř 1 000 žen z 5 975 nově diagnostikovaných.

Graf 2: Incidence karcinomu prsu podle věkových skupin v roce 2009



Zdroj dat: (1)

Celková doba menstruační aktivity – u žen, které měly časný věk menarche a pozdní věk menopauzy, existuje zvýšené riziko vzniku rakoviny prsu.

Pozitivní rodinná anamnéza – karcinom prsu u pokrevních příbuzných zdatně zvyšuje možnost vývoje nádorového onemocnění prsu.

Pozitivní osobní anamnéza – karcinom prsu představuje riziko pro vývoj nádoru v druhostranném prsu.

Radiace – ozáření mléčné žlázy v dětském věku, tedy v období jejího vývoje, má za následek zvýšené riziko pro karcinom v pozdějším věku. (1, 23, 24)

1.7.1.2 Diskutované rizikové faktory

Tuk – některé studie uvádějí existenci přímé úměrnosti mezi procentem tuku a incidencí karcinomu prsu. Skutečný vztah však nebyl přesně prokázán.

Alkohol – abúzus alkoholu je kancerogenní, avšak míra rizika není známá.

Kouření – význam kouření ve spojitosti se vznikem onemocnění není doposud jednoznačně objasněn. (23, 24)

1.7.2 Diagnostika

Základem je klinické vyšetření, které se skládá z rodinné, osobní a gynekologické anamnézy a fyzikálního vyšetření. Fyzikální vyšetření zahrnuje aspekci společně s palpací zaměřenou na prsy a spádové uzliny. (3)

Mezi zobrazovacími metodami má zásadní postavení mamografie. Jedná se o rentgenové vyšetření využívající měkké záření. Mamografie umožňuje nejen diagnostikovat primární nádor, ale také umožňuje časně zjištění recidivy. Pro svoji schopnost odhalit mikrokalcifikace je používána pro screening karcinomu prsu. Vhodnou doplňující metodou je ultrasonografie, především u denzních prsů nebo při nejednoznačném nálezu. Vyšetření pomocí ultrazvuku je přínosné u mladých dívek a žen a u těhotných, kde není vhodná mamografie. Ultrasonografie společně s mamografií je komplementární dvojice, která tvoří základ mamodiagnostiky. Další zobrazovací metodou je magnetická rezonance. Indikace k tomuto vyšetření jsou např.: nejasný nálezn na mamografii a ultrazvuku, těžké dysplazie u mladých žen, dispenzarizace žen se značným rizikem vzniku karcinomu prsu, vyšetření parenchymu prsu po rekonstrukční operaci (zavedení silikonu) a další. (3, 19, 24, 25, 26)

V neposlední řadě spadá do diagnostiky karcinomu prsu histopatologické, biochemické, hematologické a molekulárně biologické vyšetření. (19)

1.7.3 Léčba

Prsní karcinomy se řadí mezi středně chemosenzitivní a radiosenzitivní. Z tohoto faktu vyplývá možnost adjuvantní a neoadjuvantní strategie léčby operabilních stádií a taktéž využití v paliativní léčbě inoperabilních stádií karcinomu. Léčba karcinomu prsu je širokospektrá a závisí na TNM klasifikaci, histologickém nálezu, gradingu a dalších prognostických faktorech. Obvykle se léčebné strategie dělí na lokoregionální a systémové. Mezi lokoregionální metody léčby se řadí léčba chirurgická a léčba radioterapeutická. Do systémové léčby spadá chemoterapie, hormonální léčba a biologická léčba. Kvalitní péče o ženy trpící tímto onemocněním je založena na multidisciplinární spolupráci lékařů různých odborností. (2, 27)

1.7.3.1 Chirurgická léčba

Chirurgická léčba bývá zpravidla první léčebnou volbou a tvoří základ terapie. Nermalou roli zde hraje rozsah nádoru a stav regionálních uzlin. Chirurgie představuje několik typů operačních výkonů. Lze ji rozdělit na chirurgii samotné mléčné žlázy a chirurgii lymfatických uzlin. (2, 28)

Mléčnou žlázu lze odstranit kompletně, kdy se jedná o mastektomii, nebo lze odstranit jen její část s bezpečnostním lemlem zdravé tkáně, tzv. lumpektomie. Současným standardem je provedení záchovných operací s následnou pooperační radioterapií. Záchovné operace představují jednak odstranění samotného nádorového ložiska, ale i metody s přesunem tkání, kde je výhodou kosmetický efekt. Tyto metody se nazývají jako onkoplastické. (19, 27)

Kompletní odstranění prsní tkáně zároveň s pectorální fascií je obvykle prováděno i odstraněním části kožního krytu. Kožní kryt může být v některých případech zanechán společně s areolomamilárním komplexem – subkutánní mastektomie, nebo může být zachován bez areolomamilárního komplexu – kůži šetřící mastektomie. (27)

Mezi chirurgické metody patří i tzv. sanační výkony, kdy se jedná o paliativní léčebný postup. Jde o odstranění krvácejících, secerujících a infikovaných tumorózních mas. Indikují se tam, kde neoadjuvantní terapie nebyla účinná nebo v případech, kdy ji nezle indikovat. (29)

Chirurgie lymfatických uzlin je u karcinomu prsu především diagnostickou procedurou, jelikož aktuální stav uzlin je velmi silným prognostickým faktorem a hlavním indikačním kritériem pro systémovou léčbu. Typickým postupem je odstranění uzlin ve stejnostranné axile. Další možností je sentinelová biopsie. Při této biopsii se využívá mapování lymfatických uzlin pomocí lymfoscitu nebo barviva. Následně se pak první nalezená uzlina odstraní a její aktuální stav ukazuje na stav ostatních uzlin. Toho může být využito k indikaci systémové léčby. (19)

1.7.3.2 Radioterapie

Stejně jako chirurgická léčba se i radioterapie řadí mezi hlavní lokoregionální metody onkologické léčby. Radioterapeutickou léčbu podstupuje 50–70 % onkologicky nemocných. Cílem radioterapie je snížit výskyt lokálních i regionálních recidiv a podílet se na lokální kontrole u neoperabilních nádorů. Indikace závisí na rozsahu onemocnění a v návaznosti na další léčebné postupy. (9, 30)

Obecně se rozděluje na teleterapii (TRT) a brachyterapii (BRT). U TRT se zdroj záření nachází ve vzdálenosti 80–100 cm od těla pacienta. Jedná se tedy o externí radioterapii. Při BRT dochází k úzkému kontaktu zdroje či zdrojů záření s ozařovaným objemem. V brachyterapii rozdělujeme několik způsobů aplikací. Jedná se o intersticiální aplikace, kdy se zavede aplikátor přímo do tkáně, intrakavitární aplikace, při kterých je aplikátor zaveden do dutiny, a povrchové aplikace (muláže) – aplikátor se pokládá přímo na povrch ozařovaného objemu. (9)

Podle záměru léčby dělíme radioterapii na kurativní a paliativní. Cílem kurativní léčby je vyléčit nádor. Aby tohoto bylo dosaženo, musí se aplikovat maximální dávka záření, která je spojena s jistou přijatelnou mírou komplikací. Účelem paliativní radioterapie je odstranit příznaky způsobené nádorovým onemocněním, které pokročilo do stádia, kdy je již nevléčitelné. Snahou je minimalizovat nežádoucí účinky léčby. Využívá se nízký počet frakcí s velkou dávkou. V ojedinělých případech se ozařuje jednorázově. (2)

Radioterapie v léčbě karcinomu prsu má své pevné místo. Používá se jako metoda kurativní, a to hlavně jako adjuvantní léčba po částečné nebo radikální mastektomii, či paliativní se záměrem tlumit bolest u inoperabilních nádorů. (6, 30)

Před samotnou indikací k léčbě zářeními jsou požadována vstupní kritéria. Tato kritéria zahrnují klinické vyšetření, stanovený rozsah onemocnění, histologickou a TNM klasifikaci a typ chirurgického výkonu. (31)

Adjuvantní radioterapie

Pacientky, které podstoupily mastektomii nebo prs zachovávající výkon, jsou indikovány k adjuvantní terapii. Cílem je odstranit případné metastázy v prsu, hrudní stěně a spádových lymfatických uzlinách a zabránit tak vzniku lokoregionálních recidiv. Nepodstoupení radioterapie po tumorectomii je provázeno 25–40 % rizikem lokální recidivy. Vhodná doba pro začátek ozařování je 4 týdny po prodělané operaci. (2, 30)

Ozařování po mastektomii

Po tomto výkonu je ozařovaným objemem hrudní stěna na postižené straně. Ozařována je tedy kůže, podkoží, mezižeburní prostor a viscerální pleura. Rozsah ozářené oblasti dosahuje kraniálně ke sternoklavikulárnímu spojení, distálně 2 cm pod submamární rýhu, mediálně do poloviny sternu a laterálně ke střední axilární čáře. V tomto případě se nejvíce využívá techniky dvou tangenciálních polí, rentgenového záření lineárních urychlovačů s multileaf kolimátorem. Alternativní variantou je použití přímého elektronového pole, dvou konvergentních polí či techniku kyvu. Dávka činí 50 Gy při standardní frakcionaci 25x2,0 Gy. (30)

