

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích

Zdravotně sociální fakulta

**Výskyt sekundárních nádorů po ozáření pro
karcinom děložního čípku**

Bakalářská práce

Zpracovala: Michaela Petáková

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

Abstrakt

Má práce je zaměřena na výskyt sekundárních malignit po ozáření pro karcinom děložního čípku. Cílem bylo zjistit počet sekundárních nádorů, jejich typ, relativní rizika výskytu a doba vzniku. Hodnoceno bylo 222 pacientek s karcinomem děložního čípku, které byly v letech 1978-1998 léčeny na onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice radioterapií (X-záření, Cobalt) a brachyterapií. Statistika zahrnuje stanovení relativního rizika (RR) a Chí-square test.

Celkem bylo vyhodnoceno 222 ozářených pacientek s 38 sekundárními nádory, tj. 17 %.

V první skupině bylo 125 pacientek, které byly ozářeny kobaltem +/- brachyterapie UVAG. V této skupině bylo diagnostikováno celkem 18 sekundárních nádorů, tj. 14 % a z toho 13 karcinomů se objevilo mimo ozařovanou oblast, tj. 10 % a 5 v ozařované oblasti, tj. 4 %.

V druhé skupině bylo 66 pacientek, které byly ozářeny lineárním urychlovačem (X záření) +/- brachyterapie. V této skupině bylo diagnostikováno 7 sekundárních nádorů, tj. 11 % a z toho 6 karcinomů se objevilo mimo ozařovanou oblast, tj. 9 % a 1 v ozařované oblasti, tj. 1,5 %.

Ve třetí skupině bylo 29 pacientek, které byly ozářeny pouze brachyterapií UVAG. V této skupině bylo diagnostikováno 13 sekundárních nádorů, tj. 45 % a z toho se objevilo 9 karcinomů mimo ozařovanou oblast, tj. 31 % a 4 karcinomy v ozařované oblasti, tj. 14 %.

Nejvyšší relativní rizika vzniku sekundárních nádorů po ozáření pro karcinom čípku děložního byla zjištěna pro nádory prsu, kůže a plic. Median doby vzniku sekundárního nádoru byl u první skupiny 8 let (min. 1 rok - max. 23 let), u druhé skupiny 3 roky (min. 2 roky - max. 6 let) a u třetí skupiny 3 roky (min. 1 rok – max. 20 let). Vzhledem k vysokému riziku výskytu sekundárních nádorů po úspěšné léčbě primárního nádoru je nezbytná trvalá dispenzarizace na specializovaném pracovišti.

Abstract

My work is focused on the occurrence of secondary tumours after irradiation for carcinoma of cervix. The goal was to find out the number of secondary tumours, their type, relative risks of occurrence and the time of the onset. 222 patients with carcinoma of cervix treated at the oncology department at the Hospital in České Budějovice by means of radiotherapy (X-radiation, cobalt) and brachytherapy in 1978 – 1998 were evaluated. The statistics includes setting relative risks (RR) and the chi-square test.

In total 222 irradiated patients with 38 secondary tumours, i.e. 17% have been evaluated.

In the first group, 125 patients were irradiated by cobalt +/- uterovaginal brachytherapy. In this group, in total 18, i.e. 14%, secondary tumours were diagnosed, out of it 13 carcinomas occurred out of the irradiated area, i.e 10% and 5 in the irradiated area, i.e. 4%.

In the second group, 66 patients were irradiated by linear accelerator (X radiation) +/- brachytherapy. In this group, 7 secondary tumours, i.e. 11%, were diagnosed, out of it 6 carcinomas occurred out of the irradiated area, i.e. 9% and 1 in the irradiated area, i.e. 1,5 %.

In the third group, 29 patients were irradiated only by uterovaginal brachytherapy. In this group 13, i.e. 45% secondary tumours were diagnosed, out of it 9 carcinomas occurred out of the irradiated area, i.e. 31%, and 4 carcinoas in the irradiated area i.e. 14%

The highest relative risks of the occurrence of secondary tumours after irradiation for carcinoma of cervix were found out for breast, kidney and lungs tumors.. The median of the time since onset of the secondary tumour in the first group was 8 years (at least 1 year-at most 23 years) in the second group 3 years (at least 2year –at most 6 years) and in the third group 3 years (at last 1 year- at most 20 years). Due to the high risk of the occurrence of secondary tumours after a successful treatment of primary tumour a constant dispensarization at a special workplace is necessary.

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 fakultou - elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích 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

.....

Michaela Petáková

PODĚKOVÁNÍ

Děkuji paní MUDr. Haně Šiffnerové, Ph.D. a paní Ing. Daně Králové za odborné vedení bakalářské práce a za poskytnutí literatury.

V Českých Budějovicích

.....

Michaela Petáková

Obsah

ÚVOD	3
1. SOUČASNÝ STAV ONEMOCNĚNÍ	4
1.1 Anatomie.....	4
1.1.1 Zevní pohlavní orgány	4
1.1.2 Vnitřní pohlavní orgány	4
1.2 Karcinom děložního čípku.....	5
1.3 Buněčný cyklus.....	5
1.4 Radiosenzitivita buňky v buněčném cyklu	6
1.5 Nádorové vlastnosti – radiobiologické	6
1.6 Radiační kancerogeneze	7
1.7 Léčba.....	8
1.7.1 Chirurgická léčba	8
1.7.2 Radioterapie	9
1.7.3 Chemoterapie	11
1.7.4 Imunoterapie	13
1.8 Klasifikace TNM	13
1.9 Technika ozařovacích postupů.....	15
1.9.1 Technika ozařování	15
1.9.2 Lokalizace tumoru	15
1.9.3 Ozařovače	17
1.10 Brachyterapie	17
1.10.1 Druhy aplikací	18
1.10.2 Používané zdroje	19
1.11 Poučení pacienta před ozářením	20
1.12 Nežádoucí účinky ozáření při karcinomu čípku děložního	21
1.12.1 Celkové vedlejší účinky	21
1.12.2 Vedlejší účinky záření – akutní	22
1.12.3 Vedlejší účinky záření – pozdní	23
1.12.4 Velmi pozdní účinky záření	27

2. CÍL PRÁCE A HYPOTÉZA	28
2.1 Cíl práce	28
2.2 Hypotéza	28
3. METODIKA PRÁCE	29
4. VÝSLEDKY	30
5. DISKUZE	38
6. ZÁVĚR	40
7. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	41
8. KLÍČOVÁ SLOVA.....	43
9. PŘÍLOHA.....	44
Příloha 1	44
Obr. č. 1 – Incidence a mortalita zhoubného nádoru děložního čípku.....	44
Obr. č. 2 – Incidence podle krajů	44
Příloha 2	45
Obr. č. 3 – Incidence podle věku	45
Obr. č. 4 – Incidence ZN děložního čípku ve srovnání s Evropou.....	45
Příloha 3	46
Obr. č. 5 – Izodózní plán brachyterapie	46
Příloha 4	47
Obr. č. 6 – Plán brachyterapie AP.....	47
Příloha 5	48
Obr. č. 7 – Plán brachyterapie bočná.....	48
Příloha 6	49
Obr. č. 8 – AP snímek pánve na simulátoru	49
Příloha 7	50
Obr. č. 9 – PA zobrazení pánve technikou BOX.....	50
Obr. č. 10 – SIN zobrazení pánve	50

Úvod

Karcinom děložního čípku patří mezi nejčastější nádorová onemocnění u ženy. V České republice je výskyt tohoto onemocnění asi 20 žen na 100 000 obyvatel. Nejrizikovější skupinou jsou ženy ve věku od 35 – 60 let. Za posledních několik let se věk patientek stále snižuje. V rozvojových zemích je druhým nejčastějším onemocněním karcinom čípku děložního. Medián věku u onemocnění invazivním karcinomem čípku je 51 let. U nás patří k třetímu nejčastějšímu onemocnění u žen. Předchází mu karcinom prsu a kolorekta. ⁽⁶⁾

Onemocnění se často objevuje u žen z nízkých sociálně-ekonomických poměrů. Hlavně u žen, které začínají s pohlavním životem předčasně, střídají často své sexuální partnery, brzy otěhotní a mají vyšší počet porodů, špatnou životosprávu a kouří.

Díky častějšímu provádění cytologického screeningu se výrazně snížil výskyt tohoto onemocnění. ⁽⁶⁾

Chirurgická léčba se používá u patientek v počátečních stádiích, kdy se předpokládá dobrá prognóza. Radioterapie se využívá samostatně nebo v kombinaci s chirurgickou léčbou či s chemoterapií. Dále se přistupuje k radioterapii, která je buď samostatně aplikovaná anebo v kombinaci s chemoterapií.

1. Současný stav onemocnění

Jde o nejčastějším maligní nádor z gynekologických nádorů u žen. Každým rokem se diagnostikuje 1000 žen s karcinomem děložního čípku a z toho 400 žen ročně na něj zemře. Nejrizikovější skupinou žen je věk kolem 45. roku života. I když v dnešní době se věk stále snižuje a objevuje se i u žen kolem 20. roku života.

1.1 Anatomie

Ženské pohlavní orgány se dělí na vnitřní a vnější. ⁽¹⁷⁾

1.1.1 Zevní pohlavní orgány

Mezi ně patří orgány, které nasedají zvenku na oblouk stydkých kostí. Patří sem: Velké stydké pysky, malé stydké pysky, poštváček, ústí močové trubice, vchod poševní, velká vestibulární žláza. ⁽¹⁷⁾

1.1.2 Vnitřní pohlavní orgány

Vnitřní orgány jsou uloženy uvnitř pánve. Za stydkou sponou je uložen močový měchýř. Za ním je děloha, která je částečně pohyblivá a ze dna pánevního zasahuje do dutiny břišní. Mezi vnitřní patří: pochva, čípek děložní, vaječník, vejcovod a děloha. Pochva vytváří přechod od zevních orgánů k vnitřním a prochází pánevním dnem. Děloha vyčnívá do dutiny břišní svým tělem. Po stranách dělohy jsou uloženy vaječníky a vejcovody. Za dělohou je uložený konečník (rektum). Mezi dělohou a konečníkem v dutině břišní je uložen Douglasův prostor. ⁽¹⁷⁾

1.2 Karcinom děložního čípku

Je to abnormální růst buněk děložního čípku. Děložní čípek se nachází ve spodní části dělohy. Primární příčinou je lidský papillomavirus HPV. Karcinom děložního čípku je vážné onemocnění, které ženu ohrožuje na životě. Pokud žena není vyléčena, mohou se ve sliznici objevit abnormální buňky. Jestliže se nezačne s léčbou včas, můžou se z abnormálních buněk stát buňky předrakovinné a později rakovinné.⁽¹⁸⁾

Většinou nádor vzniká na povrchu děložního čípku (exocervikální forma), kdy se vytvářejí květákovité křehké nádorové hmoty, které prostupují do pochvy s následným krvácením. Nebo v cervikálním kanále (endocervikální forma), která probíhá bezpříznakově a pak s náhlým invazivním růstem do parametrií s šířením do lymfatických uzlin.⁽⁶⁾

1.3 Buněčný cyklus

Buněčné dělení se skládá čtyř fází: G1, S, G2 a M. Fáze G1 (G = gap, anglicky mezera) trvá také nejdéle, protože buňka už se nachází ve stavu kdy už se rozdělila. Dále následuje fáze S (S = syntéza), která je složitá jak na přesnost replikace, tak na energii. Pokud se neopraví chyba, která se objeví v procesu replikace, tak to vede k závažným změnám v genetické výbavě buňky. Dochází zde k replikaci DNA, kdy dojde ke zdvojení genetického materiálu buňky. Je to první krok buňky, kdy se rozdělí na dvě „ děti “ s kompletní genetickou výbavou. Následuje fáze G2, která začíná po replikaci DNA. Buňka, která má zdvojený genetický materiál je připravena na dělení. Převážně jde o syntézu proteinů, která je nutná pro nutné rozdělení jedné mateřské buňky na dvě dceřiné buňky. Vlastní dělení se nazývá mitóza, které se označuje jako fáze M (M = mitóza), kdy výsledkem jsou dvě dceřinné buňky, které jsou připravené vstoupit do fáze G1 a znovu se celý proces opakuje.⁽¹²⁾

Když je buňka ve fázi G1 a dochází při ní k replikaci DNA, což je fáze S, tak má možnost vstoupit do fáze G0. Což je klidový stav buňky. Tvoří se tady tzv.

pohotovostní zásoba buněk, protože pokud je potřeba, tak jsou schopny opět vstoupit do buněčného cyklu fáze G1 a pokračovat normálně v dalším fungování. ⁽¹²⁾

Dále se zde nacházejí tzv. kontrolní body (checkpointy), které nám pomáhají posoudit stav buňky v určité fázi a její schopnost pokračovat dále. Pokud kontrolní body naleznou problém, celý buněčný cyklus se zastaví a spustí se opravné mechanismy nebo pokud jde o poškození, které nelze opravit, jsou zde mechanismy, které vedou k buněčné smrti (apoptóze). ⁽¹²⁾

Popsány jsou čtyři kontrolní body buněčného cyklu. Prvním bodem je G1-checkpoint, který se nachází na konci fáze G1, než začne replikace DNA. Zajišťuje dobrý stav buňky, která dále vstupuje do fáze S. Dále méně významný checkpoint pro fázi S, který kontroluje průběh transkripce DNA. Dalším bodem je G2-checkpoint, který se nachází na konci fáze G2. Kontroluje integritu mateřských buněk před jejich dělením. Jde o velmi důležité místo. Mezi poslední kontrolní bod patří M-checkpoint, který se nachází v anafázi mitotického dělení. Jde o oddělování genetického materiálu do budoucích dceřinných buněk. Dále zabezpečuje průběh mitózy a hlavně její zakončení. ⁽¹²⁾

