

JIHOČESKÁ UNIVERZITA V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH

ZDRAVOTNĚ SOCIÁLNÍ FAKULTA

VYUŽITÍ BRACHYTERAPIE PŘI LÉČBĚ KARCINOMU PRSU

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BURIANOVÁ KLÁRA

Vedoucí práce : MUDr. PETR RYCHLÍK

15. 5. 2007

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci na téma Využití brachyterapie při léčbě karcinomu prsu vypracovala samostatně a použila jen pramenů, které cituji a uvádím v přiložené bibliografii. Dále souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce podle zákona § 47b č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů, ve znění pozdějších předpisů.

V Českých Budějovicích 14. 5. 2007

.....

podpis

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala MUDr. Petrovi Rychlíkovi za trpělivost, poskytnutí drahocenných informací a rad při vypracování mé bakalářské práce.

.....

OBSAH

1. ÚVOD	3
2. CÍL PRÁCE A HYPOTÉZA	4
3. BRACHYTERAPIE.....	5
3.1. Historie	5
3.2. Rysy brachyterapie	6
3.3. Fyzikální aspekty brachyterapie	7
3.4. Zdroje pro brachyterapii	10
3.5. Lokalizace zdroje v brachyterapii	17
3.6. Druhy aplikací	18
4. KARCINOM PRSU	25
4.1. Historie	25
4.2. Anatomie prsu	27
4.3. Epidemiologie	27
4.4. Rizikové faktory	28
4.5. Diagnostika karcinomu prsu	32
4.6. Základy kancerogeneze prsu	32
4.7. Typy karcinomů prsu	35
4.8. TNM klasifikace nádoru prsu	37
5. HDR TERAPIE, ELEKTRONOVÁ TERAPIE	39
5.1. HDR brachyterapie	39
5.2. Elektronová terapie	40
5.3. Způsoby ozařování elektronovou terapií	42
6. SROVNÁNÍ VÝSLEDKŮ LÉČBY OBĚMA METODIKAMI	43
6.1. Metody a použité materiály	43
6.2. Srovnání výsledků léčby v letech 2001 – 2003	44
7. ZHODNOCENÍ	51
8. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	52
9. PŘÍLOHA	

2 CÍL PRÁCE A HYPOTÉZA

Cílem práce je porovnání výsledků léčby karcinomu prsu oběma metodikami (HDR terapie a elektronová terapie) na onkologickém oddělení v Českých Budějovicích u pacientek léčených v letech 2001 – 2003.

Léčebné výsledky obou metodik (počet recidiv, kosmetický efekt) by měly být rovnocenné.

1 Úvod

Rakovina prsu je souhrnné označení pro nádorové onemocnění prsních žláz. Typicky se projevuje hmatným útvarům v prsu nebo v podpaží. Nádorové onemocnění prsu je každoročně diagnostikováno u několika miliónů žen. Je druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění žen. V České republice tvoří tato onemocnění asi jednu pětinu všech nádorových onemocnění u žen. Avšak v porovnání se zeměmi, ve kterých se preventivní programy provádějí řadu let, je u nás méně žen, u kterých je včas zjištěn nádor a zahájena léčba. Tím jsou také jejich vyhlídky na vyléčení do určité míry sníženy. České ženy zatím nejsou zvyklé pravidelně kontrolovat svá prsa. Velmi často se stává, že si žena nahmatá „bulku“ v prsu, a přesto lékaře nenavštíví, protože se obává zhoubného nádoru. Bojí se, že půjde na operaci a přijde o prs.

Toto téma bakalářské práce jsem si vybrala hlavně proto, abych do určité míry poukázala na to, jak je důležité se o svá prsa starat a při jakémkoliv podezření zajít k lékaři. A v případě, že se objeví nádor, existují v dnešní době léčebné metody, které dosahují vysokou úspěšnost a kvalitu dopomáhající k úplnému odstranění nádoru. Mezi tyto metody bezesporu patří i brachyterapie.

3 BRACHYTERAPIE

3.1. Historie

Brzy po objevu radia Marií Curie v roce 1898 bylo zjištěno, že ionizujícího záření lze použít k léčebným účelům. První zavedení radia bylo provedeno v roce 1905, avšak trvalo ještě několik let, než byly připraveny bezpečné a standardní radiové zdroje umožňující všeobecné rozšíření této léčebné metody. Ve 30. letech byla vypracována pravidla pro intrakavitární i intersticiální aplikace a dozimetrii, což přineslo efektivní a široké využití brachyterapie v léčbě maligních nádorů.