Ozařování po konzervativním výkonu

Ozařovaný objem zahrnuje kromě hrudní stěny i samotný prs. Technika ozařování a dávka je stejná jako po mastektomii. Velký význam má i dosycení lůžka tumoru, tzv. boost. Využívá se peroperačního umístění kontrastních klipů do lůžka tumoru a následná technika přímého elektronového pole. Hodnota dávky je 16 Gy standardní frakcionací. Další možností je intersticiální brachyterapie. Výhodou brachyterapie je možnost aplikovat vysokou dávku záření do lůžka tumoru při současném šetření okolní zdravé tkáně. Dávka boostu činí 10 Gy na referenční izodózu. (30)

Kurativní radioterapie

Aby bylo dosaženo kurativního účinku, je nezbytné aplikovat potřebně vysokou dávku záření do oblasti s vysokým rizikem lokální recidivy či samotného tumoru. Avšak přítomnost plicního parenchymu, srdce, brachiálního plexu a míchy v okolí je problémem, který limituje dávku záření, jež může být bezpečně aplikována do dané oblasti. Indikace kurativní radioterapie jsou např.:

- inoperabilní stádium lokálně pokročilého nádoru,
- inflamatorní karcinom,
- neuspokojivý výsledek neoadjuvantní chemoterapie nebo chemo-hormonoterapie,
- nesouhlas pacientky s chirurgickou léčbou. (31, 32)

Dávky záření jsou při standardní frakcionaci 5x2,0 Gy/týden. Na oblast mammy 50 Gy a cíleně na oblast zbytkového tumoru 20–24 Gy do celkové dávky 60–70 Gy. (31)

Paliativní radioterapie

Cílem paliativní léčby je zmírnění obtíží pacientky a zlepšení kvality života. Indikací k paliativnímu ozařování je pokročilý karcinom prsu, kostní a mozkové metastázy, metastázy či recidivy v měkkých tkáních a metastatické onemocnění plic, jater, lymfatických uzlin. Dávky záření se určují dle lokalizace metastatického postižení. (30, 33)

Kontraindikace radioterapie prsu

Kontraindikace dělíme na absolutní a relativní. Mezi absolutní kontraindikace patří nesouhlas pacientky s ozářením, předchozí radiace na oblast prsu či hrudní stěnu a těhotenství. Relativní kontraindikací je kolagenní vaskulární onemocnění. Pokud jsou

pacientky s tímto onemocněním ozařovány, je vhodné omezit celkovou dávku na prs na 45 Gy (5x1,8 Gy/týden). (31)

Technika a plánování radioterapie

Ozařovací poloha

Základní ozařovací polohou je supinační poloha neboli poloha na zádech. Při této poloze je důležitá elevace a fixace horních končetin nad hlavou. K fixaci horních končetin se využívá kolík umístěný v jedné ze dvou možných poloh. Hlavu má pacientka otočenou opačným směrem než je postižený prs. Pro pohodlí pacientky se kolena podkládají klínem, který rovněž zajistí lepší setrvání v ozařované poloze. Fixační pomůcky jsou důležité nejen k zajištění stabilní polohy během ozařování, ale i k dobré reprodukovatelnosti. (3, 31)

Druhou variantou je pronační ozařovací poloha neboli poloha na břiše. Pronační polohu je možné využít v extrémních případech velikých prsů. Pacientka leží na zádech a ozařuje se prs, který je propadlý otvorem ve stole. (3)

Plánování

Elementární podmínkou pro plánování léčby zářením je odpovídající technické a personální vybavení pracoviště. Nepostradatelné jsou fixační pomůcky sloužící k reprodukovatelnosti polohy, RTG simulátor a CT přístroj nebo CT simulátor, plánovací systém a modelová laboratoř. Modelová laboratoř slouží pro přípravu některých fixačních pomůcek a stínících bloků. Na simulátoru je provedena lokalizace cílového objemu v ozařovací poloze pacientky s využitím fixačních pomůcek. Dalším krokem je provedení CT skenů v celé oblasti zájmu. Pacientka musí na CT přístroji zaujímat stejnou polohu s využitím stejných fixačních pomůcek jako na simulátoru. CT řezy v daných rovinách umožňují zakreslit cílový objem a kritické orgány (obrázek 4 v přílohách). Po vytvoření izodózního plánu (obrázek 5 v přílohách) pacientka opět při-

stupuje na simulátor. Zde se kontrolují ozařovací pole a kontroluje se projekce izocentra na kůži pacientky. (3, 31)

Ozařovací technika

Nejčastější ozařovací technikou je technika dvou tangenciálních polí. Pacientka je ozařována z pole mediálního a z pole laterálního. V případě postižení regionální uzliny se využívá technika jednoho předního pole s eventuelním dosycením axily zadním polem. (3)

Existují okolnosti, které vedou k rozvoji uplatnění techniky IMRT v léčbě karcinomu prsu. Mezi tyto okolnosti spadá snaha redukovat dávku v kritických orgánech, nižší toxicita léčby a zvětšující se počet pacientek s objemnými prsy v důsledku zvyšujícího se BMI populace. Nesmíme opomenout fakt, že při plánování pomocí moderních technik radioterapie, je nezanedbatelné množství zdravé tkáně vystaveno nízkým dávkám, které později mohou vést k rozvoji sekundární malignity. Technickou novinkou, kterou je možné dosáhnout snížení toxicity plicní tkáně a srdce, je technika respiratory gating. Princip spočívá v ozařování jen v určité fázi dechového cyklu. Další možností, jak snížit toxicitu plicní tkáně je ABC (Active Breath Control). Při ABC dochází k ozařování při aktivní kontrole vlastního dechu. (32,34)

Kritické orgány a toleranční dávky

Jako kritické orgány označujeme takové orgány, které jsou tvořeny zdravou tkání a představují určitou limitaci radioterapie. Radiosenzitivita kritických orgánů má značný vliv na plánování léčby zářením. Radiosenzitivita dále ovlivňuje velikost aplikované dávky z důvodu rizika vzniku nevratných chronických změn kritických orgánů. Při plánování radioterapie je třeba brát ohled na tyto orgány a pozornost by měla být věnována minimalizaci ozářeného objemu kritických orgánů. (3)

Plíce – akceptovatelná dávka v plicích dle doporučení ICRU činí 30 Gy nejvíce ve 200 cm³.

Mícha – nebezpečí poškození míchy se zvyšuje s dávkou záření a ozářeným objemem. Standardní frakcionací dávkou 42 Gy existuje 1% riziko vzniku poškození, při dávce 45 Gy je riziko 5 % a při dávce 61 Gy 50 %. DVH pro plíce a míchu je zobrazen na obr. 6 v přílohách.

Srdce – toleranční dávka při klasické frakcionaci je pro srdce 45–50 Gy v závislosti na velikosti ozářeného objemu zdravého srdce. Dávka pro myokard podle ICRU činí 30 Gy ve 30 cm³.

Druhostranná prsní žláza – z důvodu prevence vzniku duplicitního nádoru v druhostranném prsu je dle ICRU obecně akceptovatelná dávka pro kontralaterální prs méně než 5 Gy (Obrázek 7 v přílohách). (3, 31)

Další rizikové tkáně a orgány jsou ramenní a akromioklavikulární kloub, žebra, horní končetina, plexus brachialis, štítná žláza, jícen, kůže a podkoží. (3)

Nežádoucí účinky radioterapie

Nežádoucí účinky po léčebné aplikaci ionizujícího záření lze rozdělit na akutní a pozdní. Akutní radiační reakce se objevují během ozařování nebo do tří měsíců od ukončení léčby. Mezi akutní nežádoucí účinky při ozařování prsu a svodné lymfatické uzliny řadíme erytém, odlupování kůže (deskvamace) a vzácně i nekrózu. Dalšími nežádoucími účinky mohou být ezofagitida a pneumonitida. (35)

Pozdní účinky nastupují několik týdnů, měsíců až let po ukončení léčby zářením. Chronické ireverzibilní účinky se týkají kůže, kdy může dojít k teleangiectáziím, atrofii pokožky, fibróze podkoží, pigmentaci a epilaci. Další chronické nežádoucí účinky jsou sekundární lymfedém horní končetiny, hypothyreóza, fibróza plic, srdeční arytmie a zvýšené riziko ischemické choroby srdeční. Nepříliš časté, chronické komplikace jsou postižení periferního nervového systému, radionekróza žeber či hlavice tumoru, vznik kontralaterálního karcinomu. (35)