1.4 Radiosenzitivita buňky v buněčném cyklu

Nejvyšší citlivost k ionizujícímu záření mají buňky v pozdní fázi G1 a na konci fáze G2. Pokud je buňka vystavena ionizujícímu záření při vstupu do kontrolního bodu, dojde k buněčnému poškození DNA, buňka se nedá opravit, a proto zahyne apoptotickou smrtí. ⁽¹²⁾

1.5 Nádorové vlastnosti – radiobiologické

Zdravé tkáně mají dané vlastnosti předvídatelné radiobiologické charakteristiky, kdežto u nádorových buněk tomu tak není. Proto je radiobiologie nádorů mnohem více problematictější než radiobiologie zdravých tkání z důvodu velkého chaosu a neorganizovanosti nádorového růstu buněk. Radiosenzitivita nádorové tkáně pochází

z radiosenzitivity tkáně, z které pochází nádor. Z toho vyplývá, že epitelové nádory (karcinomy) jsou na záření citlivější než nádory mezenchymové (sarkomy). Naopak nejcitlivějšími nádory jsou nádory z lymfatických tkání (lymfomy) a zárodečných (terminální tumory). Do určité míry je ovlivňují některé faktory. Mezi ně např. patří: ⁽¹²⁾

- *Velikost nádorové masy:* Čím je větší počet buněk, tím je i větší poškození buněk. Aby bylo dosaženo vyššího efektu, musí se podat i vyšší dávka záření. I když karcinomy jsou všeobecně méně rezistentní než sarkomy. Můžeme říct např. že sarkom o průměru 0,5 cm je radiosenzitivnější než karcinom o průměru 15 cm. ⁽¹²⁾
- *Stupeň diferenciace nádoru (histopatologický grading):* Sarkomy jsou nízce diferencované a mají rychlou proliferaci a proto jsou více senzitivnější k účinkům záření než sarkomy, které jsou dobře diferencované, ale mají nízkou proliferální aktivitu. ⁽¹²⁾
- *Cévní zásobení nádoru (přítomnost nebo absence hypoxie):* Zde je velmi důležitá přítomnost kyslíku pro dosažení dostatečné účinnosti ionizujícího záření. Proto jsou tumory hypoxické méně více radiosenzitivní než normálně oxygenované tumory. ⁽¹²⁾

1.6 Radiační kancerogeneze

- Jedna expozice záření je dostatečná k tomu, aby stoupla incidence nádorů i po řadě let. ⁽⁵⁾
- Radiačně indukovaný tumor nemůže být rozlišen od přirozeně objeveného tumoru. Neexistuje žádný unikátní radiogenní tumor. ⁽⁵⁾
- Všechny nádory jsou po ozáření častější s výjimkou maligního lymfogranulomu, karcinomu čípku děložního a dalších. ⁽⁵⁾

- Radiosenzitivní jsou speciálně prsní žláza, kostní dřeň, štítná žláza. Nízkou radiosenzitivitu mají ledviny, močový měchýř a vaječníky. ⁽⁵⁾
- Leukémie je jedna z nejčastějších radiogenních tumorů. Začíná se objevovat po ozáření za 2 – 4 roky. K vyvrcholení nemoci dochází za 6 – 8 let s poklesem k normálním hodnotám výskytu za 25 let. ⁽⁵⁾
- Solidní nádory mají latentní periodu okolo 10 let. Některé typy nádoru se objevují až ve věku, kdy je zvýšena i incidence stejného typu nádoru. ⁽⁵⁾
- V době expozice je nedůležitějším faktorem věk, který ovlivňuje riziko indukovaných duplicit. Starší pacienti mají obvykle vyšší riziko.

Stále zůstává nejasný vztah mezi dávkou záření a vznikem duplicitního nádoru. Pro vznik maligních tumorů bylo považováno ozařování nízkými dávkami, které způsobují premaligní poškození DNA než vysokými dávkami záření, které způsobují smrt buněk. Bylo prokázáno, že nádory se mohou vyvinout v oblasti rozptýleného záření nebo na okraji ozařovaného pole a i v místech s vysokou dávkou. ⁽²⁾

K určení relativního rizika vzniku radiačně indukované duplicity se dává do poměru pozorovaný počet nových primárních nádorů k počtu očekávaných v populaci, aby se určilo, zda mohou být rozdíly přičteny odchylce či prodělané léčbě. ^(1,4)

1.7 Léčba

1.7.1 Chirurgická léčba

V dnešní Evropě je nejvíce rozšířena hysterektomie karcinomu děložního čípku, která je spojena se jménem E. Wertheima. Zabýval se dlouho touto problematikou. Podařilo se mu snížit úmrtnost z 26% na 12%. Dále je rozšířena radikální hysterektomie, která je spojena se jmény Wertheim-Meigson. Jde o odstranění dělohy, kde se odstraňuje i poševní manžeta. Vypreparovává se ureter a následně se odsouvá,

sesouvá se močový měchýř a rektum. Před úplným odstranění dělohy se musí vypreparovat postranní pánevní mízní uzliny. Mezi ně patří uzliny ilické interní, externí, obturatorní a nesakrální. ⁽⁶⁾

U mladých dívek dáváme přednost chirurgické léčbě. Ženy, které jsou léčeny ve stádiu Ib a IIa bez známky postižení pánevních uzlin, podstupují radikální hysterektomii s následným ozářením. Pokud jsou postižené uzliny, chirurgická léčba není možná, a proto se provádí zevní ozáření a intrakavitární aplikace. ⁽⁶⁾

Nejčastějšími komplikacemi po radikálním chirurgickém výkonu jsou urologické, zvláště vezikovaginální a ureterovaginální píštěle. Operačně se řeší jen stádia I a IIa, ostatní stádia spinocelulárního karcinomu se nechávají pro radioterapii. ⁽⁶⁾

V počátečních fázích se řeší chirurgicky, pokud jsou pokročilé fáze, tak je plně indikována kombinovaná zevní a intrakavitární brachyterapie. Jde o odstranění celého nádoru i za cenu poškození okolních orgánů (radikální výkon). Pokud je rozsah onemocnění tak velký, že nelze operovat, nádor je inoperabilní. ⁽⁶⁾

1.7.2 Radioterapie

U radioterapie závisí na rozsahu nádoru, histopatologickém typu, na věku a celkovém stavu pacienta. Úkolem záření je dosáhnout rozložení dávky, která musí překročit nádorovou hranici u primárního nádoru a mízních cest a uzlin, kde je velká pravděpodobnost nádorového onemocnění. Mezi citlivé orgány patří stěna močového měchýře, rektum, játra, ledviny a kličky střevní. Mohlo by dojít k jejich postižení v důsledku překročení dávky pro kritické orgány. Nejefektivnějšího cíle můžeme dosáhnout kombinací lokálního ozáření (intrakavitární brachyterapie) a zevního ozáření (externí ozáření). (Příloha 7, obr. č. 9,10) U použití kombinace s brachyterapií se využívá dávek 75-90 Gy a aplikuje se na střed pánve s tumorem. Radioterapie by měla být schopna umět zničit malé nádory v lymfatickém systému a dosahuje se toho dávkami 45-52 Gy. Vyšší dávky se podávají u objemnějších nádorů a velkých metastáz. Toleranční dávka u tlustého střeva a rektosigmatu je 60 Gy, u tenkého střeva 45 Gy, u

močového měchýře 60-78 Gy, u jater, ledvin a kyčelního kloubu jsou dávky o 1/3 nebo 1/2 nižší. ^(6,10)

S gamma zářením se pracuje v brachyterapii, jako je ²²⁶Ra, ¹³⁷Cs, ⁶⁰Co nebo ¹⁹²Ir. Zářiče jsou uloženy v komůrkách, které pohlcují nežádoucí záření a brání úniku radonu, který vzniká. Zdroje záření jsou umístěny v různých aplikátorech. Do děložní dutiny se zavádí sondou nebo tandem, do poševních kleneb kolpostatem a do ostatních částí se zavádějí ovoidy a válce. Pokud použijeme kolpostat, musíme ho fixovat, aby se nám poševní klenby rozepnuly. Zbytek pochvy se vytamponuje kvůli oddálení konečníku a močového měchýře od zdroje záření. Zavedením afterloadingu snižujeme nežádoucí účinky ohledně nemocného a zdravotního personálu. ⁽⁶⁾

Zevní ozáření doplňujeme brachyterapií, která nám zaručí homogenní rozložení celkové dávky. V místě nádoru, jeho okolí a v lymfatických uzlinách je důležité nepřekročit toleranční dávku v okolí zdravých tkání, ale zároveň dosáhnout nádorové dávky. Dnes už se ustupuje od kobaltových ozařovačů a nastupují lineární urychlovače. Důležitá je správná volba vhodných ozařovacích polí, vykrývání, pohybové ozařování, použití hyperfrakcionace a radiosenzibilizátorů, využití hypoxie, hypertermie, podávání hyperbarického kyslíku nebo pooperační ozáření. ⁽⁶⁾

Při ozařování regionálních pánevních a pararortálních uzlin je nutné pomocí CT a lymfografie stanovit stupeň postižení uzlin. Na zevní ozáření se aplikuje 40-50 Gy. U kombinovaného ozáření s brachyterapií se od dávky 20 Gy vykrývá střed malé pánve (tzv. slit technika). ^(6,9)

A) Primární radioterapie

Používá se u stádií IIb a výše nebo u IA a IIA, pokud pacientka odmítne chirurgickou léčbu. Nastupuje zevní radioterapie a brachyterapie a techniky, které se používají u zevní radioterapie, HDR, LDR brachyterapii a aplikátory. Dávky v bodě A a B mohou být stejné u různých stupňů onemocnění. U pokročilejších stádií se aplikuje paliativní radioterapie. Brachyterapie se provádí s ohledem na velikosti nádoru, aby referenční izodóza pokryla celý nádorový objem (GTV). ⁽⁷⁾

B) Adjuvantní pooperační radioterapie

Týká se stádia T1b a T2a u žen, které byly odoperovány a mají rizikové faktory. Ozařuje se zevní pánev a doplňuje se brachyterapií. U brachyterapie se zavádějí vaginální ovoidy do pochvy a pomocí afterloadingového přístroje se ozařuje. Většinou se aplikuje jen se zevní radioterapií nikoliv samostatně. U pooperační brachyterapie se používají dávky kolem 15-20Gy (LDR) anebo 2 krát 5Gy (HDR) a počítá se v hloubce 0,5cm tkáně od povrchu ovoidů. ⁽⁷⁾

- Dávka na zevní ozáření pánve dávkou 45-50Gy/při 25-28 frakcích/5-5,5 týdně. U dávky 50Gy se doporučuje podávat i cisplatinu.

- Dávka na zevní ozáření dávkou 45Gy/25frakcí/5 týdnů a aplikace brachyterapie na pochvu. V 0,5cm 15-20Gy (LDR).

Mezi kritické orgány patří rektum, močový měchýř, tenké střevo, mícha a ledviny, pokud ozařujeme paraaortální uzliny. ⁽⁷⁾

C) Paliativní radioterapie

Používá se tehdy, kdy pacientka má vyšší stádia onemocnění a není možno jí vyléčit. Ale můžeme zkvalitnit její život, který jí ještě zbývá. Nesmíme ozařováním zhoršovat stav pacientky. Záleží na rozsahu metastáz a na celkovém stavu. Dávky se podávají dle typu onemocnění. Většinou se jedná o jednorázové dávky 8-10Gy na oblast celé dělohy a nádor. U pacientek, o kterých víme, že bude jejich přežití jen několik měsíců, se plánuje léčba individuálně zvolenou dávkou a frakcionací. ⁽⁷⁾

1.7.3 *Chemoterapie*

Řadí se až na třetí místo v léčebných postupech po chirurgické a radioterapeutické léčbě. V některých případech se neoadjuvantní podání ukázalo jako prospěšné. Adjuvantní podání není dostatečně doložené. ⁽¹⁴⁾

Dříve se používala u nemocných jen s paliativní, pokročilou léčbou a u recidiv. U chemoterapie se používají léky cytostatika, která blokují množení nádorových buněk. Nejčastěji se používala chemoterapie cisplatinou a 5-fluorouracilem. Pokud má být

léčba efektivní, musela by se dlouhodobě podávat arteriální infúze. K dosažení lepších výsledků je dobré podvázat silnější odtokové cévy před aplikací. Používají se ke zničení zbylých nádorových buněk po operaci, před operací anebo jako samostatná léčba. Má ale také vedlejší účinky, a to poruchu krvetvorby, padání vlasů a poškození ledvin. Po skončení léčby tyto vedlejší účinky mizí. Je omezeně účinná u rakoviny děložního čípku. ^(8,13,14)

A) Konkomitantní chemoradioterapie

Provádí se u pacientek, které jsou ve stádiu T1b2 a vyšší a mají velkou rizikovou recidivu a metastázu. Asi u 2/3 pacientek ve stádiu I. a II. bývají postiženy paraaortální uzliny. Doba ozařování je velmi dlouhá a přesahuje 52 dní, ale celková dávka musí být nízká. Z důvodu dlouhého trvání léčby se objevuje akutní hematologická a gastrointestinální toxicita. ⁽⁷⁾