Od konce 50. let vysokovoltážní přístroje pro teleradioterapii zpřísněné požadavky na radiační ochranu vedly k poklesu zájmu o brachyterapii a zúžení jejích indikací, ale nahrazení radia novými radionuklidy, bezpečnějšími z hlediska radiohygienického, bylo provázeno renesancí brachyterapie. Nové radionuklidy umožnily vyvinutí afterloadingových metod založených na zavedení neaktivních aplikátorů do ozařované oblasti, do kterých jsou teprve v následujícím kroku, po kontrole geometrie celé aplikace, ručně zavedeny aktivní zdroje (manuální afterloading). To značně snížilo radiační zátěž personálu a umožnilo dosáhnout efektivnějšího rozmístění zářičů. Další revoluční změnu přinesly automatické afterloadingové přístroje, řízené počítačem a ovládané dálkově, které dále minimalizovaly expozici pracovníků zářením a zvýšily možnosti individualizace dávkové distribuce v závislosti na tvaru a velikosti cílového objemu.

3. 2. *Rysy brachyterapie*

Brachyterapie má ve srovnání s teleterapií některé specifické rysy :

- vysoká dávka záření v oblasti aplikace s prudkým poklesem do okolí
- možnost aplikovat do limitovaného objemu větší dávku ve srovnání se zevním ozařováním a šetření sousedních zdravých tkání
- nehomogenita dávky s maximy kolem jednotlivých radioaktivních zdrojů
- možnost aplikovat účinnou dávku záření v kratším čase než při frakcionované teleterapii, což snižuje efekt repropoliferace nádorových buněk
- indikací pro brachyterapii jsou málo objemné tumory, protože rozsáhlé aplikace jsou spojeny s vyšším stupněm nehomogenity dávkové distribuce a rizikem nekrosy

Brachyterapie může být použita ve 4 základních indikacích :

a) Primární radikální léčba

Je vhodná pro malé, dobře lokalizované nádory s minimálním rizikem šíření do regionálních lymfatických oblastí. Cílový objem zahrnutý do aplikace zaujímá obvykle tumor + 1 – 2 cm bezpečnostní lem.

b) Boost k teleterapii :

Používá se u rozsáhlejších nádorů a rizikem lymfatického šíření. Účelem teleterapie je zničení mikrometastáz a zmenšení primárního tumoru. Brachyterapie umožňuje dosytit tumor do vyšších dávek, než by bylo možné dosáhnout samotnou teleter

c) Paliativní léčba :

Brachyterapie umožňuje rychlé a efektivní zmírnění obtíží vyplývajících například z maligních stenóz jícnu či bronchů

- a) Přísně lokalizované ozáření dosahované brachyterapií činí tuto metodu vhodnou k opakovanému ozáření v již ozářené tkáni u některých recidiv, jako např. recidivy tumorů v oblasti hlavy a krku.

Nevýhodou brachyterapie je, že se jedná o invazivní léčebnou metodu, která vyžaduje řádně vybavený sálek a v mnoha případech anestezii. Dále je to metoda poměrně nákladná.

V některých případech je brachyterapie kontraindikována :

Rozsáhlé tumory, tumory s vysokou tendencí k regionálnímu metastazování, nádory s obtížně zhodnotitelnými hranicemi, nádory postihující kost nebo nacházející se v jejím těsném sousedství, nádory obtížně technicky přístupné.

3. 3. Fyzikální aspekty brachyterapie

Zdroj ionizujícího záření pro brachyterapii je charakterizován druhem záření, energií záření, aktivitou, rozměry a filtrací.

Aktivita A je počet radioaktivních přeměn (rozpadů) v určitém množství radionuklidů za časovou jednotku. Jednotkou aktivity je 1 Becquerel (Bq).

Délková aktivita a' je aktivita vztažená na jednotkovou délku zářiče, jednotkou je Bq.m^{-1}

Expozice X je podíl absolutní hodnoty Q celkového elektrického náboje iontů jednoho znaménka, vzniklých při úplném zabrzdění elektronů a pozitronů, které byly uvolněny fotony v elementu vzduchu o hmotnosti m a hmotnosti tohoto elementu. Jednotkou expozice je

$C \cdot kg^{-1}$. Dřívější, dnes nepřipustnou jednotkou byl 1 R (rentgen). Expozice může být stanovena pouze ve vzduchu a pouze pro fotonové záření a pro radioterapii nemá velký vliv.

Dávka D je v daném bodě určený podíl střední energie ΔE ionizujícího záření, předané ionizujícím zářením elementu látky a hmotnosti Δm tohoto elementu. Jednotkou dávky je 1 Gy (Gray). Dávka je v brachyterapii a obecně v radioterapii výchozí fyzikální veličinou pro hodnocení biologických účinků ionizujícího záření. Může být určena v libovolné látce a to jak pro fotonové záření (např. záření γ , rentgenové záření), tak pro záření korpuskulární povahy (např. urychlené elektrony, neutrony atd.).

Dávkový příkon $\dot{D}$ je dávka za jednotku času, jednotkou je $Gy \cdot s^{-1}$.