1.7.3.3 Chemoterapie

Chemoterapie je léčba využívající cytostatického účinku různých látek, které mají syntetický původ, nebo deriváty látek získaných z plísní a rostlin. Cílem cytostatik je poškodit strukturu DNA nebo jinak inhibovat buněčnou proliferaci. Z cytokinického hlediska je můžeme rozdělit na cytostatika účinná během celého buněčného cyklu a cytostatika účinná jen v některé fázi buněčného cyklu. Účinek chemoterapie je dán mimo jiné charakterem nádoru, kombinací cytostatických léčebných režimů a stavem hormonálních receptorů. Účinnost cytostatik použitých samostatně se pohybuje mezi 25–65 %, přičemž jejich efektivita je značně zvýšena při jejich kombinaci. Cytostatika se podávají perorálně, parenterálně, intrakavitálně a lokálně. (21, 36)

1.7.3.4 Hormonální léčba

Cílem této léčebné varianty je potlačit účinek konkrétního hormonu, který má vliv na nádorové onemocnění. Používá se u tzv. hormon-senzitivních či hormon-dependentních nádorů. Prvním způsobem léčby je ablativní hormonální léčba. Ta spočívá v odstranění zdroje hormonů se stimulačním účinkem na karcinom prsu. Jedná se zejména o blokádu funkce vaječnicků – ovariectomii. Další je kompetitivní léčba. Podstata tkví v podání antihormonů, které zabrání ve vazbě přirozeného hormonu na hormonálních receptorech. K tomuto se využívají antiestrogeny. Blokádou receptoru znemožňují vazbu estrogenů a tím se blokuje proliferace a růst. Třetím způsobem je inhibiční hormonální léčba, kde se uplatňují látky blokující tvorbu estrogenu v nadledvinách u žen po menopauze. Podstatou je blokáda aromatázy, která přeměňuje steroidy na estrogenu v nadledvinách. Výsledkem je nedostatek estrogenů. (21, 36)

1.7.3.5 Biologická léčba

Biologické léky ovlivňují určité receptory, které jsou zodpovědné za přežívání, růst a množení buněk. Existují dvě formy těchto léků. Patří sem jednak protilátky proti re-

ceptorům na povrchu buněk podávané nitrožilně a malé molekuly proti komponentům řetězce uvnitř buněk, které jsou důležité pro dějové dráhy. Účinky biologické léčby jsou omezení či zástava nádorového růst, lepší rozpoznání rakovinné buňky, zábrana šíření rakovinných buněk a zlepšení schopnosti T – lymfocytů ničit napadené buňky. Biologické léky se podávají dlouhodobě v kombinaci s cytostatiky a hormony, nebo samostatně. (21, 36)

2 Cíle práce a hypotéza

2.1 Cíle práce

1. Zjistit výskyt duplicitních nádorů u žen po ozáření prsu.
2. Zjistit typ sekundárního nádoru.
3. Zjistit dobu latence do vzniku sekundárního nádoru.
4. Zjistit, zda se sekundární nádor nachází v místě předchozího ozáření.

2.2 Hypotéza

Po ozáření nádoru prsu je vyšší počet duplicitních nádorů ve srovnání s výskytem nádorů v běžné populaci.

3 Metodika

3.1 Metodika práce

Metodika teoretické části mé bakalářské práce se opírala o získané teoretické poznatky během studia a o shromáždění informací z odborných knih, článků a internetových stránek, které se vztahují k dané problematice. Tyto poznatky jsem následně shrnula do kapitoly Současný stav.

Praktická část bakalářské práce spočívala ve sběru dat z kartotéky Onkologického oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s. a jejich následného zpracování do tabulek a grafů. Součástí praktické části byl také výpočet relativního rizika vzniku duplicitních nádorů.

3.2 Charakteristika výzkumného souboru

Výzkumný soubor tvoří pacientky, které byly v letech 2000–2004 ozařovány pro karcinom prsu v nemocnici v Českých Budějovicích. Z těchto pacientek jsem si vybrala pacientky negeneralizované, které byly ozářeny na oblast prsu nebo hrudní stěny, a to buď samostatně, nebo byla jejich léčba kombinovaná s chemoterapií. U těchto pacientek jsem sledovala případný vznik sekundárního nádoru, jeho lokalizaci a typ. Mimo jiné jsem také sledovala dobu latence do vzniku sekundárního nádoru. Dále jsem se zaměřila na výpočet relativního rizika.

4 Výsledky

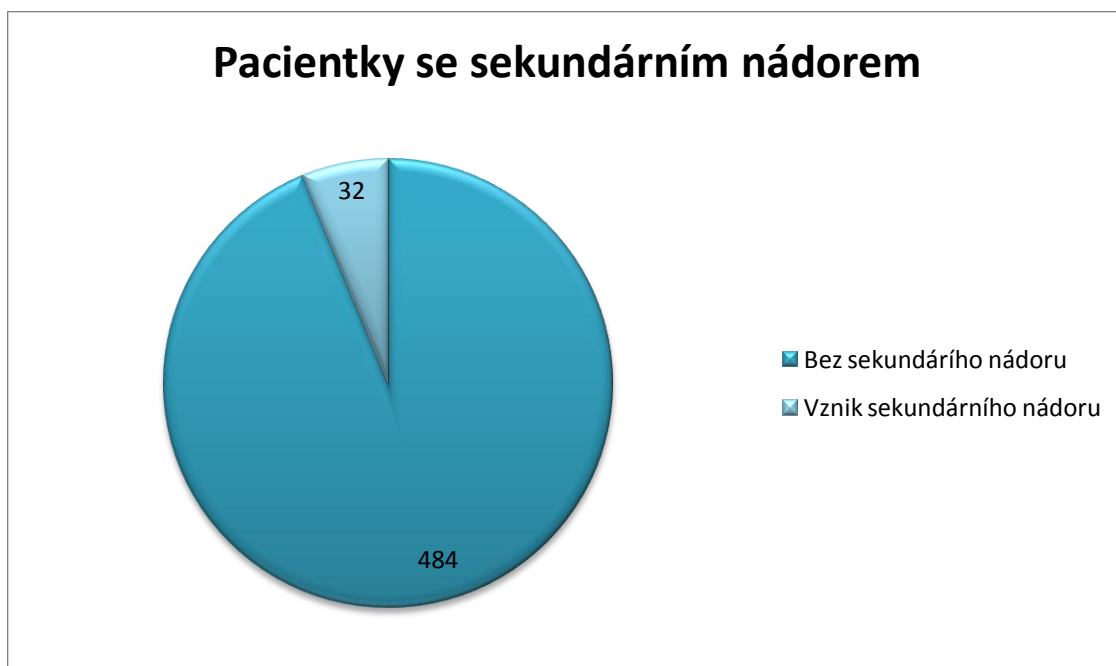
Celkový výzkumný soubor tvoří 516 pacientek s diagnózou C50 (zhoubný novotvar prsu), které byly ozářeny v letech 2000–2004. Věková kategorie těchto žen léčených pro nádor prsu se pohybovala od 26 do 88 let. Medián věku činil 57 let. V tabulce 2 je uveden počet žen s karcinomem prsu v jednotlivých věkových kategoriích.

Tabulka 2: Počet žen s karcinomem prsu ve věkových kategoriích

Věková kategorie	Počet karcinomů
25–29	3
30–34	6
35–39	10
40–44	23
45–49	82
50–54	105
55–59	87
60–64	80
65–69	65
70–74	33
75–79	18
80–84	3
85+	1

Ve sledovaném souboru vznikl duplicitní nádor u 32 pacientek, tj. 6,2 % z celkového počtu 516. Počet pacientek, u kterých se vyskytl sekundární nádor, ukazuje graf 3.

Graf 3: Počet pacientek se sekundárním nádorem



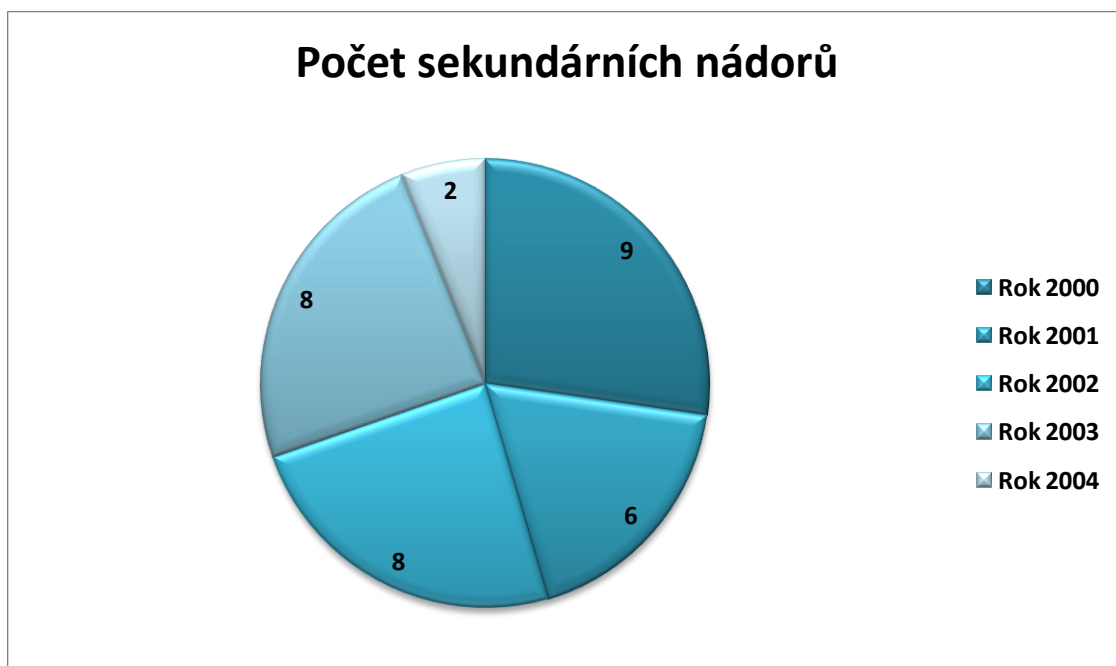
Tabulka 3 znázorňuje roční výpis radioterapeuticky ozářených pacientek, počet pacientek s duplicitním nádorem a podíl těchto nádorů v procentech.