Nejvíce se podává cisplatiny v 30-40mg/m² 1 krát týdně po dobu ozařování zevní radioterapií. U cisplatiny by neměla jednorázová dávka přesáhnout 70mg. Pacientka by měla být dostatečně hydratována, stejně jako u jiných kombinovaných cytostatik. Používají se stejné dávky jako u primární samostatné radioterapie. ⁽⁷⁾

B) Předoperační (neoadjuvantní) chemoradioterapie

Lze provádět u stadia IB2 nebo IIA před zahájením chirurgické léčby. Cílem je zmenšení nádoru, aby pacientka mohla být operována. A zničit případné mikrometastázy, které jsou běžnými metodami nedetekovatelné. Podávala se kombinovaná chemoterapie s cisplatinou a ifosfamidem. Bohužel v kombinaci s radioterapií se to zavrhló z důvodu většího zhoršení než u samotné radioterapie. ⁽⁷⁾

C) Paliativní chemoradioterapie

Používá se u pacientek, které mají recidivující nebo metastatické onemocnění. Nejčastějšími cytostatiky jsou cisplatina, ifosfamid, 5-fluorouracil, carboplatina, paclitaxel, neomycin, mitomycin C. Dlouhodobý paliativní účinek to má tehdy, když se recidiva nebo metastázy objeví mimo ozařovaný objem. ⁽⁷⁾

D) Pooperační (adjuvantní) chemoterapie

Používá se ke zničení zbytkových uniklých nádorových buněk, které v případě, že by se neodebraly, mohly by se stát buňkami mikrometastáz. ⁽⁷⁾

1.7.4 Imunoterapie

Cílem je obnovit porušenou funkci protinádorové imunity a zapojit ji do léčby nádorového onemocnění. Velký význam tu má cytotoxický účinek na nádorovou buňku v rámci imunity zprostředkované buňky. To je uskutečněno pomocí imunokompetentních buněk, u kterých je jejich aktivita závislá na typu interleukinů a cytokinů. Odpověď imunitní zprostředkují T-lymfocyty, aktivované makrofágy, NK buňky (natural killer) a lymfoidní buňky (buňky K). U imunitní reakce humorálního typu mají význam B-lymfocyty, kdy po stimulaci s antigenem vyzrávají v plazmatickou buňku a začnou produkovat protilátky. ⁽¹⁶⁾

1.8 Klasifikace TNM

Tzv. klasifikace TNM byla všeobecně přijata a je závaznou i pro ČR. Vznikla na základě dohod mezinárodních a národních onkologických společností, kdy byla vypracována jednotná klasifikace. Je zde dán přesný popis rozsahu onemocnění u většiny nádorů. Také se zde objevuje Mezinárodní histologická klasifikace nemocí pro onkologii, kde je kódový systém pro nádory podle topografie, morfologie a biologického chování nádorů. ⁽¹⁶⁾

Třídění TNM: ⁽¹⁶⁾

T – (tumor) - rozsah primárního nádoru

T1a – do 0,5 cm

T1b – do 1 cm

T1c – do 1-2 cm

T2 – do 2-5 cm

T3 – víc jak 5 cm

N – (noduli) - nepřítomnost či přítomnost a rozsah metastáz v regionálních mýzních uzlinách

M – (metastases) – nepřítomnost či přítomnost vzdálených uzlin

Onemocnění se dělí do 4 stádií:

- I. Stadium: omezeno pouze na děložní čípek
- II. Stadium: přechod do okolní tkáně
- III. Stadium: pokročilé šíření do okolní tkáně, ale neproniká do okolních orgánů
- IV. Stadium: proniká do okolních orgánů a jsou zde prokázány metastázy ⁽¹⁷⁾

Tabulka č. 1 - Pokročilost stádií u karcinomu děložního čípku ⁽¹³⁾

Stadium FIGO	Rozsah onemocnění	TNM
0	Karcinom in situ.	T _{is}
I	Karcinom ohraničený na dělohu.	T ₁ N ₀ M ₀
IA	Karcinom diagnostikovaný mikroskopicky.	T _{1a} N ₀ M ₀
IB	Rozsáhlý mikroskopický nález (hloubka ≥ 5mm, horizontální šíření ≤ 7mm).	T _{1b} N ₀ M ₀
II	Karcinom se šíří mimo dělohu, ale ne do dolní třetiny pochvy.	T ₂ N ₀ M ₀
IIA		T _{2a} N ₀ M ₀
IIB	Nejsou postižena parametria. Postižení parametrií.	T _{2b} N ₀ M ₀
III	Nádor se šíří do dolní třetiny pochvy a ke stěně pánevní.	T ₃ N ₀ M ₀
IIIA		T _{3a} N ₀ M ₀
IIIB	Šíří se do dolní třetiny pochvy. Nádor se šíří ke stěně pánevní a působí hydronefrózu.	T _{3b} N ₀ M ₀

IV	Nádor prorůstá do okolních orgánů (močový měchýř).	T4 každé N, M0
IVA		T4a každé N, M0
IVB	Bez vzdálených metastáz. Vzdálené metastázy přítomny.	Každé T, každé N, M

1.9 Technika ozařovacích postupů

Nejprve musíme lokalizovat cílový objem na simulátoru, poté provést plánovací CT vyšetření a naplánovat léčbu, následuje verifikace ozařovacího plánu. Samotné ozařování se provádí každý den a je vhodné i ve stejnou dobu. Většinou pacientka leží na zádech s rukama na prsou nebo je má za hlavou. Může mít i pokrčená kolena, ale hlavně nesmí být vymočena. Močový měchýř musí zůstat naplněn. Je v takové poloze, která by měla být pokaždé stejná a pacientce pohodlná. Stínící bloky jsou individuálně tvarovány podle ozařovacího pole. Každá pacientka má rozdílné ozařovací pole. ⁽⁷⁾
(Příloha 6, obr. č. 8)

1.9.1 Technika ozařování

Na ozařování pánve se nejčastěji používá technika BOX kombinací čtyř polí nebo ze dvou protilehlých polí. Ozařuje se denně, pět dní v týdnu. U primární radioterapie je dávka 1,8-2 Gy, u pooperační radioterapie je dávka 1,8 Gy. U kombinované léčby se zahajuje zevní radioterapie a brachyterapie se provádí, ale jen v té době, kdy je pokrytí celého GTV (cílového objemu). Doba léčby by neměla přesáhnout sedm týdnů. ⁽⁷⁾

1.9.2 Lokalizace tumoru

Ozařovací objemy

Jsou podle velikosti nádoru (T) a stavu uzlin (N). Plánování klinických objemů a tomu odpovídající cílové objemy pro zevní radioterapii: ⁽⁷⁾

Pánev

Klinický cílový objem (CTV) zahrnuje objem nádoru a šíření do parametrií eventuelně až do pochvy. Můžeme použít CT vyšetření nebo magnetickou rezonanci. Do objemu jsou zahrnuty uzliny vnitřní, zevní, společné ilické, obturatorní uzliny i uzliny inguinální, pokud je postižena distální polovina pochvy. Pokud se zde objeví vaginální metastáza, je zahrnuta do objemu i celá pochva. ⁽⁷⁾

Plánování cílového objemu (PTV) je vymezeno:

- Kaudálně – sedací hrboly, pod foramina obturatoria
- Kraniálně – mezi obratli L4-L5
- Ventrálně – střed symfýzy
- Dorzálně – včetně obratle S2
- Laterálně – 1,5-2cm tangenciálně vně skeletu pánve v diameter transversa. ⁽⁷⁾

Rozšířený pánevní objem

Udává se u postižení ilických uzlin zevních. Vymezení objemu zahrnuje pánev a společné ilické uzliny. Okraj PTV dosahuje k obratlům L3-L4. ⁽⁷⁾

Pánevní a paraaortální uzliny

U postižení společných ilických a paraaortálních uzlin. PTV dosahuje k obratli Th12-L1. Individuálně jsou tvarovaná ozařovaná pole podle lymfatických uzlin. ⁽⁷⁾

Parametria a pánevní uzliny tzv. Split

Ozařuje se ze dvou protilehlých polí se stínícími bloky, které stíní v šíři 4cm v izocentru a sleduje se rozbíhavost svazku. Vyrábějí se individuální stínící bloky podle tvaru a velikosti izodózy uterovaginální aplikace. Tou samou technikou můžeme ozařovat i parametrium. ⁽⁷⁾

Děloha

Dělohou je tvořen objem a zahrnuje děložní hrdlo, děložní tělo, horní část vaginy, parametria. ⁽⁷⁾

1.9.3 Ozařovače

Dříve se používaly kobaltové ozařovače, dnes už se od nich ustupuje a jsou nahrazovány lineárními urychlovači. Využívá se energie 18MeV.

1.10 Brachyterapie

Přímo do oblasti nádoru se zavádí radioaktivní látka, kde se koncentruje vysoká dávka záření. Nejčastěji se zavádí radioaktivní prvek ²²⁶Radia. Intenzita záření klesá se čtvercem vzdálenosti od zdroje. Dochází k úzkému setkání zdroje záření s ozařovaným objemem. Zde je využití afterloadingu, kdy je zdroj zaveden do dutých aplikátorů a kontroluje se jeho poloha a umístění. ⁽¹⁰⁾ (Příloha 3, obr. č. 5; Příloha 4, obr. č. 6; Příloha 5, obr. č. 7)

a) Výhody:

- krátká doba ozařování
- mohou se aplikovat vysoké dávky záření
- dochází v okolí ozařovaného objemu k rychlému spádu dávky

b) Nevýhody:

- zde je zapotřebí chirurgického výkonu z důvodu zavádění aplikátoru

1.10.1 Druhy aplikací

Uterovaginální aplikace

Používá se u karcinomu děložního čípku. Aplikátor se skládá z uterinní sondy a vaginálních ovoidů. Délka uterinní sondy je dána délkou děložní dutiny. Uterinní sondy jsou různého zakřivení dle sklonu děložní dutiny. Nejčastější průměr ovoidů se pohybuje od 2 do 3,5cm. Správná tamponáda nám odtlačuje močový měchýř a rektum a zároveň fixuje celý aplikátor. Cílem je maximálně ozářit dělohu, čípek, paracervikální tkáň a vaginální klenbu, ale i minimální ozáření močového měchýře a rekta. Brachyterapie byla poprvé použita s radiovými zdroji v roce 1913 v Halle. Byly vytvořeny 3 základní metody brachyterapie - Pařížská metoda; Stockholmská metoda; Manchesterovská technika.⁽¹⁰⁾

Z Manchesterovské techniky bylo největším přínosem definice tzv. bodu A. Je to bod nacházející se 2cm nad poševními klenbami a 2cm laterálně od uterinní sondy. Další byl bod B, který nám vyjadřuje dávku na laterální parametria a nachází se 2cm nad úrovní kleneb poševních a 5cm laterálně od uterinní sondy. Ovoidy by měly být tak velké, jak to klenby poševní dovolují a uterinní tandem tak dlouhý, jak je to jen možné. U úzké klenby se používají miniovoidy nebo půlovoidy. Jestliže je i vaginální klenba úzká i pro půlovoidy, tak se dá použít uterinní tandem, kde zdroje přesahují ze zevního ústí cervikálního kanálu do vaginy. Dávka se na močový měchýř a rektum zvyšuje.⁽¹⁰⁾

Dále se může použít prstencový aplikátor (ring aplikátor) a kombinace uterinní sondy a vaginálního válce, který je na konci k čípku rozšířený, aby umožnil různá zakřivení uterinní sondy.⁽¹⁰⁾

Vaginální válec

Používá se pro ozáření u 2/3 vaginy u karcinomu endometria a pro radikální hysterektomii. Nebo se může používat v kombinaci s intersticiální aplikací a teleterapií.⁽¹⁰⁾

1.10.2 Používané zdroje

Nejčastější zdroje používané v brachyterapii jsou $^{226}\text{Radium}$, $^{137}\text{Cesium}$, $^{192}\text{Iridium}$.⁽¹⁰⁾

$^{226}\text{Radium}$

Používáno mnoho desetiletí. Má dlouhý poločas rozpadu. Radon se dále rozpadá na radon a ten je zářičem alfa a jeho rozpad alfa je provázen slabým zářením gamma.⁽¹⁰⁾

$^{137}\text{Cesium}$

Má poločas rozpadu 30 let, energie záření je 0,66 Mev. V podobě tub se vyrábí pro gynekologické aplikace.⁽¹⁰⁾

$^{192}\text{Iridium}$

Iridiové zdroje se vyrábějí v podobě drátků ze slitiny, iridia a platiny, to je opatřeno pláštěm z čisté platiny, který absorbuje beta záření. Dále jsou dostupné ve formě zrn uzavřených v plášti z oceli.⁽¹⁰⁾

Brachyterapie podle dávkového příkonu:

- s nízkým dávkovým příkonem 0,2-2Gy/h (Low dose rate – LDR)
- se středním dávkovým příkonem 2-12Gy/h (Medium dose rate – MDR)
- s vysokým dávkovým příkonem 12Gy/h a více (High dose rate – HDR).

Má vyšší efekt na tumor, ale ještě vyšší na pozdně reagující tkáň. Je nutné ji frakcionovat. V léčbě gynekologických malignit se nejčastěji používá HDR frakce o velikosti 4-7Gy 1x nebo 2x týdně.