Kerma K je v daném bodě určený podíl součtu počátečních kinetických energií ΔE_k všech nabitých částic, uvolněných nepřímo ionizujícími nenabitými částicemi v uvažované látce a hmotnosti Δm této látky. Jednotkou kermy je 1 Gy. Kerma může být určena v libovolném prostředí (vzduch, voda tkáň atd.), pouze pro nepřímo ionizující záření (fotonové záření, neutrony). Průchodem nepřímo ionizujícího záření látkou vznikají nabitě částice (v případě fotonového záření elektrony a pozitrony, v případě neutronů ve tkáni především protony). Tyto nabitě částice předávají látce energii, především ve formě ionizační a excitační energie.

Pokud je v daném bodě součet kinetických energií nabitých částic vstupujících do objemového elementu roven součtu kinetických energií nabitých částic z elementu vstupujících, je v daném bodě splněna podmínka rovnováhy nabitých částic.

Při splnění této podmínky je kerma rovna dávce. Podmínka rovnováhy není splněna na rozhraní látek, (např. vzduch-tkáň, svalová tkáň-kost atd.). Kerma ve vzduchu souvisí jednoduchým vztahem s expozicí a tuto veličinu plně nahrazuje.

Kermový příkon K je kerma za jednotku času, jednotkou je $\text{Gy}\cdot\text{s}^{-1}$. Kermová vydatnost V_k radionuklidového zdroje je součin kermového příkonu K vyvolaného ve vzduchu fotony ve vzdálenosti 1 od středu tohoto zdroje a čtverce této vzdálenosti.

$$V_k = K \cdot 1^2$$

Udává se v $\text{Gy}\cdot\text{m}^2\cdot\text{s}^{-1}$

Kermová vydatnost V_k bodového zářiče určitého radionuklidu souvisí s jeho aktivitou A vztahem

$V_k = \Gamma \cdot A$, kde Γ je kermová konstanta, charakteristická pro daný radionuklid. Udává se v $\text{Gy}\cdot\text{m}^2$.

V dobách, kdy jediným zdrojem ionizujícího záření bylo ^{226}Ra , byl zdroj popisován pomocí mg Ra obsaženého ve zdroji. Množství radia nebylo určováno vážením, ale dozimetrickým srovnáním se standardem, který připravila Marie Curie-Sklodovská a který je uložen v Paříži. Radiofory byly charakterizovány pomocí tzv. efektivních mg (eff mg.).

Radiofor má např. 10 eff mg Ra, je-li hodnota vzduchové kermý v referenční vzdálenosti stejná jako hodnota vzduchové kermý standardního zdroje. Protože část záření je absorbována ve stěnách radioforu, je skutečné množství ^{226}Ra v mg větší než udává eff mg.

Pro ulehčení srovnání mezi umělými radionuklidy a ^{226}Ra byla zavedena koncepce mg ekvivalent Ra, který specifikuje zdroj pomocí mg Ra obsaženého v bodovém zdroji filtrovaném 0,5 mg Pt, který poskytuje stejný kermový příkon v referenční vzdálenosti jako aktuální radiofor s jinými radionuklidem.

Mezinárodní doporučení ICRU 38 navrhuje specifikovat zdroj pomocí „referenčního příkonu vzduchové kermý“ (reference air kerma rate), což je příkon kermý ve vzduchu, v referenční vzdálenosti 1 m, korigovaný na zeslabení a rozptyl.

Dávkový příkon od daného zdroje v jiné látce než je vzduch se vypočítá násobením referenčního příkonu vzduchové kermý podílem absorpčních koeficientů dané látky a vzduchu a faktorem zeslabení v dané látce.

3. 4. Zdroje pro brachyterapii

ZÁŘIČE GAMA

^{226}Ra RADIUM

Radium bylo universálně používáno mnoho desetiletí. Výhodou byl dlouhý poločas rozpadu (1620 let), takže nebylo nutné měnit zdroje, sady radiových zářičů byly stále po ruce, což snižovalo provozní náklady.

Radium samotné se rozpadá na radon, je zářičem alfa a jeho rozpad alfa je provázen slabým zářením gama.

Pro léčebné účely se využívá záření gama rozpadových produktů radia, zejména radia B a radia C.

Efektivní energie produkovaného fotonového záření je 0,83 MeV, což odpovídá polovrstvě 14 mm Pb. Používalo se ve formě nerozpustného síranu radnatého, kterým se plnila zvláštní pouzdra, zvaná radiofory nebo zářiče.

Radiofory sestávají z náplně (radioaktivní látka) a z pouzdra.

Pouzdro radioforu je dutý kovový váleček, nejčastěji ze slitin iridia a platiny, vzácněji ze stříbra, zlata, mědi, niklu, apod. Pouzdro musí být pevné, snadno čistitelné a sterilizovatelné, nesmí podléhat korozi a vlivu tělesných tekutin, musí být neprodyšně uzavřeno, aby se zabránilo úniku radioaktivní látky. Filtruje záření alfa, beta a měkké záření gama. U nejstarších radioforů se sůl radia plnila přímo do pouzdra, později se do pouzdra vkládaly celulky naplněné radiovou solí, což byly duté válečky o síle stěny nejčastěji 0,2 mm Pt. Pouzdro radioforu bylo zataveno speciální slitinou zlata, protože platina je těžko tavitelná. Tloušťka stěny radioforu – filtrace – se udává v celkové síle stěny celulky a vlastního pouzdra. Nejčastější filtrace byla 0,5 nebo 1 mm Pt. U radioforů se rozlišovala celková délka – tj. geometrická vzdálenost od jednoho konce k druhému – a aktivní délka – tj. vzdálenost mezi konci náplně.