Tabulka 3: Roční výpis pacientek s duplicitním nádorem

Rok	Počet pacientek	Počet pacientek s duplicitním nádorem	%
2000	109	9	8,26
2001	90	6	6,67
2002	118	7	5,93
2003	108	8	7,41
2004	91	2	2,20
Celkem	516	32	6,20

V souboru 516 nemocných žen s karcinomem prsu bylo zjištěno celkem 33 sekundárních nádorů. U jedné z pacientek vznikly po zevním ozáření dva nové nádory. Na grafu 4 je znázorněn počet duplicit z jednotlivých let.

Graf 4: Počet sekundárních nádorů z jednotlivých let



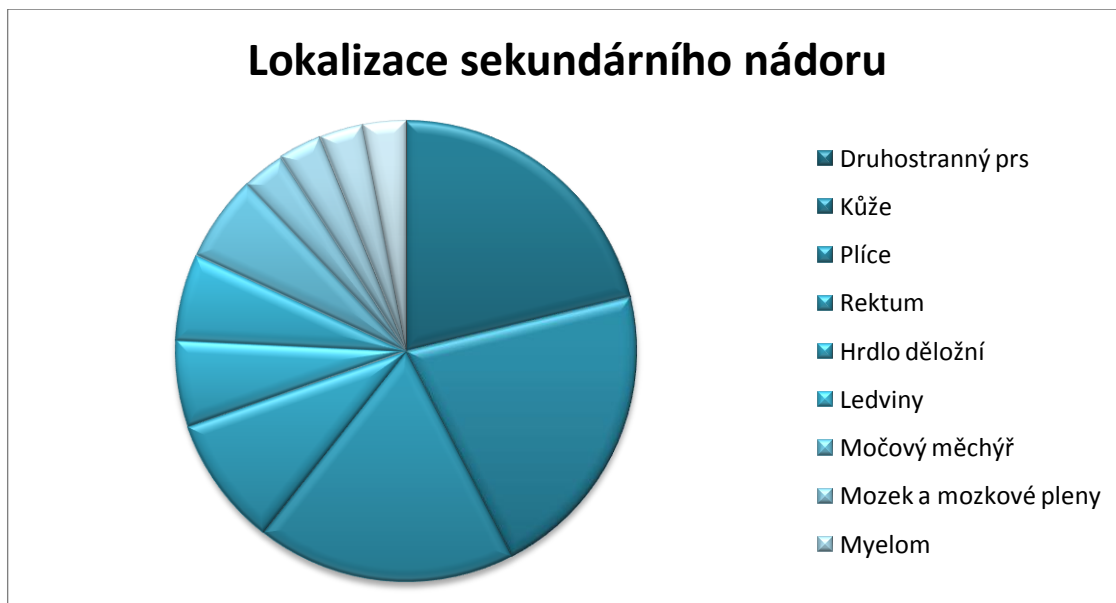
V tabulce 4 jsou uvedena místa výskytu nově vzniklých nádorů, jejich počet a procentuální zastoupení. Nejvyšší zastoupení sekundárních nádorů představují druhostranné karcinomy prsu a nemelanomové kožní nádory (bazaliomy). Oba typy nádorů jsou zastoupeny ve stejném počtu, tj. 7 nádorů.

Tabulka 4: Místa výskytu sekundárního nádoru

Místo výskytu sekundárního nádoru	Počet	Procentuelní zastoupení
Druhostranný prs	7	21,21
Kůže	7	21,21
Plíce	6	18,18
Rektum	3	9,09
Hrdlo děložní	2	6,06
Ledviny	2	6,06
Močový měchýř	2	6,06
Mozek a mozkové pleny	1	3,03
Myelom	1	3,03
Štítná žláza	1	3,03
Tělo děložní	1	3,03
Celkem	33	100 %

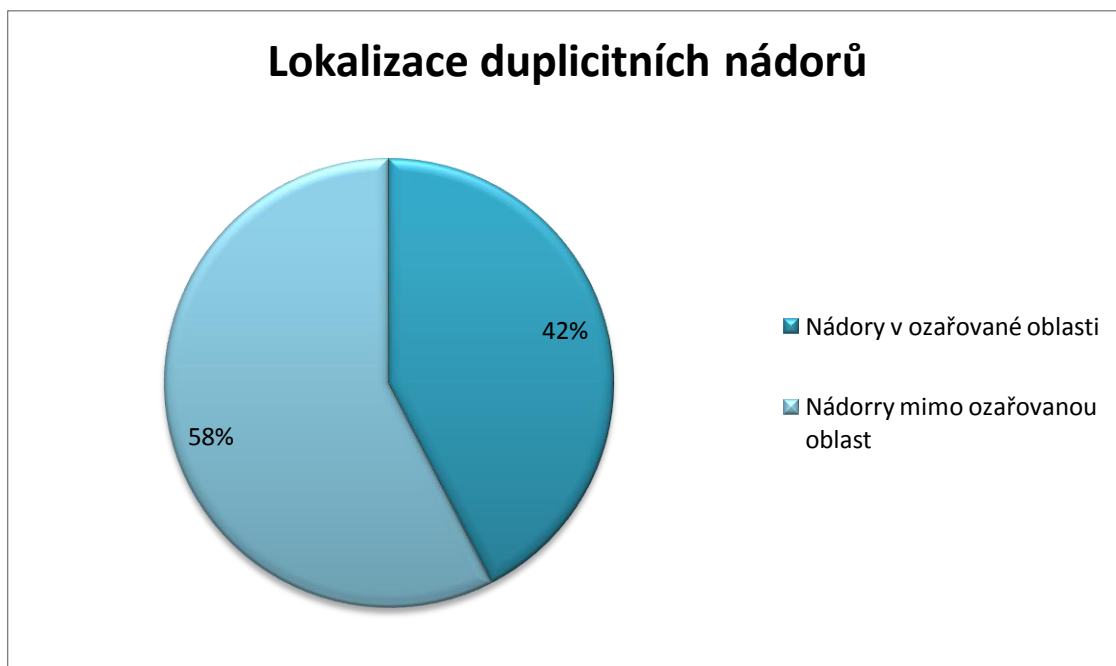
Pro vizuální hodnocení zastoupení jednotlivých nádorů je vytvořen graf 5.

Graf 5: Místo výskytu duplicitního nádoru



Podle lokalizace můžeme nově vzniklé nádory rozdělit na nádory nacházející se v ozařované oblasti (prs, hrudní stěna) a mimo ozařovanou oblast. Procentuální vyjádření sekundárních nádorů v ozařované oblasti a mimo ozařovanou oblast vyjadřuje graf 6.

Graf 6: Procentuální zastoupení lokalizace duplicitních nádorů



Do ozařované oblasti spadají celkem 4 z 6 nově vzniklých nádorů plic, 3 ze 7 nově vzniklých nádorů kůže a celkem 7 nádorů druhostranného prsu, jelikož při ozařování dvěma tangenciálními poli je částečně ozářen i druhostranný prs. Ostatní nádory byly lokalizovány mimo ozařovanou oblast.