- s pulsním dávkovým příkonem (puls dose rate)⁽¹⁰⁾

LDR brachyterapie (low dose rate)

U intersticiální brachyterapie s radiovými zdroji se používala pro korekci fyzikální dávky, která byla závislá na dávkovém příkonu TDF tabulek pro brachyterapii (Orton 1974). Za standardní ozáření se považovalo záření dávkou 60Gy po dobu 7 dní. To odpovídalo TDF 100. Dále nám dovolovaly zvýšení celkové dávky a zkrácení ozařovacího času pro vyšší dávkový příkon. Pro vyšší dávkový příkon je nutno zvýšit celkovou dávku a dojde k ozáření delším časem. V dnešní době se nejčastěji používá lineárně kvadratický model (LQ), který nám vyjadřuje biologickou dávku a přepočet dávkového příkonu. ⁽¹⁰⁾

HDR brachyterapie (high dose rate)

Nejčastěji jí využíváme v gynekologii u intraluminární aplikace a intersticiální aplikace, kdy se frakcionuje 2krát denně. Dosahuje vyšších efektů na nádor, ale má zároveň hodně pozdních reakcí. Používá se dávka víc jak 12 Gy/h. Důležité proto je HDR frakcionovat. Tím je kratší ozařovací čas, za den se může ozářit více pacientů i ambulantních. Pokud aplikujeme při vysokém příkonu, trvá ozáření několik hodin, naopak při nízkém příkonu trvá záření několik minut. U gynekologických nádorů se používají nejčastěji HDR frakce 4 - 7Gy 1krát nebo 2krát týdně. ⁽¹⁰⁾

PDR brachyterapie (puls dose rate)

Skládá se z jednotlivých pulsů záření, které trvají několik minut a opakují se v intervalech 1 hodina. Cílem je se co nejvíce přiblížit LDR radiobiologii. U konvenční LDR brachyterapie lze použít jeden zdroj a přístroj, který dále postupuje jako u HDR do daných pozic a svůj dávkový příkon umí přizpůsobit k dosažení optimálního efektu na tumor a maximálně šetřit zdravé tkáně. ⁽¹⁰⁾

1.11 Poučení pacienta před ozářením

Důležité je připravit pacienta hlavně po psychické stránce. Dále dobrá informovanost a poučení o tom, co se mu bude provádět, především čeho by se měl

během ozařování vyvarovat, a co naopak by měl více provádět např. větší přísun tekutin, více spánku a odpočinku atd. Po poučení se musí pacient podepsat do ozařovacího protokolu, což znamená, že s tím souhlasí a byl seznámen i s určitými riziky. ⁽¹¹⁾

1.12 Nežádoucí účinky ozáření při karcinomu čípku děložního

1.12.1 Celkové vedlejší účinky

V průběhu ozáření dochází k subjektivním obtížím i objektivním změnám, které se nazývají poiradiační syndrom (ne akutní nemoc z ozáření). Nejčastější příznaky poiradiačního syndromu jsou celková únava, ospalost s nemožností spánku, ztráta zájmů, bolesti hlavy, nechutenství, nauzea a zvracení. ⁽¹⁶⁾

Objektivně jsou přítomny změny v krevním obraze, někdy jsou patologické jaterní testy a další laboratorní hodnoty. U dospělých je nejvíce aktivní kostní dřeň obzvláště v pánevním pletenci, obratlech a lebce. ⁽¹⁶⁾

Závažností poiradiačního syndromu závisí na velikosti dávky, ozařovaném objemu, frakcionaci a celkové kondici nemocného (věk, další nemoci). Nejhůře snáší ozáření břicho. ⁽¹⁶⁾

- Erytrocyty – poměrně radiorezistentní. Jejich předchůdci erytroblasty a retikulocyty jsou na záření citlivé. Pokud klesnou erytrocyty, tak se snižuje i saturace tkání kyslíkem a tím se snižuje i citlivost na záření. ⁽¹⁶⁾
- Trombocyty – celkem rezistentní na ozáření. ⁽¹⁶⁾
- Granulocyty – citlivé k ozáření. Při poklesu se snižuje bakteriální ochrana organismu. Regenerují celkem rychle. ⁽¹⁶⁾

- Lymfocyty – nejcitlivější k ozáření, hlavně v lymfatických uzlinách. Pokud je jich nedostatek způsobují snížení imunity. ⁽¹⁶⁾

1.12.2 Vedlejší účinky záření – akutní

Kůže

Dělí se na tři stupně kožních změn. 1. stupeň je erytém, u 2. stupně je radiodermatitis bullosa, po které se objevují i jizvy a poslední 3. stupně je radiodermatitis necrotica, ke které by nemělo docházet. Na vzniku kožních změn se podílí nejen ozařování, ale také typ kůže, lokalizace a používání některých léků. ⁽¹⁶⁾

Tenké a tlusté střevo, konečník

Citlivost k ozáření klesá od tenkého střeva směrem ke konečníku. Díky působení na hladké svalstvo střev se výrazně zrychlují peristaltika. Střevní flóra se mění a dochází tak k poruše vstřebávání živin. Objevuje se poiradiační enterocolitis, která se projevuje nauzeou, nadýmáním, křečemi, hlenovitými až krvavými průjmy. ⁽¹⁶⁾

Močový měchýř

Je celkem rezistentní k ozáření. Objevuje se poiradiační cystitida, která se projevuje častým močením s pálením a křečemi. Někdy může docházet i k retenci moče, kdy je nutné zavést cévku. ⁽¹⁶⁾

Ženské pohlavní orgány

K dočasné sterilitě dochází po celkové dávce 1,7 Gy aplikované frakcionovaně. Trvalá sterilita nastává po aplikované dávce 6 – 13 Gy, kdy je ovlivněna i hormonální činnost. ⁽¹⁶⁾

1.12.3 Vedlejší účinky záření – pozdní

Pozdní změny po latenci 6 měsíců až několik let. Vznikají pomalu a mohou být zaměněny s recidivou zhoubného nádoru. Pozdním reakcím je dobré předcházet, protože se velmi špatně léčí. Příčinou pozdních poškození je porušení drobných cévek a pojivové tkáně. ⁽¹⁶⁾

Pokud se ozařují zhoubné nádory, dochází současně i k ozáření části zdravých tkání. Abychom snížili riziko trvalých komplikací je nutné znát toleranční dávky po jednotlivé orgány a tkáně = nejvyšší dávky záření, které ještě nezpůsobí nevratné změny na orgánech nebo tkáních. ⁽¹⁶⁾

Tabulky dle RUBINA stanovují minimální toleranční dávku (TD 5/5) tj. dávka záření, která při ozařování nezpůsobí více jak 5% těžkých komplikací v průběhu 5 let po ozařování. ⁽¹⁶⁾

Maximální toleranční dávka (TD 50/5) tj. dávka záření která při ozařování vede u 50% nemocných k těžkým poškozením v průběhu 5 let po ozáření. ⁽¹⁶⁾

Orgány a tkáně se dělí do tří skupin v závislosti na toleranci k záření. U 1. třídy může radiační poškození vést k úmrtí jedince, u 2. třídy výjimečně nastává smrt a u 3. třídy dochází k poškození orgánů, které ale k smrti nevedou. ⁽¹⁶⁾

Tabulka č. 2 - Orgány I. Třídy ⁽¹⁶⁾

Orgán	Poškození zářením	TD 5/5 (Gy)	TD 50/5 (Gy)	Ozářený objem
Kostní dřev	Aplazie	2,5	4,5	Celá
	Pancytopenie	30	40	Část
Játra	Hepatitis	15	20	Celá
		25	40	Pruh
Žaludek	Vřed, perforace	45	55	100 cm ²
Střevo	Vřed, perforace	45	55	400 cm ²
		50	65	100 cm ²
Mozek	Infarkt, nekróza	60	70	celý
		70	80	25%
Mícha	Infarkt, nekróza	45	55	10 cm
Srdce	Perikarditida	45	55	60%
Plíce	Pneumonitida	30	35	100 cm ²
		15	25	Celé
Ledvina	Nefroskleróza	15	20	Celá
		20	25	Pruh
Plod		2	4	celý

Tabulka č. 3 - Orgány II. Třídy ⁽¹⁶⁾

Orgán	Poškození zářením	TD 5/5 (Gy)	TD 50/5 (Gy)	Ozářený objem
Dutina ústní	Vřed, mukositida	60	75	50 cm ²
Kůže	Dermatitis	55	70	100 cm ²
Jícen	Ezofagitida, vřed	60	75	75 cm ²
Rektum	Vřed, striktura	60	80	100 cm ²
Slinné žlázy	Suchost úst	50	70	50 cm ²
Močový měchýř	Svráštění	60	80	Celý
Močovody	Striktura	75	100	5 – 10 cm
Varlata	Sterilizace	-	2	Celá
Vaječníky	Sterilizace	2 – 3	6 – 12	Celé
Chrupavka dítě	Zástava růstu	10	30	Celá
Chrupavka dosp.	Nekróza	60	100	Celá
Kost-dítě	Zástava růstu	10	30	10 cm ²
Kost vyzrálá	Fraktura, skleróza	60	100	10 cm ²
Oko – retina		55	70	Celá
Oko – rohovka		50	70	Celá
Oko - čočka		50	70	Celá
Štítná žláza	Hypofunkce	45	150	Celá
Nadledviny	Hypofunkce	Nad 60	-	Celá
Hypofýza	Hypofunkce	45	200	Celá
Periferní nervy	Neuritidy	60	100	10 cm ²
Střední ucho	Otitis media	50	70	Celé
Vnitřní ucho	Menierova choroba	60	70	-

Tabulka č. 4 - Orgány III. Třídy ⁽¹⁶⁾

Orgán	Poškození zářením	TD 5/5 (Gy)	TD 50/5 (Gy)	Ozářený objem
Sval dítě	Atrofie	20 – 30	40-50	Celý
Sval dosp.	Fibróza	60	80	Celý
Lymfatická uzlina	Skleróza	50	Nad 70	Celá
Velké cévy	Skleróza	Nad 80	Nad 100	10 cm ²
Děloha	Nekróza	Nad 100	Nad 200	Celá
Pochva	Vřed, pištěl	90	Nad 100	Celá
Prs dítě	Žádný vývoj	10	15	Celý
Prs dosp.	Nekróza, atrofie	Nad 50	Nad 100	Celý

Kůže

Po akutních reakcích 2. a 3. stupně vzniká indurace, dále vzniká atrofie s omezením tvorby mazu a potu, nepravidelné rozložení pigmentu (nejčastěji depigmentace) a teleangiektazie, to je rozšíření drobných kožních kapilár, které nemají endotel. ⁽¹⁶⁾

Tenké a tlusté střevo, konečník

Změny vznikají hlavně v podslizničním vazivu a stěně střeva, kde dochází k poruše vstřebávání živin. Objevuje se zánět s krvácením a tvorbou píštělí nebo perforací střeva. Po ozáření malé pánve se nejčastěji objevují píštěle rectovaginální. Ze střevních kliček se mohou vytvářet konvoluty, hlavně tam, kde před ozářením byla provedena operace. V případě rectovaginální píštěle nebo stenóze na sigmatu je nutné založit střevní vývod, pokud je to možné v neozářené části střeva. ⁽¹⁶⁾

Močový měchýř

Zde dochází k fibrózní změně močového měchýře a ke svrašťelému měchýři s maximální kapacitou do 50 ml. Většinou si nemocní stěžují na krvácení, dysurii, křeče a stálé nucení na močení. ⁽¹⁶⁾

1.12.4 Velmi pozdní účinky záření

Genetické změny

Pokud je možnost, tak je důležité chránit reprodukční orgány. Před založením rodiny je doporučováno provést genetické vyšetření. ⁽¹⁶⁾

Indukce sekundární malignity

Většina duplicitních nádorů je obtížně léčitelná. Nejčastějšími nádory, které se objevují jsou kůže, státnice, ledviny, prs, sarkomy a leukémie. ⁽¹⁶⁾

Při léčbě kombinované s cytostatiky stoupá riziko sekundárních malignit. Pro zařazení do skupiny radiačně indukovaných malignit musí být splněna následující kritéria:

- doba latence několik let;
- rozdílná histologie nádorů. ⁽¹⁶⁾

2. Cíl práce a hypotéza

2.1 Cíl práce

Zjistit počet a typ duplicitních nádorů u žen s nádory děložního čípku, které byly ozářeny. Zjistit relativní riziko vzniku duplicity u nádorů děložního čípku. Zhodnotit výskyt a typ duplicitních nádorů dle způsobu ozáření a porovnat jednotlivá relativní rizika. Zhodnotit výskyt a typ duplicitních nádorů v dříve ozářené oblasti.

2.2 Hypotéza

Radioterapie pro karcinom čípku děložního může zvýšit relativní riziko vzniku duplicitních nádorů, zejména v ozářené oblasti.

3. Metodika práce

Podkladem mé práce je sběr dat z archivu onkologického oddělení Nemocnice České Budějovice a.s. Budu analyzovat skupinu pacientek s nádory děložního čípku, které zde byly ozařovány v letech 1978–1998. Budu hodnotit počet duplicitních nádorů, jejich lokalizaci a dobu vzniku. Na základě toho budu počítat relativní riziko vzniku duplicity jako poměr pozorovaného výskytu k očekávanému dle dat z Národního onkologického registru.

4. Výsledky

Celkem bylo hodnoceno 222 pacientek. 125 pacientek bylo ozářeno Cobalt +/- UVAG, 66 pacientek bylo ozářeno X-zářením +/- UVAG, 29 pacientek bylo léčeno jen UVAG, 1 pacientka byla léčena pouze imunochemoterapií a 1 pacientka nebyla léčena vůbec.