Radiofory měly 3 základní formy :

- a) radioaktivní jehly – obvykle s délkou od 10 – 60 mm, průměrem 1,5 – 2 mm. Obsahovaly 1,2,3 až 5 mg ^{226}Ra v 1 – 4 celulkách.
- b) radioaktivní tuby – měly zaoblené konce, délku 12 – 40 mm, průměr 1,5 – 3 mm, obsahovaly jednu celulku s 5 – 20 mg ^{226}Ra .
- c) radioaktivní celulky

Radiofory musí vyhovovat požadavkům na uzavřený zářič. Uzavřený zářič je radioaktivní zářič, jehož úprava zabezpečuje zkouškami ověřenou těsnost a vylučuje tak za předvídaných podmínek použití a opotřebování únik radioaktivních látek ze zářiče, a který je provázen osvědčením.

Ověření uzavřeného zářiče obsahuje :

- a) evidenční číslo osvědčení
- b) číslo a značku zářiče
- c) údaj o druhu radionuklidu
- d) údaj o aktivitě uzavřeného zářiče s uvedením dne, ke kterému se udaná aktivita vztahuje, včetně údaje o maximálním obsahu základního radionuklidu, popř. kermovou vydatnost s uvedením dne, ke kterému se vztahuje.
- e) údaj o chemické a fyzikální formě radioaktivní látky
- f) údaje o rozměrech radioaktivní látky
- g) údaj o rozměrech obalu zářiče, jeho materiálu, síle stěn a způsobu uzavření
- h) údaj o druhu a výsledku provedených zkoušek a těsnost a kontaminaci obalu
- i) dobu platnosti osvědčení
- j) adresu odběratele
- k) datum vystavení osvědčení, razítko organizace, která osvědčení vystavila a podpis jejího odpovědného zástupce.

Radiofor má mít zhotoven autoradiogram pro kontrolu rozložení radioaktivní látky.

Nevýhodou ^{226}Ra byl nízký stupeň radiační ochrany daný produkcí radonu, pracovalo se přímo s aktivními zdroji, čímž docházelo k ozáření zdravotnického týmu a rigidita zdrojů neumožňovala vždy přizpůsobit aplikaci individuálním poměrům pacienta.

137 CESIUM

Poločas rozpadu je 30 let, energie záření 0,66 MeV, čemuž odpovídá PV 6 mm Pb. Pro gynekologické aplikace se vyrábělo v podobě tub obsahujících ^{137}Cs uzavřené v platiniridiových celulkách.

Protože nahradily tradiční zdroje radiové, měly ^{137}Cs jehly a tuby podobné rozměry a aktivity jako radiové.

Některé moderní afterloadingové přístroje pro brachyterapii používají jako zdroj záření cesiové pelety uspořádané do řetězců (train of sources), v nichž jsou odděleny neaktivními kuličkami (spacers). U Selectronu je průměr kuliček 2,5 mm. Aktivita jednotlivých zářičů se pohybuje kolem 1GBq (30mCi).

192 IRIDIUM

Iridiové zdroje pro manuální afterloading se vyrábějí v podobě drátků ze slitiny 25% iridia a 75% platiny a jsou opatřeny pláštěm z čisté platiny, který absorbuje beta záření. Iridiové drátky o průměru 0,1 mm nebo 0,3 mm jsou zavřeny v platinovém plášti o tloušťce 0,1 mm, což dává celkový zevní průměr zdrojů 0,3 mm a 0,5 mm. Drátky o menším průměru se dodávají ve formě dlouhých vláken. Mohou být jednoduše stříhány na patřičnou délku. Drátky o větším průměru jsou produkovány ve formě tzv. hair pinů a single pinů.

Hair piny jsou obvykle dlouhé 40 – 60 mm, mohou však být delší i kratší. Separace ramen je obvykle 9 – 15 mm. Poločas rozpadu ^{192}Ir je 74,34 dne, průměrná energie záření gamma je 0,34 MeV. Zdroje pro intersticiální aplikace mají lineární aktivitu kolem 1,0 – 2,5 mCi/cm.

Iridiové zdroje pro manuální afterloading jsou teoreticky otevřené zářiče. Platinový plášť má však tendenci po přestřižení drátku se na koncích komprimovat a tak se iridium chová dozimetricky jako uzavřený zářič bez nebezpečí kontaminace.