Tabulka 5: Rozdělení nádorů podle lokalizace

Typ nádoru	Počet nádorů dle lokalizace	
	Mimo ozařovanou oblast	V ozařované oblasti
Druhostranný prs		7
Kůže	4	3
Plice	2	4
Rektum	3	
Hrdlo děložní	2	
Ledviny	2	
Močový měchýř	2	
Mozek a mozkové pleny	1	
Myelom	1	
Štítná žláza	1	
Tělo děložní	1	
Celkem	19	14

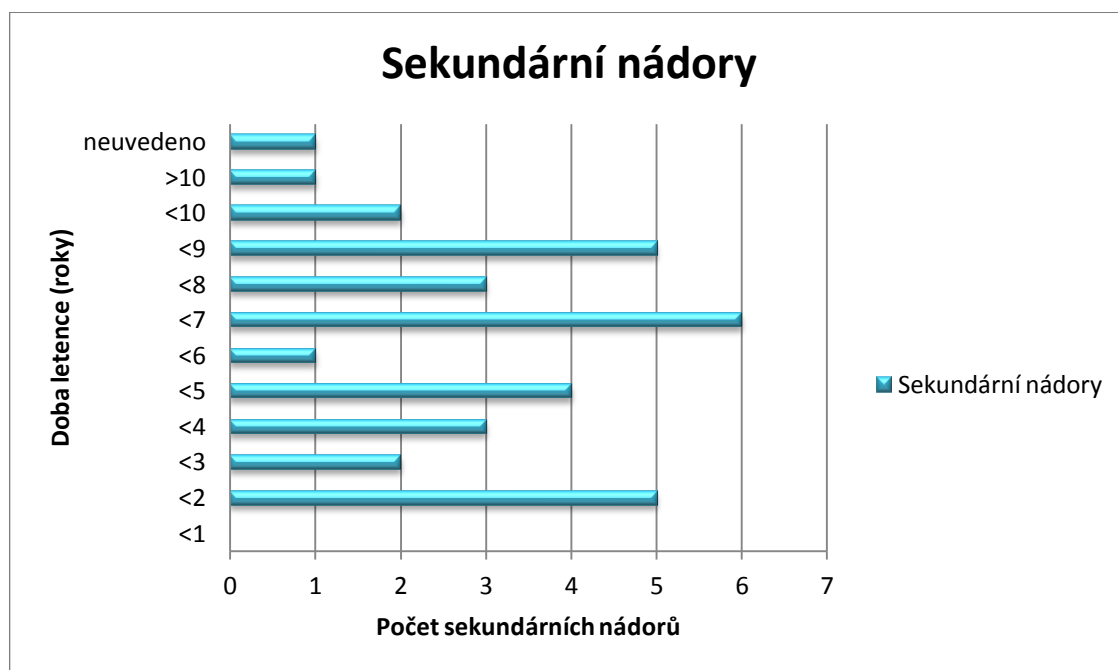
V tabulce 6 je uveden počet sekundárních nádorů podle doby latence do jejich vzniku. Doba latence je uvedena v letech.

Tabulka 6: Doba latence do vzniku sekundárního nádoru

Doba latence (roky)	Sekundární nádory
<1	0
<2	5
<3	2
<4	3
<5	4
<6	1
<7	6
<8	3
<9	5
<10	2
>10	1
neuvedeno	1
Celkem	33

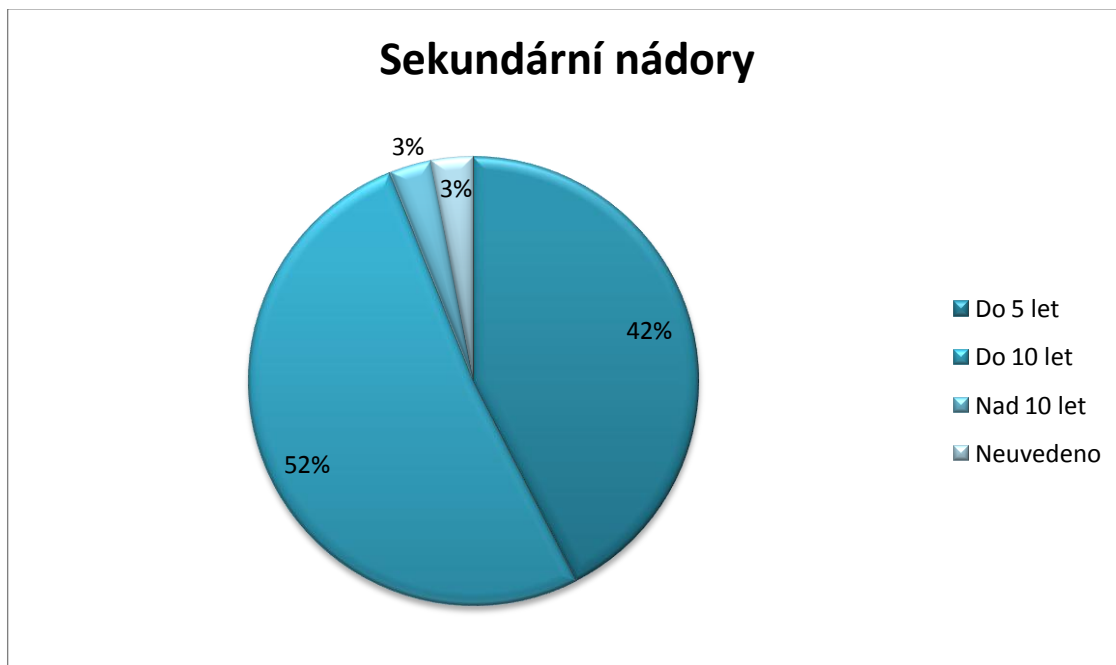
Graf 7 opět slouží pro vizuální hodnocení. V tomto grafu je vyjádřen počet nově vzniklých nádorů podle doby latence do jejich vzniku.

Graf 7: Doba latence do vzniku sekundárního nádoru



V grafu 8 je procentuálně znázorněn výskyt nádorů podle doby latence.

Graf 8: Procentuální vyjádření výskytu nádorů podle doby latence



V tabulce 7 je uveden počet jednotlivých nádorů v závislosti na místě lokalizace a doby latence do jejich vzniku.

Tabulka 7: Doba latence do vzniku sekundárního nádoru dle lokace

Místo výskytu sekundárního nádoru	do 2 let	do 4 let	do 6 let	do 8 let	do 10 let	10 let a víc	neuvedeno
Druhostranný prs		3	1	2	1		
Hrdlo děložní				2			
Kůže	3			1	2		1
Ledviny		1	1				
Močový měchýř	1		1				
Mozek a mozkové pleny						1	
Myelom				1			
Plíce	1			2	3		
Rektum		1	1		1		
Štítná žláza				1			
Tělo děložní			1				

V tabulce 8 je uveden medián, modus, minimum a maximum doby latence v letech.

Tabulka 8: Doba latence

	Roky
Medián	7
Modus	7
Minimum	2
Maximum	12

V tabulce 9 je uveden typ nově vzniklého nádoru, incidence novotvarů pro daný typ nádoru, počet pozorovaných nádorů ve sledovaném souboru 516 žen a relativní riziko vzniku daného duplicitního nádoru. Relativní riziko (RR) bylo vypočteno podle vzorce: $RR = O / E$, kde O je počet nových nádorů ve sledované skupině pacientek a E je počet nádorů očekávaných v populaci.

Tabulka 9: Relativní riziko vzniku duplicitních nádorů

Diagnóza	Typ nádoru	Incidence novotvarů	Počet nádorů ve sledované skupině 516 žen	Relativní riziko
C50	prs	5628	7	2,523
C44	kůže	7324	7	1,939
C34	plice	1561	6	7,807
C20	rektum	807	3	7,556
C53	hrdlo děložní	1033	2	3,937
C64	ledviny	1046	2	3,875
C67	močový měchýř	661	2	6,153
C79	mozek a mozkové pleny	71	1	27,778
C90	myelom	220	1	9,259
C73	štítná žláza	580	1	3,496
C55	tělo děložní	43	1	48,78

Zdroj dat incidence: (1)

5 Diskuze

Nádory prsu se v současné době řadí k nejzhoubnějším a nejčastějším nádorům, které se vyskytují u žen. V roce 2009 byla v České republice diagnóza karcinomu prsu zjištěna u téměř 6 000 žen. Tato diagnóza tedy činila 16 % ze všech nově hlášených zhoubných nádorů u žen. Karcinom prsu je v současnosti léčitelné onemocnění, které vyžaduje multidisciplinární přístup. Mezi základní léčebné modalitty zhoubného nádoru prsu patří radioterapie. Kromě dobrého léčebného výsledku s sebou však radioterapeutická léčba přináší i riziko vzniku komplikací. (1)

Vzácným, avšak závažným vedlejším účinkem radioterapeutické léčby je indukce sekundární malignity. Sekundární nádor je nový nádor, který vznikl po předchozí onkologické léčbě. Jeho vznik je podmíněn poškozením DNA ozářených buněk. Obecně trvá několik let, než se sekundární nádor rozvine. Ke vzniku radiačně indukovaného nádoru přispívá mnoho faktorů. Některé z těchto faktorů jsou specifické ve vztahu k pacientovi, jiné ve vztahu k radioterapii. Např. pacienti, kteří jsou mladší a pacienti kuřáci, mají vyšší riziko pro vznik duplicity. Z faktorů, které se vztahují k radioterapii, jsou to celková dávka, objem a typ ozářené tkáně. (37)

Problematikou sekundárních nádorů se zabývají i různé studie. Výsledky těchto studií musejí být hodnoceny opatrně, jelikož diskutovat o indukci sekundární malignity je možné na základě prokazatelných údajů, které se týkají podílu sekundárních nádorů pro jednotlivé terapeutické metody. Nicméně komplexní dokumentaci a registraci sekundárních nádorů je možné provést jen na základě celoživotního sledování pacientů nebo na základě úplné registrace karcinomů. Riziko vzniku sekundárních nádorů bylo historicky nejlépe popsáno u pacientů s Hodgkinovým lymfomem. (37, 38)