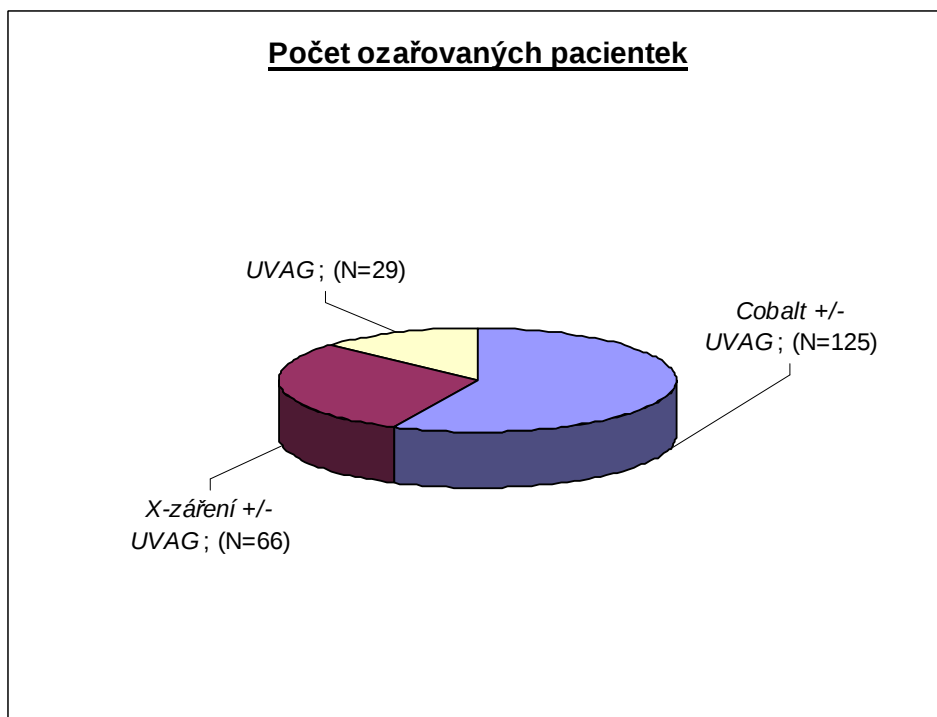
U pacientek léčených pouze UVAG je mnohem častější výskyt sekundárního nádoru oproti ostatním typům záření ($p \leq 0,001$).

Tabulka č. 1 - Počet sekundárních karcinomů u karcinomu děložního čípku

	Sekundární nádor	Bez sekundárního nádoru
Cobalt +/- UVAG (N=125)	18 (14,4 %)	107 (85,6 %)
X-zářením +/- UVAG (N=66)	7 (10,6 %)	59 (89,4 %)
UVAG (N=29)	13 (44,8 %)	16 (55,2 %)

M-L chí-square test: p-hodnota $\leq 0,001$

Graf č. 1 – Počet ozařovaných pacientek



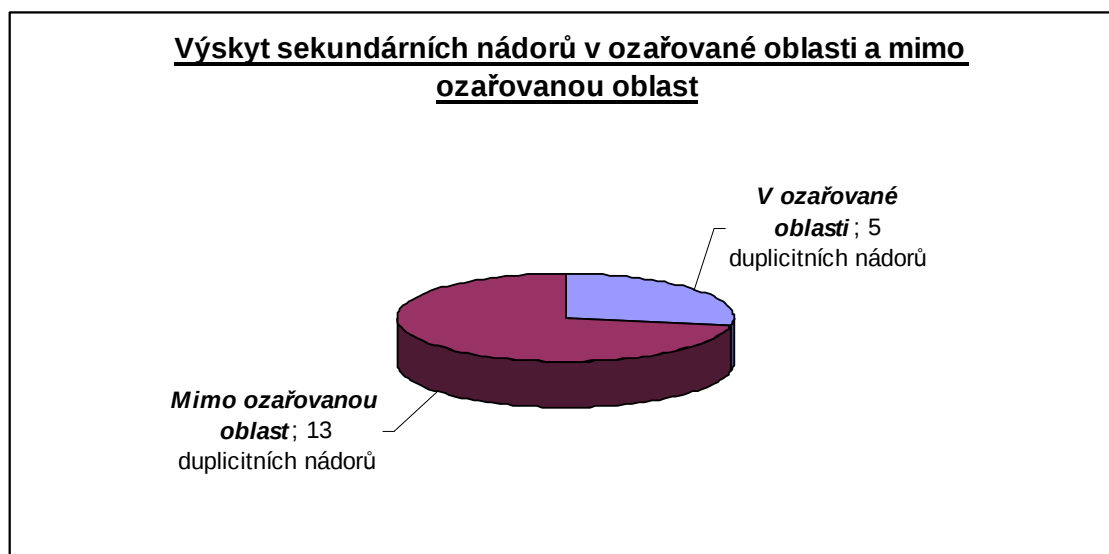
Skupina č. 1 – Ozáření Cobalt +/- UVAG

V první skupině bylo ozářeno celkem (N=125) pacientek. Diagnostikováno 18 sekundárních karcinomů, 13 karcinomů mimo ozařovanou oblast a 5 v ozařované oblasti.

Tabulka č. 2 - Počet sekundárních karcinomů u záření Cobalt +/- UVAG

<u>Výskyt sekundárních nádorů</u>		
	<i>V ozařované oblasti (N=5)</i>	<i>Mimo ozařovanou oblast (N=13)</i>
Cobalt +/- UVAG (N=16)	4 (25,0 %)	12 (75,0 %)
Cobalt (N=2)	1 (50,0 %)	1 (50,0 %)

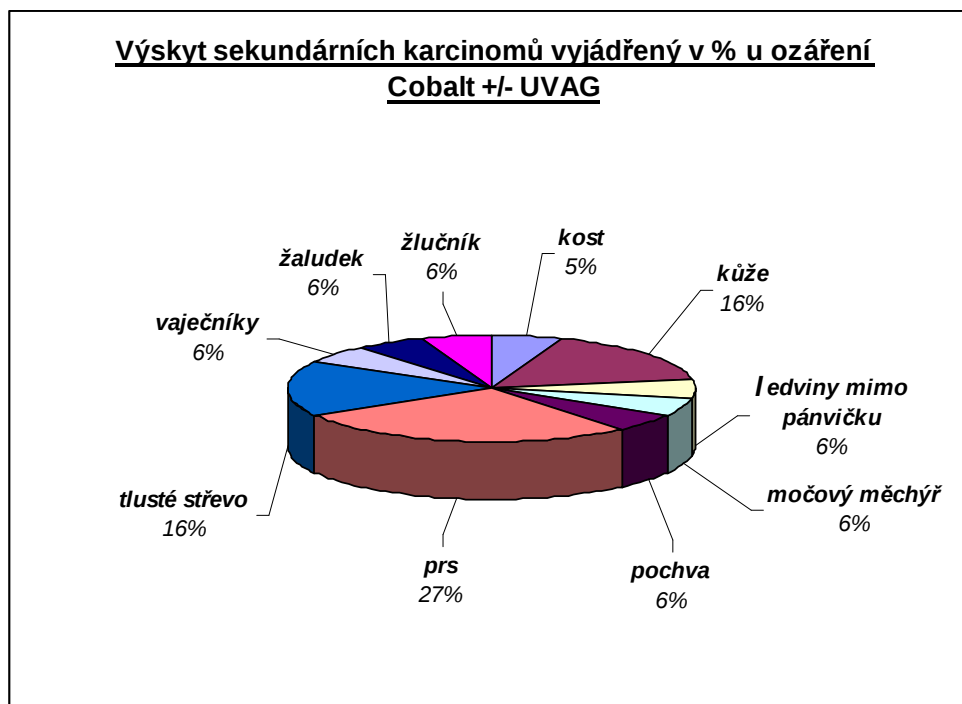
Graf č. 2 – Výskyt sekundárních karcinomů v ozařované oblasti a mimo ozařovanou oblast



Tabulka č. 3 – Sekundární karcinomy udané v %

Sekundární karcinom	Počet sekundárních karcinomů	Vyjádření výskytu v procentech %
<i>Kost</i>	1	5 %
<i>Kůže</i>	3	16 %
<i>Ledviny mimo pánvičku</i>	1	6 %
<i>Močový měchýř</i>	1	6 %
<i>Pochva</i>	1	6 %
<i>Prs</i>	5	27 %
<i>Tlusté střevo</i>	3	16 %
<i>Vaječníky</i>	1	6 %
<i>Žaludek</i>	1	6 %
<i>Žlučník</i>	1	6 %

Graf č. 3 – Výskyt sekundárních karcinomů vyjádřený v % u ozáření Cobalt +/- UVAG



Tabulka č. 4 - Výskyt sekundárních nádorů

	Incidence	Pozorovaný výskyt	RR (95% IS)
<i>Kost</i>	0,700	1/125	1152,8 (54,6 – 24343,1)
<i>Kůže</i>	38,380	3/125	64,0 (20,0 – 204,7)
<i>Ledviny mimo pánvičku</i>	6,646	1/125	1531,2 (54,7 – 42883,5)
<i>Močový měchýř</i>	3,200	1/125	252,0 (26,9 – 2363,9)
<i>Pochva</i>	0,588	1/125	1372,4 (55,0 – 34242)
<i>Prs</i>	45,812	5/125	90,9 (36,7 – 225,0)
<i>Tlusté střevo</i>	14,667	3/125	167,6 (49,0 – 573,2)
<i>Vaječníky</i>	12,897	1/125	62,5 (8,2 – 474,6)
<i>Žaludek</i>	9,827	1/125	82,1 (10,6 – 637,3)
<i>Žlučník</i>	4,870	1/125	165,6 (19,4 – 1414,0)

Incidence – počet nových výskytů na 100 000 obyvatel, určeno jako průměr incidencí z let 1978 – 1998 pro ženy

RR (95 % IS) – relativní riziko s 95 % intervalem spolehlivosti

Skupina č. 2 – ozáření X-zářením +/- UVAG

V druhé skupině bylo ozářeno (N=66) pacientek. Diagnostikováno 7 sekundárních karcinomů, 6 karcinomů mimo ozařovanou oblast a 1 v ozařované oblasti.

Tabulka č. 4 – Počet sekundárních karcinomů u ozáření X-zářením +/- UVAG

<u>Výskyt sekundárních nádorů</u>		
	<i>V ozařované oblasti (N=1)</i>	<i>Mimo ozařovanou oblast (N=6)</i>
X-zářením +/- UVAG (N=4)	1 (25,0 %)	3 (75,0 %)
X-zářením (N=3)	0 (0,0 %)	3 (100,0 %)

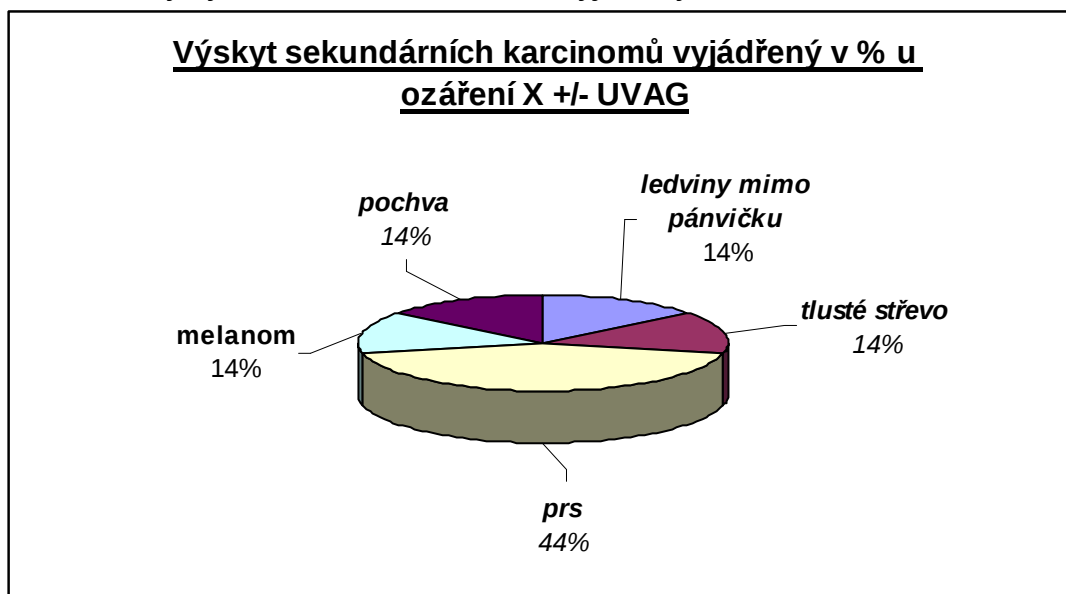
Graf č. 4 – Výskyt sekundárních nádorů v ozařované oblasti a mimo ozařovanou oblast



Tabulka č. 5 - Sekundární karcinomy udané v %

Sekundární karcinom	Počet sekundárních karcinomů	Výskyt vyjádřený v procentech %
<i>Ledviny mimo pánvičku</i>	<i>1</i>	<i>14 %</i>
<i>Tlusté střevo</i>	<i>1</i>	<i>14 %</i>
<i>Prs</i>	<i>3</i>	<i>44 %</i>
<i>Melanom</i>	<i>1</i>	<i>14 %</i>
<i>Pochva</i>	<i>1</i>	<i>14 %</i>

Graf č. 5 – Výskyt sekundárních karcinomů vyjádřený v % u ozáření X +/- UVAG



Tabulka č. 6 - Výskyt sekundárních nádorů

	Incidence	Pozorovaný výskyt	RR (95% IS)
Ledviny mimo pánevičku	6,646	1/66	231,5 (28,7 – 1868,4)
Tlusté střevo	14,667	1/66	104,9 (14,0 – 783,7)
Prs	45,812	3/66	103,9 (33,1 – 325,8)
Melanom	6,328	1/66	243,1 (29,9 – 1976,0)
Pochva	0,588	1/66	2618,1 (105,4 – 65044,6)

Incidence – počet nových výskytů na 100 000 obyvatel, určeno jako průměr incidencí z let 1978 – 1998 pro ženy.