¹⁹²iridium je rovněž dostupné ve formě zrn, uzavřených v plášti z oceli, délka zrn je 3 – 6 mm, průměr 0,5 mm. Zdroje jsou umístěny v nylonových vláknech v pravidelných intervalech (několik mm).

Iridiová zrna aktivovaná na vysoké aktivity slouží jako zdroj pro automatické afterloadingové přístroje s vysokým dávkovým příkonem.

182 TANTAL

Používá se k intersticiální brachyterapii podobně jako iridium, jeho užití je méně obvyklé.

60 KOBALT

Střední energie 1,25 MeV, poločas rozpadu 5,26 let, používá se ve formě téměř bodového zdroje pro automatické afterloadingové přístroje s vysokým dávkovým příkonem. Nevýhodou je pro brachyterapii příliš vysoká energie.

Radioizotopy s krátkým poločasem rozpadu :
používají se pro permanentní intersticiální aplikace. Při permanentních aplikacích jsou aktivní zdroje ponechávány ve tkáni, kde se v krátkém čase rozpadnou. Nejčastěji se permanentní aplikace používají v léčbě mozkových nádorů a nádorů prostaty.

198 ZLATO

Používá se ve formě zrn s aktivitou 1850 MBq (50mCi) u menších a 2960 MBq (80mCi) u větších, mají velikost 2,5 x 0,8 mm nebo 5 x 0,95 mm a jsou potažena platinou. Aplikují se aplikační pistolí a dodávají se ve speciálních zásobnících. Poločas rozpadu je 2,7 dne, energie záření gamma 0,412 MeV, polovrstva Pb je 3,3 mm.

125 JÓD

Poločas rozpadu je 60 dní, průměrná energie záření gama je 28,5 keV. Připravuje se ve formě jódových zrn, která mají rozměry 0,8 mm v průměru, délku 4,5 mm. ¹²⁵I je absorbován na stříbrné tyčce. Mohou být použity i pro dočasné aplikace.

NOVÉ UMĚLÉ RADIOIZOTOPY

V současné době se vyvíjejí a klinicky zkoušejí nové umělé radioizotopy se zdokonalenými parametry pro brachyterapii : vyšší aktivitou, vhodnější energií, výhodnějším poločasem. Příkladem je 145 samarium či 103 palladium používané v intersticiálních aplikacích mozkových tumorů a nádorů prostaty namísto ¹²⁵I.

ZÁŘIČE BETA

Zdroje složené z 90 yttria v radioaktivní rovnováze s mateřským radionuklidem 90 stronciem se používají ve formě plochých nebo zakřivených povrchových aplikátorů. Radioaktivní materiál je rozptýlen ve stříbrné destičce o tloušťce 1 mm a je pokryt tenkou vrstvou stříbra a platiny k zabránění koroze. Používají se v léčbě nenádorových povrchových lézí oka, při kterých nesmí být poškozeny hlubší struktury.

NEUTRONOVÉ ZÁŘIČE

KALIFORNIUM

Umělý radioizotop emitující neutrony, tj. záření o vysokém LET. Výhodou je vyšší účinek na hypoxické tumory. Problémy ochrany před neutronovým zářením způsobují, že je tento radioizotop používán jen na několika pracovištích ve světě, jedním z nich je Masarykův onkologický ústav Brno.

AUTOMATICKÉ AFTERLOADINGOVÉ PŘÍSTROJE

Automatický afterloadingový přístroj se skládá ze zásobního kontejneru, který tvoří stínění pro jeden nebo více zdrojů. Zdroje zvolené pro aplikaci jsou vybrány ze zásobního kontejneru do pracovní polohy v aplikátoru buďto mechanicky tenkým lankem nebo pneumaticky. Celý proces je ovládán počítačem. Přístroj je obsluhován dálkově z místa mimo ozařovnu. Počítač zabezpečuje podle zadaných údajů správné rozmístění zdrojů v souladu s ozařovacím plánem. Přístroj je vybaven systémem, který v případě výpadku elektrického proudu, výpadku zásobení vzduchem, otevření dveří do ozařovny nebo poškození aplikátoru signalizuje poruchu a zdroje vrátí do kontejneru. Při každé poruše je nutné přesvědčit se dozimetricky, zda zdroj není mimo kontejner. Automatické afterloadingové přístroje jsou buďto s vysokým dávkovým příkonem (HDR), nízkým dávkovým příkonem (LDR), středním dávkovým příkonem (MDR) nebo s pulsním dávkovým příkonem (PDR).

- LDR přístroje poskytují dávkový příkon do 2 Gy/hod. Zdrojem je obvykle ^{137}Cs .
- MDR přístroje poskytují dávkový příkon od 2 do 12 Gy/h. Zdrojem je obvykle ^{137}Cs .
- HDR přístroje poskytují dávkový příkon nad 12 Gy/hod. Zdrojem je obvykle ^{192}Ir zdroj o vysoké aktivitě – řádově 10 Ci.