V medicínské literatuře byl po ozáření pro karcinom prsu popsán vznik sarkomů, plicních nádorů a nádorů kontralaterálního prsu. Vyšší riziko bylo také popsáno pro rozvoj rakoviny vaječníku, dělohy, tlustého střeva, konečníku, pojivové tkáně, melanomu a leukemie. Avšak některé z těchto nádorů, jako je nádor druhostranného prsu, vaječníku nebo dělohy, mohou být podmíněny jinými faktory, např. faktory genetickými a hormonálními. (37, 39)

Nejčastějším sekundárním nádorem po ozáření karcinomu prsu je nový karcinom v druhostranném prsu. Mnohé studie ukázaly, že ženy s karcinomem prsu mají po ozáření 3 až 4 násobně zvýšené riziko rozvoje nového primárního nádoru právě v druhostranném prsu. Zvýšené riziko vzniku nádorů v druhém prsu popsal i Boice, který zároveň popsal i významně vyšší riziko u žen, které v době radioterapie byly mladší 45 let. Několik studií také ukázalo výrazně vyšší riziko vzniku karcinomu plic po prodělané radioterapii. Toto riziko se dále zvyšuje u žen, které kouří. Další studie prokázaly vyšší riziko vzniku nádorů jícnu oproti zdravé populaci. (17, 39)

Při hodnocení sekundárních nádorů je také důležité si uvědomit, že zvýšené riziko duplicit není pouze důsledkem radioterapeutické léčby, ale také důsledkem genetických predispozic, škodlivého životního prostředí a životního stylu. (17)

V této bakalářské práci se rovněž zabývám problematikou radiačně indukovaných nádorů. Výzkumný soubor pacientek jsem získala na základě sběru dat z kartotéky Onkologického oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s. Byla mi poskytnuta kartotéka dosud žijících pacientek. Z této kartotéky jsem si vybrala pacientky negeneralizované, které byly radioterapeuticky léčeny na oblast prsu nebo hrudní stěny, a to v období z let 2000–2004. Sledovaný soubor tedy tvoří celkem 516 pacientek s diagnózou C50.

Výskyt karcinomu prsu nejprudčeji stoupá po 50. roce věku. To se potvrdilo i v mém výzkumném souboru. Nejvíce karcinomů prsu jsem zaznamenala ve věkové kategorii 50–54 let. V této věkové kategorii byl diagnostikován karcinom prsu u 20 % sledovaných pacientek. To v přepočtu znamená, že byl diagnostikován 105 pacientkám z celkového počtu 516. Medián věku pacientek činil 57 let.

Po ukončení léčby zářením vznikl sekundární nádor u 32 pacientek, tj. u 6,2 %. U jedné z pacientek byly po zevním ozáření indukovány dva nové nádory, nádor močového měchýře a nádor druhostranného prsu. Celkem tedy bylo ve sledovaném souboru diagnostikováno 33 duplicitních nádorů. Nejvíce sekundárních nádorů bylo zaznamenáno u pacientek diagnostikovaných v roce 2000, nejméně v roce 2004. Z roku 2000 bylo diagnostikováno 9 sekundárních nádorů, z roku 2004 počet činil pouze 2.

Příčinou by zřejmě mohla být krátká sledovací doba, která je potřebná k rozvinutí radiačně indukovaného nádoru.

Bohužel jsem neměla možnost zvolit delší sledovací období zaměřené více do minulosti. Důvodem je omezený přístup k datům v nemocničním archivu. Byla tedy zvolena krátká sledovací doba. Podle mého názoru je možné, že za několik dalších let, by u stejného souboru pacientek bylo vypořádováno více duplicitních nádorů. Bylo by zajímavé, kdyby se někdo v příštích letech zaměřil na stejnou problematiku a zjistil by, zda se po delší časové době vyvinuly nové sekundární nádory.

Nejčastějšími typy nově vzniklých nádorů byly karcinomy druhostranného prsu a nemelanomové kožní nádory, tzv. bazaliomy. Oby typy nádorů byly zastoupeny ve stejném počtu, tj. 7 nádorů. V procentuálním vyjádření je to 21,21 % pro druhostranný prs a stejně tak pro bazaliomy. Dále bylo zjištěno šest nádorů plic (18,18 %), tři nádory rekta (9,09 %) a po dvou případech (6,06 %) nádory hrdla děložního, ledvin a močového měchýře. Kromě toho byl jednou zjištěn duplicitní nádor mozku a mozkových plen, myelom, nádor štítné žlázy a nádor těla děložního (3,03 %).

Sekundární nádory můžeme podle lokalizace rozdělit na nádory nacházející se v ozařované oblasti (prs, hrudní stěna) a mimo ozařovanou oblast. Duplicitní nádory byly v 58 % případů lokalizovány mimo ozařovanou oblast. V ozařované oblasti byly zjištěny celkem čtyři z šesti nově vzniklých karcinomů plic, tři ze sedmi nově vzniklých nádorů kůže a sedm nádorů v kontralaterálním prsu.

Období, které uplyne od ozáření do manifestace nádoru, se nazývá doba latence. Pro výpočet doby latence byl použit vždy údaj od doby diagnózy prvotního tumoru a údaj doby diagnózy sekundárního tumoru. Hodnoty jsou prezentovány v podobě roku. Doba latence do vzniku sekundárních nádorů se pohybovala od dvou do dvanácti let. Medián doby latence činil sedm let, stejně tak modus. Do pěti let od ozáření vzniklo celkem 14 sekundárních nádorů, tj. 42 % z celkového počtu 33. Do deseti let od ozáření vzniklo nejvíce duplicitních nádorů. V této kategorii bylo diagnostikováno 17 duplicit, tj. 52 %. U jednoho typu nádoru (3 %), nádor mozku a mozkových plen, činila doba latence 12 let. V jednom případě nebyl bohužel v kartotéce dostupný údaj o době vzniku sekundárního nádoru.

V této práci jsem se dále zaměřila na výpočet relativního rizika. Relativní riziko slouží pro odhad síly asociace mezi určitou expozicí a nemocí. Je definováno jako podíl dvou incidencí. První je incidence nemoci ve skupině exponované, druhá je incidence nemoci ve skupině neexponované. Relativní riziko nabývá hodnot větších než nula. Hodnota 1 znamená, že neexistuje žádný vztah mezi expozicí a onemocněním. Hodnota větší než 1 znamená, že v exponované skupině je riziko onemocnění vyšší, než v neexponované populaci. Naopak hodnota menší než 1 znamená, že expozice snižuje riziko onemocnění. (40, 41)

Všechny hodnoty relativního rizika v mém výzkumném souboru byly větší než 1. To znamená, že ve skupině exponované rizikovému faktoru, v tomto případě ionizujícímu záření, je vyšší riziko vzniku daného typu nádoru, než v neexponované populaci. Nejnižší hodnotu relativního rizika jsem zaznamenala u nádoru kůže, kde činilo 1,939. Naopak nejvyšší hodnotu relativního rizika jsem zaznamenala u novotvaru těla děložního. Zde dosahovalo relativní riziko hodnoty 48,78. Ostatní hodnoty relativního rizika pro daný typ nádoru jsou následující: prs (2,523), plíce (7,807), rektum (7,556), hrdlo děložní (3,937), ledviny (3,875), močový měchýř (6,153), mozek a mozkové pleny (27,778), myelom (9,259), štítná žláza (3,496). Tímto výpočtem relativního rizika jsem potvrdila svoji hypotézu, ve které tvrdím, že po ozáření nádoru prsu je vyšší počet duplicitních nádorů ve srovnání s výskytem nádorů v běžné populaci.

6 Závěr

Karcinom prsu představuje jedno z nejčastějších maligních onemocnění, které postihuje ženy. Jeho incidence stoupá s věkem a nejvíce nádorů prsu je zaznamenáno po 50. roce věku. Díky mamografickým screeningům dochází k časnému zachycení onemocnění a tím i k zahájení časně léčby. Karcinom prsu je nádor, který dobře reaguje jednak na léčbu za pomoci chemoterapie, tak i na léčbu radioterapeutickou. V této práci jsem se blíže věnovala právě radioterapeutické léčbě a jejím účinkům. Radioterapie je lékařský obor, který využívá účinků ionizujícího záření k léčbě nádorových i nenádorových onemocnění. Při léčebné aplikaci ionizujícího záření však dochází k ozáření nejenom nádorové tkáně, ale i tkáně nenádorové, zdravé. Ionizující záření s sebou ale nepřináší jen dobrý léčebný účinek, ale také vedlejší nežádoucí komplikace. Tato práce je zaměřena na vznik sekundárních nádorů po ozáření pro karcinom prsu, jakožto na pozdní obávaný nežádoucí účinek léčby.

Cílem bakalářské práce bylo zjistit výskyt duplicitních nádorů u žen, které byly v letech 2000–2004 ozařovány pro karcinom prsu na Onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s. U žen, u kterých se vyskytl radiačně indukovaný nádor, jsem sledovala jeho typ, lokalizaci a dobu latence do jeho vzniku. Součástí praktické práce bylo také zjištění relativního rizika pro vznik sekundárních nádorů a na základě zjištěných údajů vyvrácení či potvrzení hypotézy.