RR (95% IS) – relativní riziko s 95 % intervalem spolehlivosti.

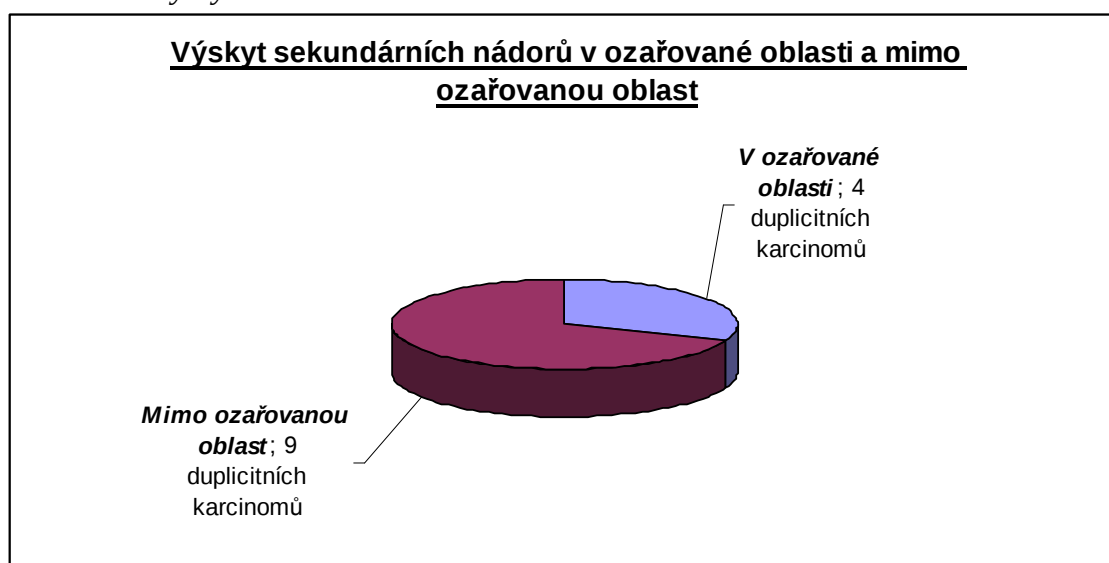
Skupina č. 3 – ozáření UVAG

Ve třetí skupině bylo ozářeno (N=29) pacientek. Diagnostikováno 13 sekundárních karcinomů, 9 karcinomů mimo ozařovanou oblast a 4 v ozařované oblasti.

Tabulka č. 6 – Počet sekundárních karcinomů u ozáření UVAG

<u>Výskyt sekundárních karcinomů</u>		
	V ozařované oblasti	Mimo ozařovanou oblast
UVAG	4 (25,0 %)	9 (75,0 %)

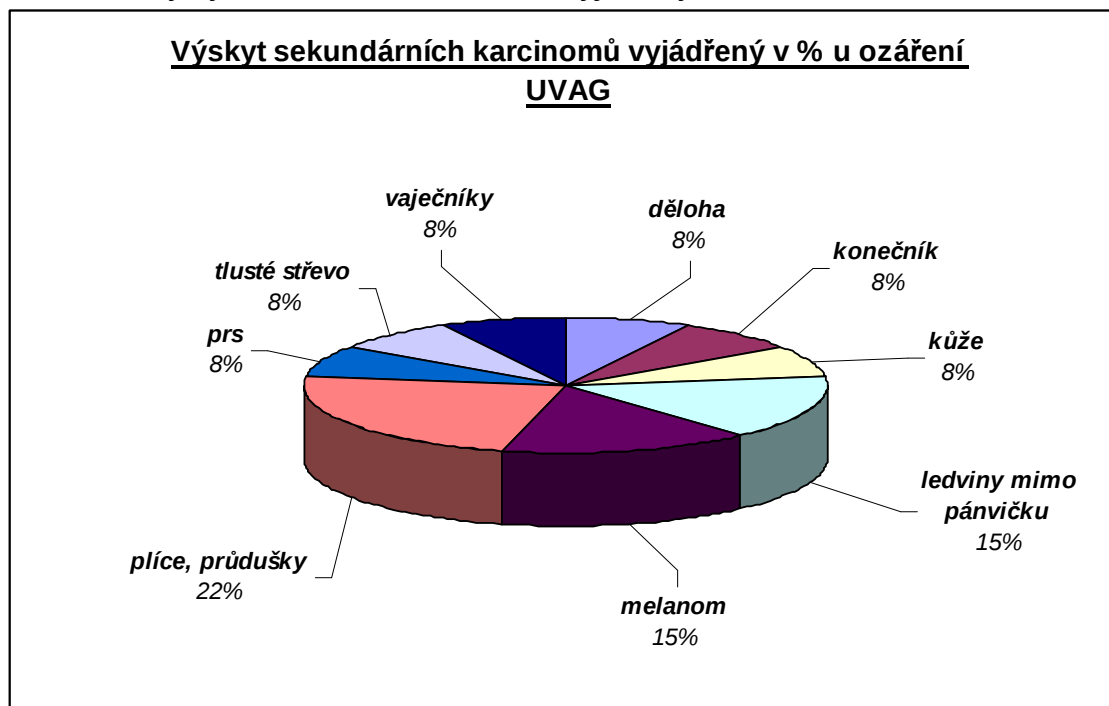
Graf č. 6 – Výskyt sekundárních nádorů v ozařované oblasti a mimo ozařovanou oblast



Tabulka č. 7 - Sekundární karcinomy udané v %

Sekundární karcinom	Počet sekundárních karcinomů	Výskyt vyjádřený v procentech %
<i>Děloha</i>	<i>1</i>	<i>8 %</i>
<i>Konečník</i>	<i>1</i>	<i>8 %</i>
<i>Kůže</i>	<i>1</i>	<i>8 %</i>
<i>Ledviny mimo pánvičku</i>	<i>2</i>	<i>15 %</i>
<i>Melanom</i>	<i>2</i>	<i>15 %</i>
<i>Plíce, průdušky</i>	<i>3</i>	<i>22 %</i>
<i>Prs</i>	<i>1</i>	<i>8 %</i>
<i>Tlusté střevo</i>	<i>1</i>	<i>8 %</i>
<i>Vaječníky</i>	<i>1</i>	<i>8 %</i>

Graf č. 8 – Výskyt sekundárních karcinomů vyjádřený v % u ozáření UVAG



Tabulka č. 8 - Výskyt sekundárních nádorů

	Incidence	Pozorovaný výskyt	RR (95% IS)
Děloha	17,384	1/29	205,4 (28,3 – 1491,3)
Konečník	6,717	1/29	531,7 (67,2 – 4209,3)
Kůže	38,380	1/29	93,0 (13,2 – 654,9)
Ledviny mimo pánvičku	6,646	2/29	1114,5 (239,3 – 5189,6)
Melanom	6,328	2/29	1170,5 (249,0 – 5502,0)
Plíce, průdušky	9,361	3/29	1232,5 (353,7 – 4294,8)
Prs	45,812	1/29	77,9 (11,1 – 546,3)
Tlusté střevo	14,667	1/29	243,5 (33,2 – 1785,9)
Vaječníky	12,897	1/29	276,9 (37,4 – 2049,4)

Incidence – počet nových výskytů na 100 000 obyvatel, určeno jako průměr incidencí z let 1978 – 1998 pro ženy.

RR (95 % IS) – relativní riziko s 95 % intervalem spolehlivosti.

5. Diskuze

Ve své práci jsem zpracovávala 222 pacientek s karcinomem děložního čípku. Pacientky jsem rozdělila do tří skupin. V první skupině (Cobalt, +/- UVAG) bylo 125 pacientek s 18 sekundárními karcinomy, v druhé skupině (X-záření, +/- UVAG) bylo 66 pacientek se 7 sekundárními karcinomy a ve třetí skupině (UVAG) bylo 29 pacientek. Z toho se objevilo 13 sekundárních karcinomů. Všechny tyto pacientky byly léčeny na Onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice a.s. v letech 1978 – 1998. Ženy byly především léčeny radioterapií nebo brachyterapií či kombinací obou těchto záření.

Zaměřila jsem se na výskyt sekundárních karcinomů, jejich typ a na relativní rizika vzniku. Je zřejmé, že vliv záření na výskyt sekundárních nádorů v ozářeném poli není tak velký. Většina karcinomů děložního čípku vzniká místo v ozařované oblasti mimo ozařovanou oblast.

Po ozáření Kobaltem se nejvíce objevuje (prs) - u 5 žen, (kůže, tlusté střevo) – u 3 žen a dále pak (kost, ledviny mimo páničku, močový měchýř, pochva, vaječníky, žaludek a žlučník) se vyskytují jen u 1 pacientky. Po ozáření X-zářením, kde se objevuje hlavně (prs) – u 3 žen a dále pak (ledviny mimo páničku, pochva, tlusté střevo a melanom) se vyskytují jen u 1 pacientky. Po ozáření UVAG se nejvíce objevují plíce a průdušky, ledviny mimo páničku, melanom a dále pak (děloha, konečník, kůže, prs, tlusté střevo a vaječníky) se vyskytují u 1 pacientky.

Relativní rizika u první skupiny jsou kost (1152,8); kůže (64,0); ledviny mimo páničku (1531,2); močový měchýř (252,0); pochva (1372,4); prs (90,9); tlusté střevo (167,6); vaječníky (62,5); žaludek (82,1) a žlučník (165,6). Relativní rizika u druhé skupiny jsou melanom (243,1); ledviny mimo páničku (231,5); pochva (2618,1); prs (103,9) a tlusté střevo (104,9). Relativní rizika u třetí skupiny jsou děloha (205,4; konečník (531,7); kůže (93,0); ledviny mimo páničku (1114,5); melanom (1170,); plíce, průdušky (1232,5); prs (77,9); tlusté střevo (243,5) a vaječníky (276,9). Vzhledem k celkem malému počtu pacientek v souboru se může relativní riziko výskytu sekundárních karcinomů od sebe lišit.

Záleží také na tom, zda žena nemá nějaké genetické predispozice k objevení karcinomu. V takovýchto případech nemá záření moc velký vliv. U těchto pacientek by se stejně dříve nebo později objevil.

Vyhodnocení počtu a lokalizace sekundárních nádorů ukazuje na vyšší výskyt duplicit mimo přímo ozařovanou oblast. Je to pravděpodobně způsobeno nízkými dávkami záření, které způsobí subletální poškození buněk. S odstupem času se mohou objevit sekundární karcinomy.

Vznik sekundárních nádorů je považována za velmi závažnou komplikaci u onkologické léčby. Je příčinou nejen morbidity, ale především i mortality. (1)

Dle celosvětových statistik je očekáváno, že asi u 30 – 40 % lidí se objeví v průběhu života zhoubný nádor. Sekundární nádor se může objevit po chemoterapii, ale mnohem častěji to bývá po ozáření radioterapií, která se používá u poloviny až třetiny pacientů. Populace je vystavena okolo 12 - 15 % vysokým dávkám záření a vzniku indukovaného tumoru zářením. (2)

Mnoho ozařovaných pacientů je vyššího věku a s redukovanou dobou očekávaného přežití, proto se ozářením mutované buňky nestačí změnit v makroskopický tumor. V mnoha případech dojde u nemocného k předčasnému úmrtí díky rozsahu primárního onemocnění, a tím nedojde k rozvoji duplicity. (2)

V dnešní době stále stoupá počet vyléčených mladých pacientů, kteří mají dlouhodobou prognózu. Jsou velmi ohroženi zvýšeným rizikem vzniku sekundárních nádorů a vznikem radiačně indukovaných duplicit. Je proto nutné věnovat jim patřičnou pozornost. (2,3)

6. Závěr

Brachyterapie i radioterapie jsou významné léčebné modalitty při léčbě nádorů čípku děložního, ale mají vliv i na výskyt sekundárních malignit. Ve své práci jsem sledovala výskyt sekundárních nádorů, jejich typ, lokalizaci a dobu vzniku. Sledování jsem doplnila výpočtem relativních rizik pro jednotlivé duplicity.

Vytvořila jsem si tři skupiny. V první skupině (Cobalt, +/- UVAG) bylo ozářeno 125 pacientek a u 18 pacientek se objevila sekundární duplicita, tj. 14 %. Z toho 13 se objevilo mimo ozařovanou oblast, tj. 10 % a 5 v ozařované oblasti, tj. 4 %. Nejčastějším relativním rizikem vzniku malignity u karcinomu čípku děložního jsou prs, kůže a tlusté střevo. U druhé skupiny (X záření, +/- UVAG) bylo ozářeno 66 pacientek a u 7 z nich se objevila sekundární duplicita, tj. 11 %. Z toho 6 bylo mimo ozařovanou oblast, tj. 9 % a 1 v ozařované oblasti, tj. 1,5 %. Nejčastějším relativním rizikem u druhé skupiny je prs. U třetí skupiny (UVAG) bylo ozářeno 29 pacientek a u 13 pacientek se objevila sekundární duplicita, tj. 45 %. Z toho 9 se objevilo mimo ozařovanou oblast, tj. 31 % a 4 v ozařované oblasti, tj. 14 %. Nejčastějším relativním rizikem u třetí skupiny jsou plíce a průdušky, melanom a ledviny mimo pánvičku. Zjistila jsem, že nejvíce sekundárních nádorů se objevuje po samotné brachyterapii a ve všech skupinách je vyšší výskyt duplicit mimo ozařovanou oblast.