Nevýhodou je nutnost obměňovat zdroj ve 4 měsíčních intervalech. Alternativou je použití kobaltového zdroje,

kde však nevýhodou je vysoká energie záření a problémy se stíněním. V HDR přístrojích se jeden aktivní zdroj zastavuje na určitých pozicích na určitou dobu, jak je dáno ozařovacím plánem.

- PDR přístroje jsou charakterizovány tím, že ozáření je realizováno formou HDR impulsů o délce řádově několik minut. Jedná se v principu o hyperfrakcionovanou HDR terapii, která simuluje LDR ozařování a jeho radiobiologické výhody.

3. 5. Lokalizace zdroje v brachyterapii

Lokalizace zdrojů je jeden z prvořadých kroků v intrakavitární a intersticiální brachyterapii. Exaktní lokalizace je nezbytná pro určení geometrie aplikace a pro potvrzení, zda aplikace je v souladu s pravidly použitého brachyterapeutického systému. Lokalizaci zdroje je možné provést 3 způsoby :

a) Přímé měření

- pro povrchní léze léčené jednorovinnou aplikací je přímé měření nejjednodušší a nepřesnější metodou lokalizace zdroje. Přímé měření by mělo být doplněno rentgenovým snímkem nebo fotografií aplikace pro záznam do dokumentace. Přímé měření je rovněž možné v případě, že byly použity rigidní šablony pro zajištění uspořádání a rovnoběžnosti radioaktivních linií v některých situacích, jako je například intersticiální aplikace prsu, avšak jen tehdy, pokud máme jistotu, že geometrie aplikace je správná a když není možné použít jiné metody lokalizace.

b) Konvenční rentgenové snímky

- ortogonální snímky, tj. snímky ve dvou na sebe kolmých rovinách, umožňují prostorovou rekonstrukci aplikace. U aplikací tvořených větším množstvím radioaktivních linií je identifikace jednotlivých zdrojů na obou snímcích obtížná, pokud se nepoužijí speciální markery pro jednotlivé linie. Jinou metodou prostorové rekonstrukce je technika shiftu, tj. 2 snímků zhotovených ze známého úhlu. Počítačové plánovací systémy pro brachyterapii umožňují velmi přesnou prostorovou rekonstrukci aplikace z ortogonálních snímků i ze snímků provedených shift technikou.

c) Konvenční nebo computerová tomografie

- nejpřesnější metodou rekonstrukce je použití konvenční a zejména počítačové tomografie.

3. 6. Druhy aplikací

a) UTEROVAGINÁLNÍ APLIKACE

se používají v léčbě karcinomu čípku děložního. Aplikátor se skládá z uterinní sondy a vaginálních ovoidů. Délka uterinní sondy je uzpůsobena k délce děložní dutiny pomocí cervikálního stoperu. Jsou k dispozici uterinní sondy s různým zakřivením podle sklonu děložní dutiny. Ovoidy mají vyplňovat vaginální klenby a podle její prostornosti se užívají s různým průměrem od 2 do 3,5 cm. Cervikální stoper zabraňuje jejich vzájemnému přiblížení. Čípek se má označovat rentgenem kontrastní značkou. Správná tamponáda fixuje celý aplikátor a odtlačuje rektum a močový měchýř.

Cílem brachyterapie je docílit maximální ozáření dělohy, čípku, paracervikálních tkání a vaginálních kleneb s minimalizací ozáření rekta a močového měchýře.

Brachyterapie s radiovými zdroji byla použita poprvé k léčbě karcinomu čípku děložního v roce 1913 v Halle. Klasicky se vytvořily 3 základní metody brachyterapie čípku děložního, které se lišily především množstvím použitého Ra, dávkovým příkonem a frakcionací.

b) KOLPOSTAT

kolpostat se skládá z vaginálních ovoidů. Používá se k ozáření poševní jizvy a kleneb poševních u karcinomu cervixu po radikální hysterectomii. Dávka se obvykle stanoví v 0,5 cm od povrchu aplikátoru.

c) VAGINÁLNÍ VÁLEC

se obvykle používá pro ozáření proximálních 2/3 vaginy u karcinomu endometria po radikální hysterectomii. U tohoto onemocnění je nebezpečí vzniku vaginálních recidiv. Dále se užívá u málo pokročilých karcinomů vaginy buďto samostatně nebo v kombinaci s intersticiální aplikací a teleterapií. Jsou k dispozici válce o různém průměru podle průměru vaginy. Má se užít válec o maximálním průměru akceptovaném pacientkou. Dávka se vyjadřuje buďto na povrchu válce nebo v 0,5 cm od povrchu.

d) HEYMANOVA TAMPONÁDA

se skládá z jednotlivých zářičů, které jsou upevněny na drátcích či plastických trubičkách. Mají být umístěny v dutině děložní vějířovitě v několika rovinách, aby se zabezpečilo rovnoměrné ozáření celé šířky děložní stěny ve všech jejích částech.

Dávka se počítá na serosním povrchu dělohy.