Ve sledovaném souboru 516 žen jsem zaznamenala celkem 32 pacientek (6,2 %), u kterých vznikl sekundární nádor. Celkově však vzniklo 33 sekundárních nádorů, jelikož u jedné z pacientek vznikly dva nové nádory. Nejčastějším typem nově vzniklých nádorů byly karcinomy kontralaterálního prsu, nemelanomové kožní nádory a nádory plic. V ozařované oblasti vzniklo celkem 14 nádorů (sedm nádorů druhostranného prsu, tři nádory kůže a čtyři nádory plic), zbylých 19 nádorů se nacházelo mimo ozařovanou oblast. Medián doby latence činil 7 let. Dalším krokem bylo zjištění relativního rizika. Výsledky relativního rizika byly u všech typů nádorů zvýšené. Nejvyšší relativní riziko (48,78) bylo zjištěno u nádoru těla děložního.

Na základě zjištěných hodnot mohu potvrdit svoji hypotézu, že po ozáření nádoru prsu je vyšší počet duplicitních nádorů ve srovnání s výskytem nádorů v běžné populaci.

I přes zvýšené hodnoty relativního rizika je přínos radioterapie v onkologické léčbě nezastupitelný. Při použití radioterapie je však nutné s jistým rizikem vzniku pozdějších komplikací počítat.

7 Seznam použitých zdrojů

1. *Novotvary 2009*. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2012. ISBN 978-80-7280-975-2. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/novotvary>
2. BINAROVÁ, Andrea. *Radioterapie*. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, 2010. ISBN 978-80-7368-701-4.
3. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. *Radiační onkologie*. Praha: Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-469-0.
4. SEIDL, Zdeněk, Andrea BURGETOVÁ a Tomáš VITÁK. *Radiologie pro studium i praxi*. Praha: Grada Publishing, 2012. ISBN 978-80-247-4108-6.
5. FELTL, David a Jakub CVEK. *Klinická radiobiologie*. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2008. ISBN 978-80-7311-103-8.
6. SPURNÝ, Vladimír a Pavel ŠLAMPA. *Moderní radioterapeutické metody*. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví v Brně, 1999. ISBN 80-7013-267-1.
7. Radiokurabilita. *Radiobiologie* [online]. 2009 [cit. 2012-10-28]. Dostupné z: <http://fbmi.sirdik.org/6-kapitola/65.html>
8. Radiobiologie nádorů. *Radiobiologie* [online]. 2009 [cit. 2012-10-28]. Dostupné z: <http://fbmi.sirdik.org/6-kapitola/64.html>
9. ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK. *Obecná onkologie*. Praha: Galén, 2011. ISBN 978-80-7262-715-8.
10. KUNA, Pavel a Leoš NAVRÁTIL. *Klinická radiobiologie*. Praha: Manus, 2005. ISBN 80-86571-09-2.
11. KLENER, Pavel. *Klinická onkologie*. Praha: Karolinum, 2002. ISBN 80-7262-151-3.
12. KLENER, Vladislav. *Principy a praxe radiační ochrany*. Praha: Azin CZ, 2000. ISBN 80-238-3703-6.

13. ÖSTERREICHER, Jan. Vedlejší účinky ionizujícího záření III: Reakce buněk v okolí ozářené oblasti na buněčné úrovni a možnosti jejich inhibice. *Vojenské zdravotnické listy*. 2003, č. 6.
14. ŠIFFNEROVÁ, Hana. Pozdní vedlejší účinky onkologické léčby u dlouhodobě přežívajících pacientů. *Onkologie* [online]. 2012, č. 1 [cit. 2012-11-13]. Dostupné z: http://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-201201-0009_Pozdni_vedlejsi_ucinky_onkologicke_lecby_u_dlouhodobeprezivajicich_pacientu.php
15. BOICE, John. Cancer Following Medical Irradiation. *Cancer* [online]. 1981, č. 47 [cit. 2012-11-13]. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142%2819810301%2947:5%2B%3C1081::AID-CNCR2820471305%3E3.0.CO;2-3/pdf>
16. ŠIFFNEROVÁ, Hana. *Radioterapie I*. [online]. České Budějovice, 2007 [cit. 2012-11-19]. Dostupné z: https://www.zsf.jcu.cz/structure/departments/kra/informace-pro-studenty/ucebni_texty/studijni-obor-radiologicky-asistent
17. CHANG, Alfred. *Oncology: An Evidence - Based Approach*. Nex York: Springer, 2006. ISBN 0-387-24291-0.
18. KUBECOVÁ, Martina. *Onkologie: Učební texty pro studenty 3. lékařské fakulty UK*. Praha: Univerzita Karlova v Praze, 2011. ISBN 978-80-254-9742-5.
19. ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK. *Speciální onkologie*. Praha: Galén, 2010. ISBN 978-80-7262-648-9.
20. PETRUŽELKA, Luboš a Jan NOVOTNÝ. Doporučené postupy pro praktické lékaře: Karcinom prsu. In: [Http://www.cls.cz/seznam-doporucenych-postupu](http://www.cls.cz/seznam-doporucenych-postupu) [online]. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, 2002 [cit. 2012-10-08]. Dostupné z: www.cls.cz/dokumenty2/os/t104.rtf
21. ABRAHÁMOVÁ, Jitka. *Co byste měli vědět o rakovině prsu*. Praha: Grada Publishing, 2009. ISBN 978-80-247-3063-9.

22. Příznaky prsního karcinomu. *Rakovina prsu* [online]. 2010 [cit. 2012-08-30]. Dostupné z: <http://www.rakovinaprsu.cz/diagnoza/priznaky-prsniho-karcinomu/>
23. ABRAHÁMOVÁ, Jitka, Ctibor POVÝŠIL a Jaromír HORÁK. *Atlas nádorů prsu*. Praha: Grada, 2000. ISBN 80-7169-771-0
24. KONOPÁSEK, Bohuslav a Luboš PETRUŽELKA. *Karcinom prsu*. Praha: Galén, 1997. ISBN 80-85824-66-3.
25. SKOVAJSOVÁ, Miroslava. *Mamodiagnostika: Integrovaný přístup*. Praha: Galén, 2003. ISBN 80-7262-220-X.
26. JANDOROVÁ, Veronika a Vladimír ČERVINKA. Boj s karcinmem prsu. *Sestra*. 2008, č. 6.
27. ZIMOVJANOVÁ, Martina. Multidisciplinární přístup v léčbě pacientek s karcinmem prsu. *Zdravotnické noviny* [online]. 2010 [cit. 2012-10-03]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/multidisciplinari-pristup-v-lecbe-pacientek-s-karcinmem-prsu-450781>
28. Surgery. *Breastcancer.org* [online]. 2012 [cit. 2012-10-03]. Dostupné z: <http://www.breastcancer.org/treatment/surgery/>
29. ENGELOVÁ, Daniela. Možnosti chirurgického řešení karcinomu prsní žlázy. *ZDN.CZ* [online]. 2005 [cit. 2012-10-03]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/denni-zpravy/profesni-aktuality/moznosti-chirurgickeho-reseni-karcinomu-prsni-zlazy-165980>
30. KUBECOVÁ, Martina. Radioterapie karcinomu prsu. *Onkologie* [online]. 2009, č. 1 [cit. 2012-10-16]. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-200901-0005.php>
31. ŠLAMPA, Pavel. *Radiační onkologie v praxi*. 3. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2011. ISBN 978-80-86793-19-1.
32. DOLEŽAL, Martin. Radioterapie karcinomu prsu. *Postgraduální medicína* [online]. 2012, č. 5 [cit. 2012-10-16]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/radioterapie-karcinomu-prsu-464729>

33. ŠLAMPA, Pavel. Indikace radioterapie u karcinomu prsu. In: *XIII. Jihočeské onkologické dny*. České Budějovice: Nemocnice České Budějovice, 2006, s. 37-38. ISBN 80-239-7483-1.
34. SOUMAROVÁ, Renata. Radioterapie karcinomu prsu. *Mojemedicina.cz* [online]. 2010 [cit. 2013-04-18]. Dostupné z: <http://www.mojemedicina.cz/zhoubne-nadory-prsu/radioterapie-karcinomu-prsu/>
35. HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. *Radiační onkologie - učební texty*. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2009. ISBN 978-80-86793-13-9.
36. SNOPKOVÁ, Jindřiška. Protinádorová léčba. *Sestra* [online]. 2010, č. 6 [cit. 2012-10-17]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/sestra/protinadorova-lecba-452671>
37. LOISELLE, Chris. Secondary Malignancies after Radiation Therapy. In: *Global Resource For Advancing Cancer Education* [online]. 2011 [cit. 2013-03-30]. Dostupné z: <http://cancergrace.org/radiation/2011/05/09/secondary-malignancies/>
38. DÖRR, Wolfgang a Thomas HERRMANN. Second Tumors after Oncologic Treatment. *Strahlentherapie und Onkologie* [online]. 2008, č. 2 [cit. 2013-03-30]. Dostupné z: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00066-008-1807-5>
39. Second cancers caused by cancer treatment. In: *American Cancer Society* [online]. 2012 [cit. 2013-04-10]. Dostupné z: <http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/othercarcinogens/medicaltreatments/secondcancerscausedbycancertreatment/second-cancers-caused-by-cancer-treatment-toc>
40. HOLČÍK, Jan, Ilona KOUPILOVÁ a Anna GERYLOVOVÁ. Riziko, jeho míry a interpretace: Pojem rizika a relativní riziko. *Kardiologická revue* [online]. 2001, č. 2 [cit. 2013-03-31]. Dostupné z: http://www.prolekare.cz/pdf?ida=kr_02_02_05.pdf