Výsledky mé práce ukazují na zvýšený výskyt sekundárních nádorů. Je nutné proto počítat s rizikem a zahrnout je do rozhodování o léčebné modalitě a do dlouhodobého a komplexního následného sledování.

7. Seznam použité literatury

- (1) DE VITA V. T. Jr., HELLMAN S., ROSENBERG S.A., *Cancer. Principles and practice of oncology*. Lippincott, 6 th edition, 2001, 2939-2964
- (2) HOSKIN P., *Secondary malignancies after radiotherapy*. Lancet, 2002, 3, 577-578
- (3) LINDSAY K. A., WHELDON E. G., DEEHAN C., WHELDON T. E., *Radiation carcinogenesis modelling for risk of treatment-related second tumours following radiotherapy*. Br.J.Rad., 2001, 74, 529-536
- (4) MAKUCH R., SIMON R., *Recommendations for the analysis of the effect of treatment on the development of second malignancies*. Cancer, 1979, 44,250-253
- (5) BOICE J. D., *Cancer following medical irradiation*. Cancer, 1981, 47, 1081-1090
- (6) JURGA L., *Klinická onkológia a rádioterapia*, 1.vyd. Bratislava: SAP-Slovak Academic Press, 2000. 1030s. ISBN 80-88908-71-X.
- (7) ŠLAMPA P., PETERA J., *Radiační onkologie*, 1.vyd. Praha 5: Galén, 2007. 457s. ISBN 978-80-7262-469-0.
- (8) SPURNÝ P., ŠLAMPA P., *Moderní radioterapeutické metody*, 1.vyd. VI. Základy radioterapie, Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví v Brně, Brno 1999, 118s. ISBN 80-7013-267-1.
- (9) DOBBS J., BARRETT A., ASH D., *Praktické plánování radioterapie*, 2.vyd. Praha: Anomal, 1992. 312s. ISBN 80-900235-8-4.

- (10) PETERA J., *Moderní radioterapeutické metody*, 1.vyd. V. Brachyterapie, Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví v Brně, Brno 1998, 33s. ISBN 80-7013-266-3.
- (11) RIEBELOVÁ D., PRUDIL L., SVOBODA J., *Problematika práce sestry v souvislosti s diagnostikou a léčbou ionizujícím zářením*, 4.vyd., Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví v Brně, Brno 1993. 36s. ISBN 80-7013-141-1.
- (12) FELTL D., CVEK J., *Klinická radiobiologie*, 1.vyd. Havlíčkův Brod: Tobíáš, 2008. 105s. ISBN 978-80-7311-103-8.
- (13) KLENER P., *Protinádorová chemoterapie*, 1.vyd. Praha: nakladatelství Galén, 1996. 614s. ISBN 80-85824-36-1
- (14) VORLÍČEK J., ADAM Z., POSPÍŠILOVÁ Y. a kolektiv, *Paliativní medicína*, 2.vyd. Praha: Grada Publishing a.s, 2004. 537s. ISBN 80-247-0279-7
- (15) ŠIFFNEROVÁ H., BUSTOVÁ I., *Problematika radiačně indukovaných tumorů*, *Radiační onkologie*, 2004; 4(1): 25-27s. ISSN 1213-1695.
- (16) ŠIFFNEROVÁ H., *Radioterapie I*, výukové materiály, České Budějovice, 2007
- (17) <http://gyn.cz>
- (18) <http://delozni-cipek.aspone.cz>