Užitečná je sonografie dělohy k určení tloušťky stěny. Slouží k intrakavitární brachyterapii karcinomu endometria.

e) LINEÁRNÍ INTRALUMINÁRNÍ ZDROJ

používají se pro intraluminární brachyterapii maligních obstrukcí bronchů, jícnu či žlučových cest. Dávka se vyjadřuje v 1 cm od osy zdroje.

Intraluminární brachyterapie je efektivní metodou ke zmírnění dechových a polykacích obtíží, eventuálně obstrukčního ikteru.

f) INTERSTICIÁLNÍ APLIKACE

1. Technika radiových jehel :

Radiové jehly měly délku 10 – 60 mm, průměr 1,5 – 2 mm. Obsahovaly 1 – 4 celulky s radiovou solí nebo radioizotopem. Obsah byl 1, 2, 3 – 5 mg Ra. Na jednom konci byly opatřeny hrotem, na druhém byly zaobleny. Intersticiální aplikace se řídily dozimetrickými systémy, z nichž nejpoužívanější byl především manchesterský dozimetrický systém a systém podle Quimbiové, používaný zejména v USA.

Dozimetrický systém pro brachyterapii byl souhrn pravidel stanovujících množství Ra a jeho rozmístění tak, aby bylo docíleno maximální homogenity ozáření v cílovém objemu. Manchasterský systém používal jehly o různých lineárních aktivitách, cílové objemy byly uzavřeny křížením jehel.

Quimbiové systém používal jehly o stejných lineárních aktivitách a výsledkem byla vyšší dávka v centru cílového objemu ve srovnání s okrajem.

Moderní intersticiální brachyterapie je založena na pravidlech Pařížské školy. Pařížská škola byla vyvinuta pro manuální afterloading používající iridiové zdroje s nízkým dávkovým příkonem. Vychází z použití lineárních zdrojů o homogenní lineární aktivitě, které jsou uspořádány v paralelních liniích vzdálených dle velikosti cílového objemu 0,5 – 2,0 cm, nejčastěji 1 – 1,5 cm.

Délka zdrojů musí vždy přesahovat cílový objem asi o jednu třetinu, aby byl zaujat v minimální tumorocidní dávce. Separace mezi zdroji a mezi jednotlivými rovinami je dána délkou zdroje a rozměry cílového objemu. Při objemových aplikacích tvoří průměty radioaktivních linií v rovině kolmé na jejich podélnou osu čtverce nebo rovnoramenné trojúhelníky.

Výpočet dávky se provádí v rovině kolmé na podélnou osu zdrojů v jejich středu. Dávka uprostřed mezi zdroji se nazývá basální dávkou a je považována za 100 %. Cílový objem musí být celý zaujat referenční isodosou, která je 85 % basální dávky a na ní se stanoví minimální tumorocidní dávka. Uvnitř implantátu je všude dávka vyšší a maxima dosahuje v těsné blízkosti zdroje, kde vzniká mikroskopický rukávec radionekrosy. Plánovací systémy pro brachyterapii umožňují výpočet isodosních plánů ve více rovinách. Protože Ir používané pro brachyterapii s nízkým dávkovým příkonem má krátký poločas rozpadu, je nutné provádět korekci ozařovacího času na klesající dávkový příkon během aplikace. K tomu se užívá počítačový program nebo korekční faktory z tabulek.

2. Guide gutter technika (technika žlábkových vodičů) :

Používá se v kombinaci s Ir hair piny a single piny pro manuální afterloading. Kovové duté zavaděče jsou umístěny paralelně v určených vzdálenostech do cílového objemu. Po kontrole geometrie aplikace jsou do dutých ramen zavedeny hair piny nebo single piny, na příčném raménku hairpinů či do ouška single pinů je navlečen chirurgický steh, vodičů je vytažen a zářič fixován stehem.

3. Technika dutých ocelových jehel (stainless hollow needles):

Duté ocelové jehly mají vnější průměr 1,9 mm, vnitřní 1,6 mm. Délka je různá, od 6 do 12 – 14 cm.

Používají se tam, kde je třeba zaručit dokonalou rovnoběžnost zářičů. Nejčastěji se používají v kombinaci se šablonou (template) opatřenou otvory, které zaručují dokonalou geometrii aplikace. Radioaktivní zdroje jsou umístěny v tenkých plastických trubičkách přímo do jehel.

Indikace : intersticiální boost u karcinomu prsu, karcinom prostaty, intersticiální aplikace u karcinomu vaginy, parametřií u karcinomu čípku děložního a karcinomu konečníku

4. Plastické trubičky :

Jsou nejrozšířenější metodou intersticiálních aplikací. Mohou být použity jak v kombinaci s manuálním afterloadingem tak s automatickými afterloadingovými přístroji určenými pro intersticiální aplikace.

Do cílového objemu se zavedou duté jehly, jejich správná separace a rovnoběžnost jsou verifikovány rentgenovým snímkem a vizuálně, jehlou je provléknuto silonové vlákno.