41. JÁNOVÁ, Ivana. *Metody metaanalýzy v onkologickém výzkumu*. Brno, 2008.
Bakalářská práce. Masarykova univerzita.

8 Klíčová slova

Karcinom prsu

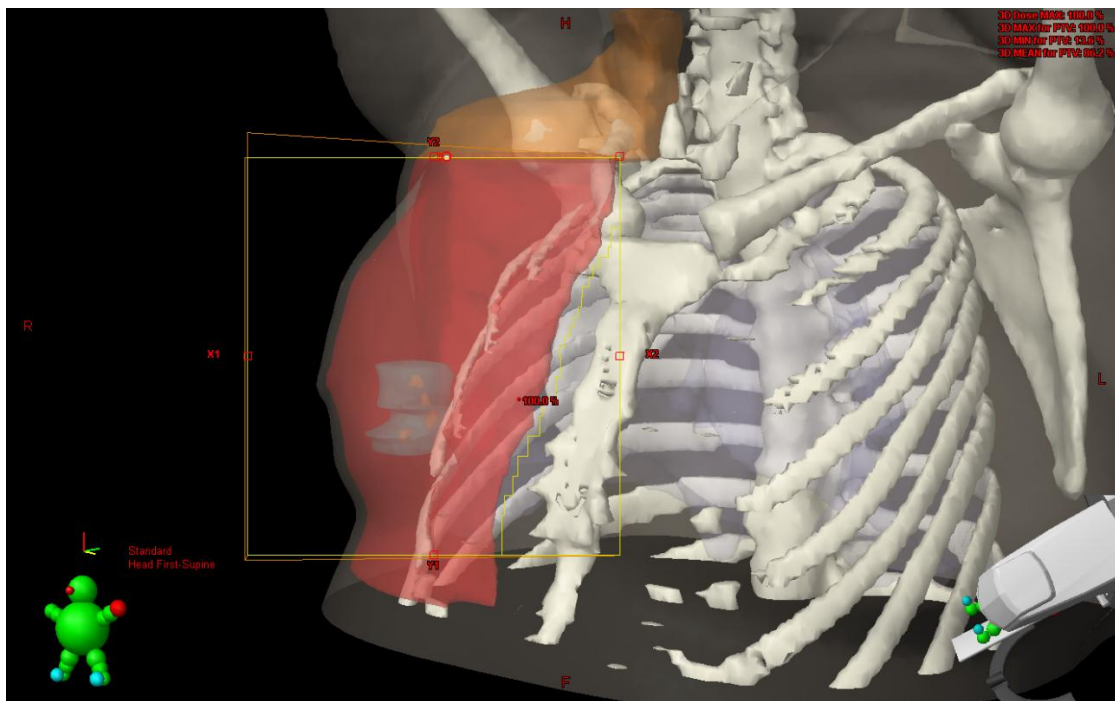
Nežádoucí účinky radioterapie

Radioterapie

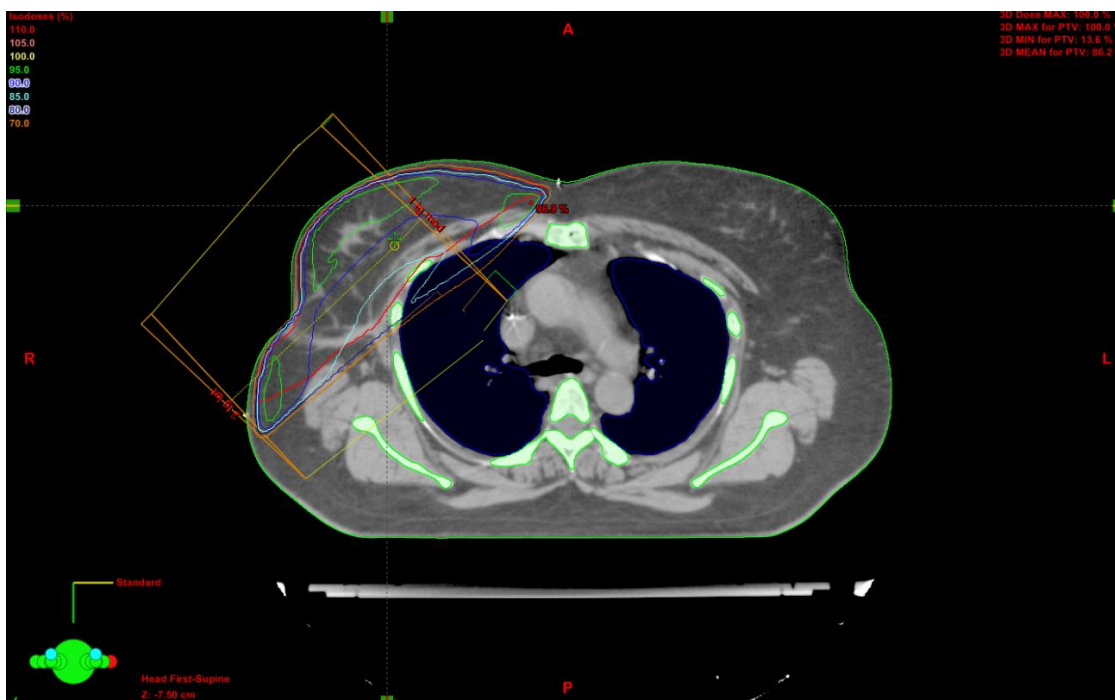
Sekundární nádory

9 Přílohy

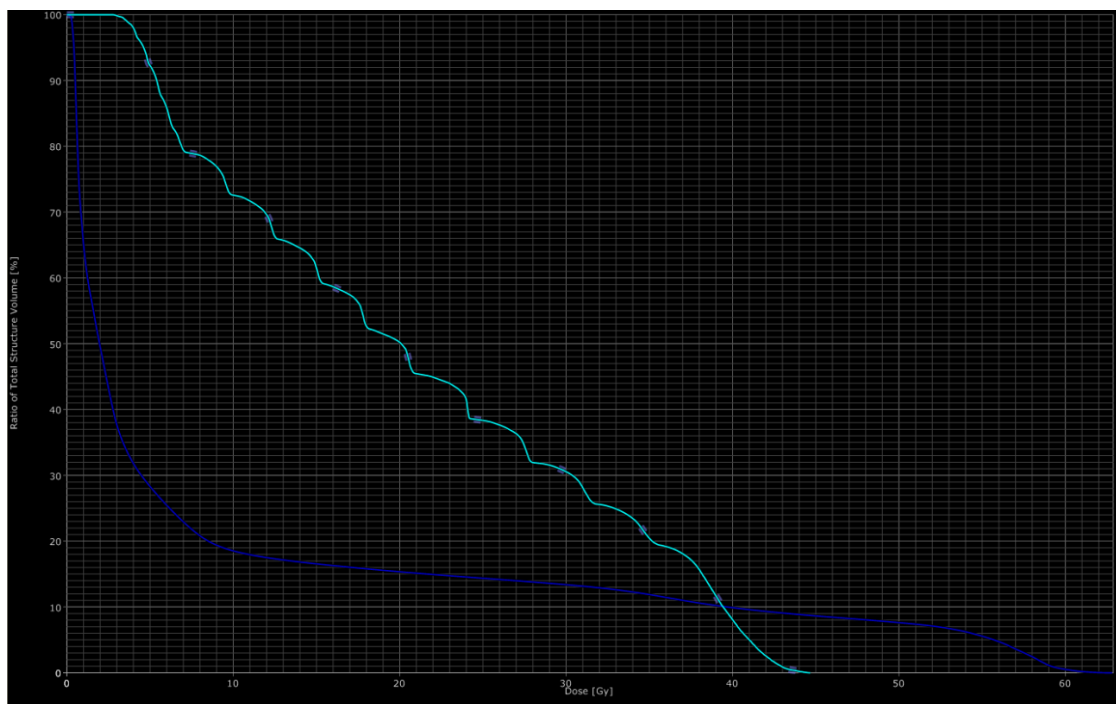
Obrázek 4: 3D zobrazení cílového objemu



Obrázek 5: Izodózní plán, dvě tangenciální pole



Obrázek 6: DVH pro plíce (tmavě modrá) a míchu (světle modrá)



Obrázek 7: Zobrazení 5Gy dávky, dvě tangenciální pole