8. Klíčová slova

Děložní čípek

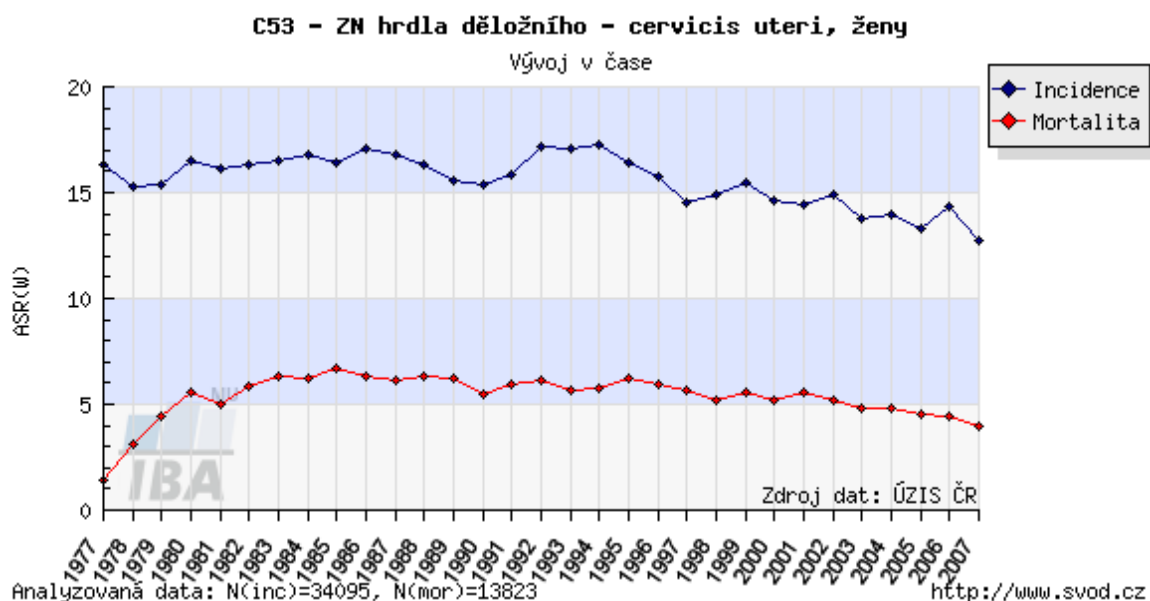
Brychyterapie

Sekundární nádory

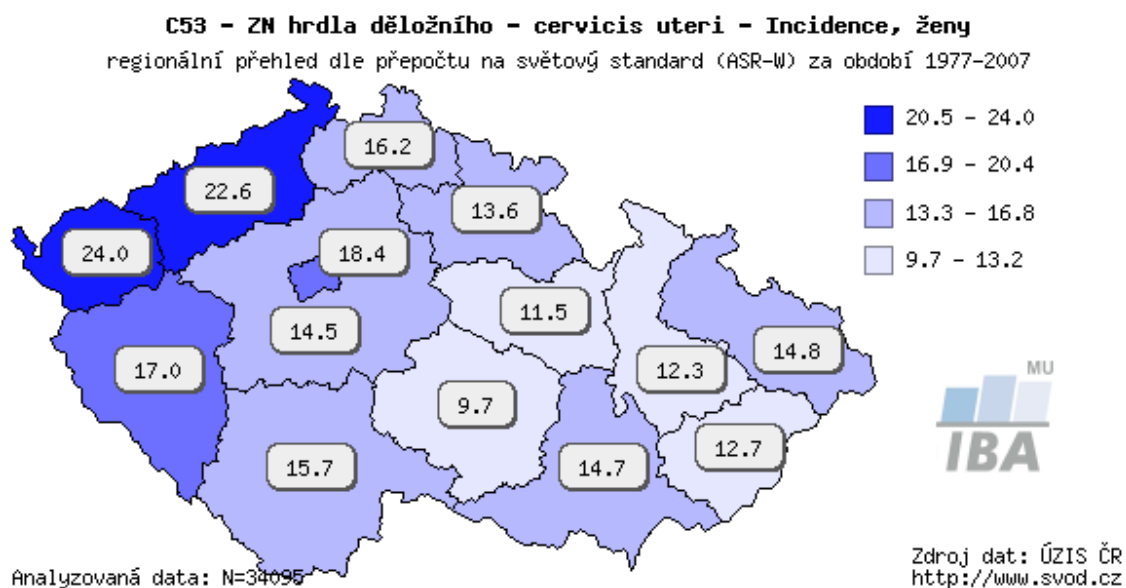
9. Příloha

Příloha 1

Obr. č. 1 – Incidence a mortalita zhoubného nádoru děložního čípku

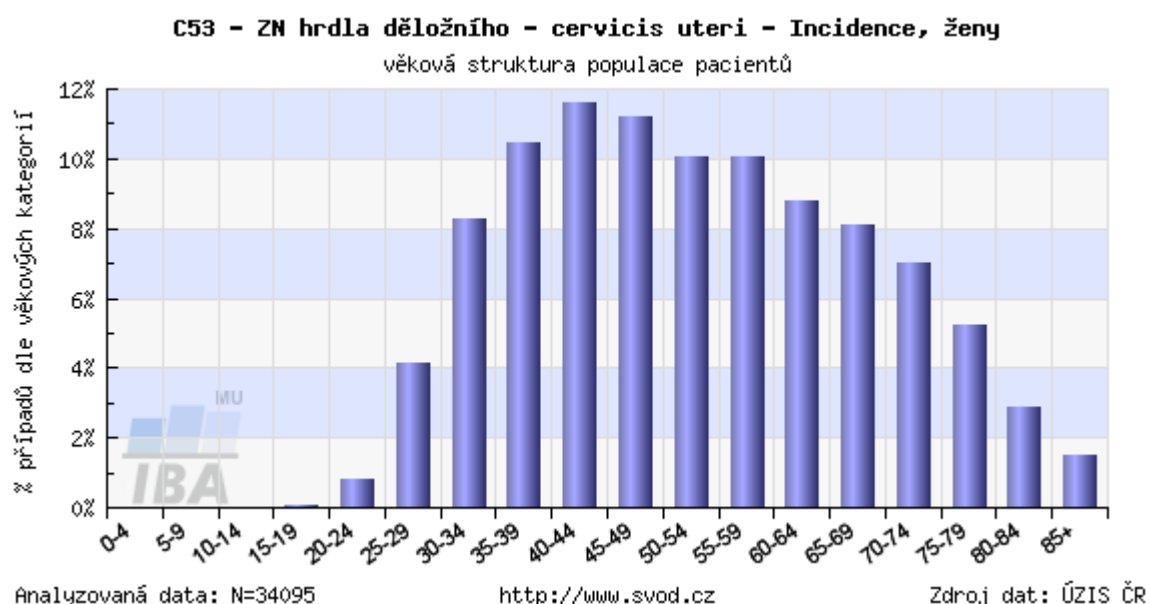


Obr. č. 2 – Incidence podle krajů

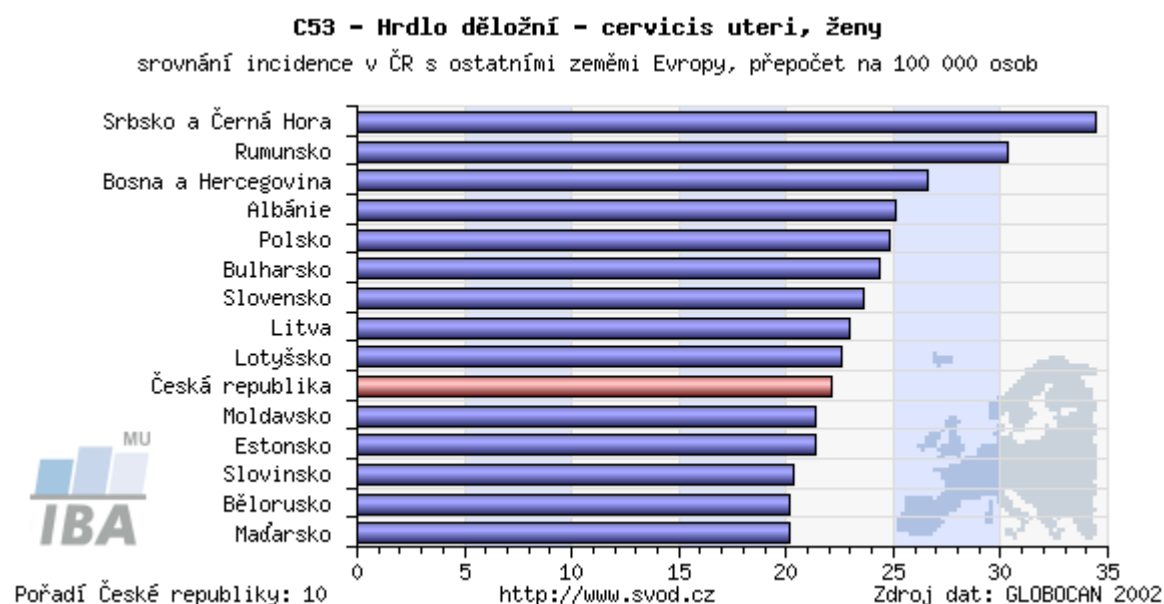


Příloha 2

Obr. č. 3 – Incidence podle věku

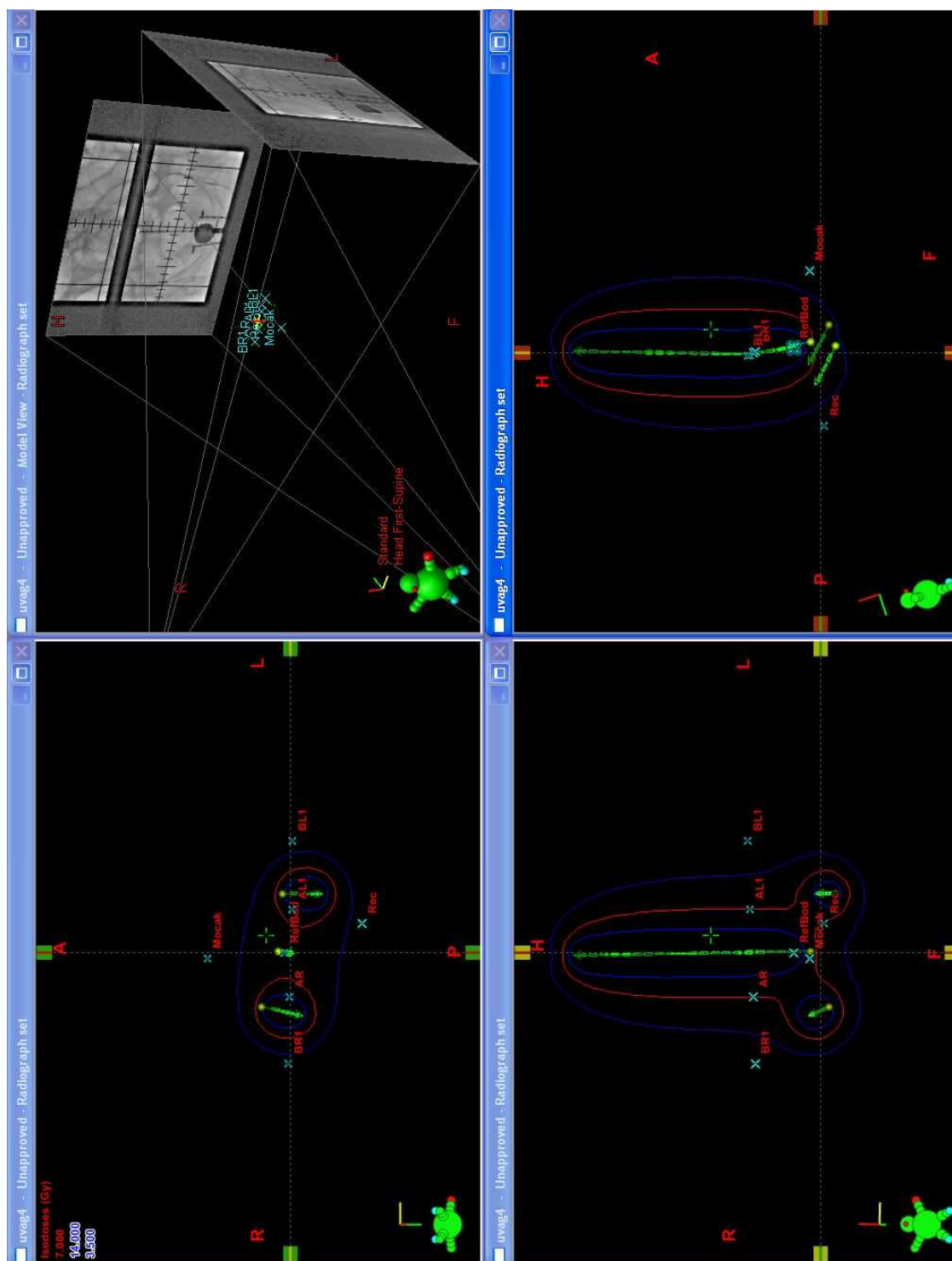


Obr. č. 4 – Incidence ZN děložního čípku ve srovnání s Evropou



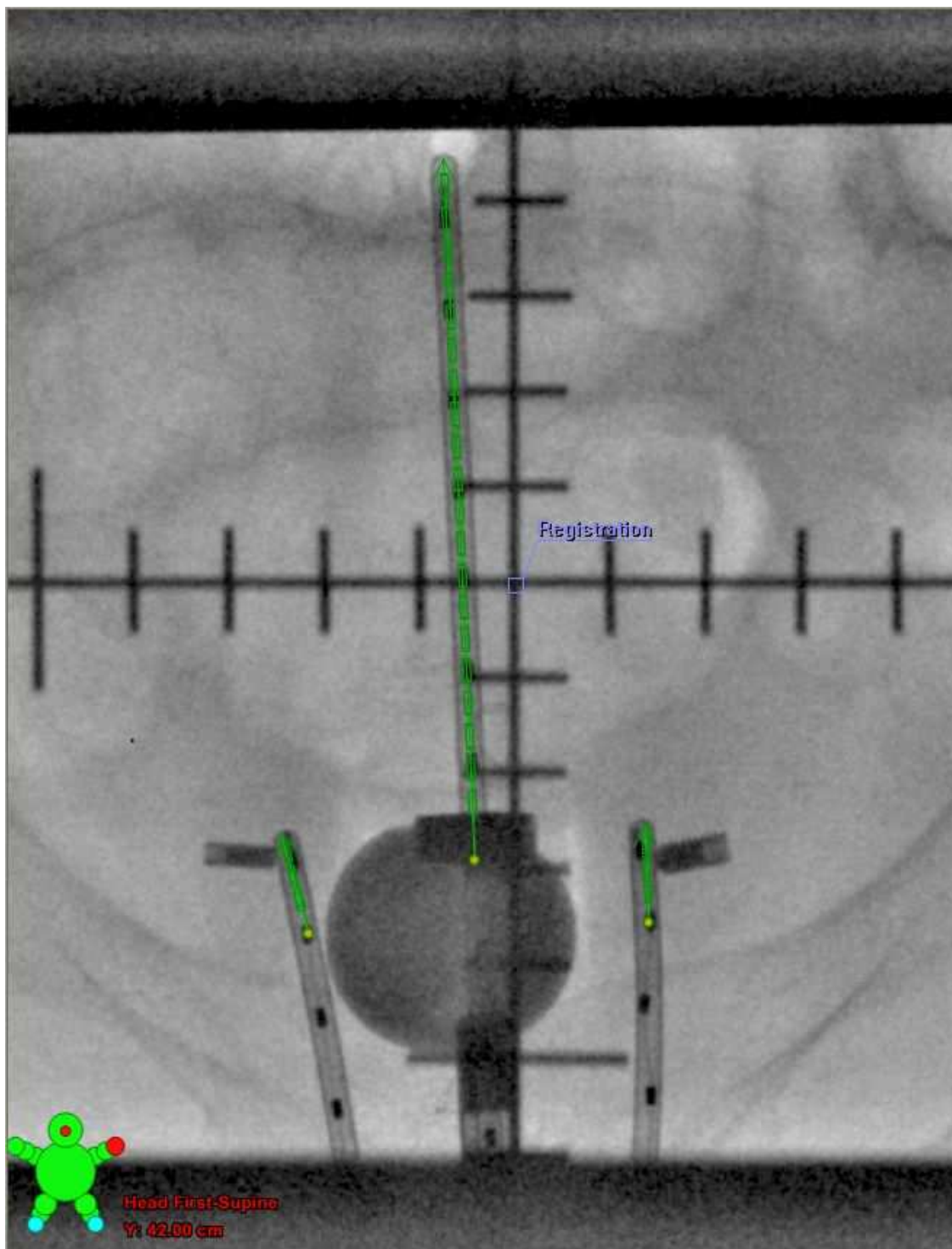
Příloha 3

Obr. č. 5 – Izodózní plán brachyterapie



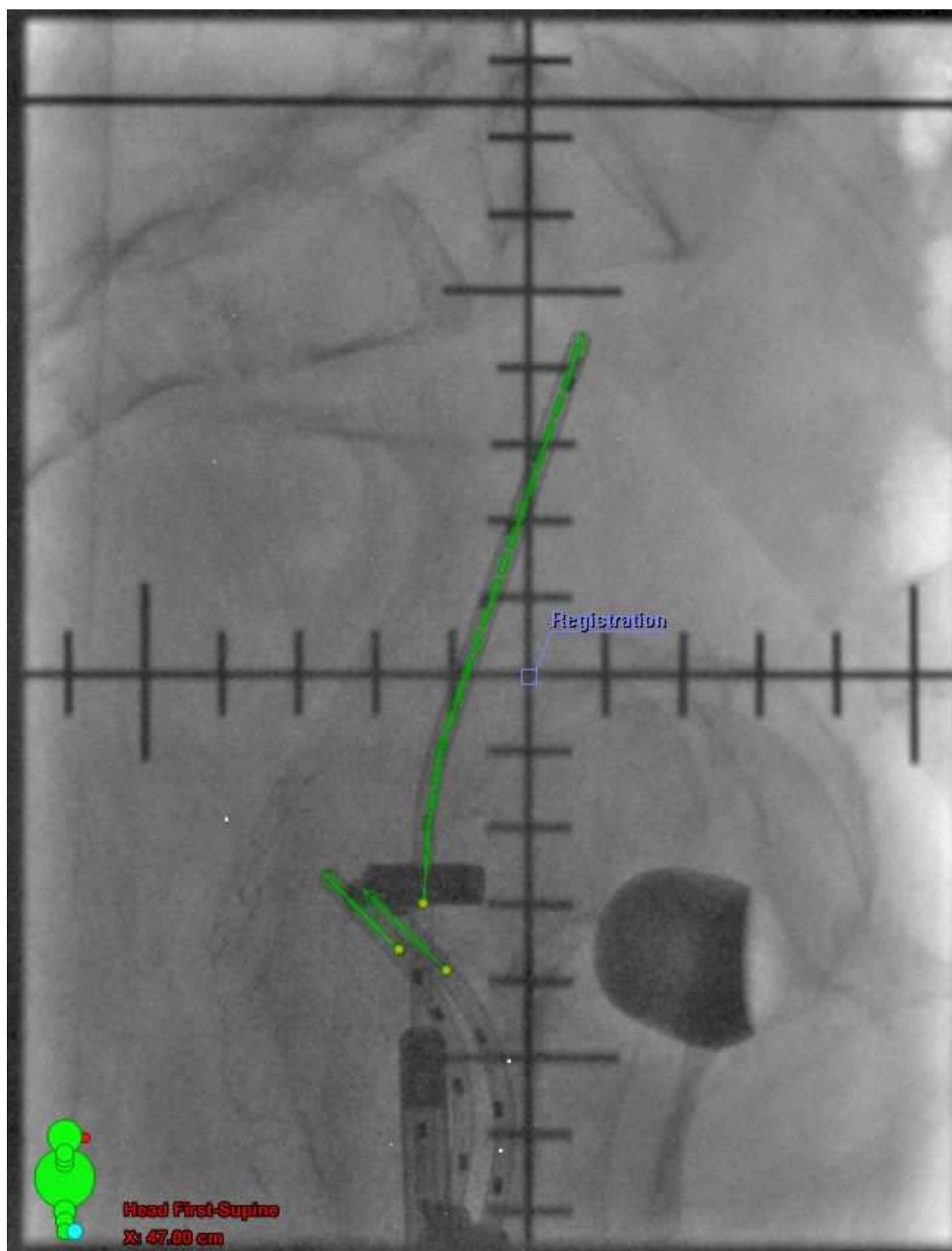
Příloha 4

Obr. č. 6 – Plán brachyterapie AP



Příloha 5

Obr. č. 7 – Plán brachyterapie bočná



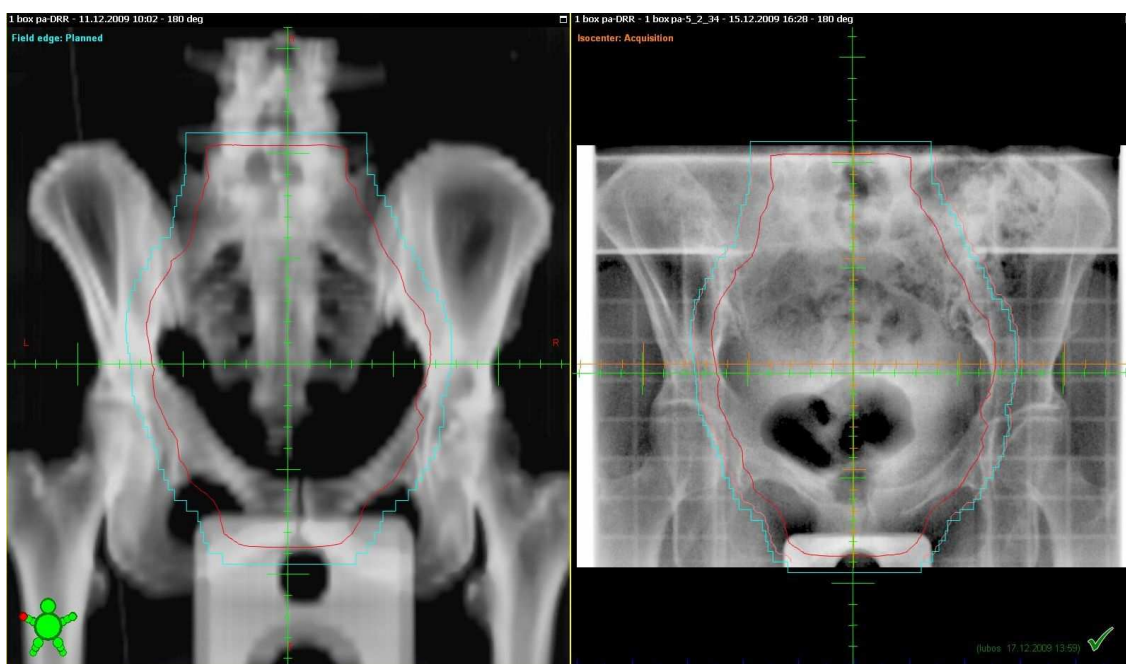
Příloha 6

Obr. č. 8 – AP snímek pánve na simulátoru



Příloha 7

Obr. č. 9 – PA zobrazení pánve technikou BOX



Obr. č. 10 – SIN zobrazení pánve