Zavedení trubičky je možné dvojím způsobem :

- a) – pushing technika : trubička je navlečena na silonové vlákno vyčnívající z konce jehly tak, aby se dotýkala konce jehly a pak se tlakem plastické trubičky vytlačí jehla a je nahrazena trubičkou.
- b) – pulling technika : trubička se připevní peanem k silonovému vláknu, jehla se odstraní a tahem za silonové vlákno se tkání protáhne trubička. Trubička má průměr 1,6 mm. Do trubičky se vkládá tenčí trubička s maketou zdroje. Provedou se snímky a výpočet a určí se délka a pozice zdroje. Zdroj se zavede do vnitřní trubičky a ta je pak zasunuta do silnější trubičky ve tkáni.

Pro afterloadingové přístroje se připravují trubičky se ztenčeným koncem na jednom nebo obou stranách, které slouží místo silonového vlákna. Po zavedení do tkáně se konce ustříhnou, vyndá se vnitřní trubička, která brání zalomení vnější trubičky, provede se snímkování a výpočet pomocí neaktivních maket zdrojů a konce trubiček jsou připevněny k AFL přístroji.

Indikace : karcinom rtu, bukální sliznice, intersticiální aplikace prsu.

5. Technika podkožních jehel :

Používá se pro malé povrchové léze, jako je např. u rtu, kůže nebo penisu. Podkožní jehly jsou zavedeny do cílového objemu podle zvolené geometrie, pozice je zkontrolována a pak je zaveden Ir zdroj průměru 0,3 mm přímo do jehly. Pozice jehel a jejich separace je zajišťována pomocí šablon či plastických trubiček.

6. Technika chirurgického hedvábí :

Ir drátek o průměru 0,3 mm je vložen do upraveného chirurgického pleteného vlákna a cílový objem je přímo prošit. Používá se pro malé tumory v obtížně aplikovatelných oblastech, jako jsou kožní nádory koutku očního.

g) MULÁŽE

Muláž se používá pro povrchní kožní nádory, např. primární spinocelulární karcinom kůže, kožní lentikulární rozsev.

Princip muláže spočívá ve vytvoření destičky příslušné tloušťky, která kopíruje povrch dané oblasti, na kterou jsou upevněny zdroje, eventuelně plastické trubičky, které se připojí k afterloadingovému přístroji.

Destičky se zhotovují z rozmanitých, nejčastěji termoplastických materiálů, je možné použít plexiskla či jiných hmot. Tloušťka destičky závisí na hloubce cílového objemu a použitých zářičích.

h) OČNÍ APLIKÁTORY

Používá se 1 mm tlustá vrstva ^{106}Ru , pokrytá vrstvou stříbra. Aplikátory jsou tvarovány hemisféricky s průměrem 13 nebo 14 mm, zevní průměr činí 15 – 25 mm. Konkávní stranou se přikládají na povrch oka, konvexní strana absorbuje 95% záření beta. Povrchový příkon záření gamma je 120 mGy/min. Používají se v léčbě maligních onemocnění oka, nejčastěji chorioidálního melanomu.

i) PERMANENTNÍ APLIKACE

Při permanentních aplikacích jsou ponechány zdroje v cílové tkáni na trvalo. Používají se radioizotopy s krátkým poločasem rozpadu opatřené biologicky inertním pouzdrem.

K tomuto typu aplikací se používaly zrna 222 radonu, později ^{198}Au a ^{125}I .

V současné době se používají pro některé hluboko uložené tumory, jako je nádor prostaty nebo nádory mozku. Nejprve jsou do tumoru umístěny mnohočetné duté ocelové jehly probíhající paralelně. Jakmile jsou rozmístěny a zkontrolována jejich geometrie, konce jehel jsou připojeny ke speciálnímu injektoru. Zrna ^{125}I jsou dodávána v zásobnících a automaticky transferována do injektoru podle potřeby. Radioterapeut po krocích vytahuje jehlu ze tkáně a vkládá jednotlivá zrna. Dosažení homogenní distribuce zrn vyžaduje značnou zkušenost s touto technikou.

Výpočet dávky vychází ze střední doby života permanentního zářiče, což je podíl poločasu rozpadu a $\ln 2$. Tím je dán čas aplikace a dopočítává se množství zářičů a jejich distribuce pro určitou dávku v určitém cílovém objemu.

4 KARCINOM PRSU

4. 1. *Historie*

První popis karcinomu prsu se dochoval z roku 1600 před Kristem ve starém Egyptě. Galén ve starověkém Římě přirovnal rozšířené lymfatické a krevní cévy u pokročilého karcinomu prsu ke krabím nohám a od té doby přichází název „cancer“. Až v roce 1940 Virchow vyslovil teorii o vzniku nádoru z epitelových buněk prsu a Halsted roku 1894 referoval v nemocnici Johna Hopkinse o svých výsledcích s radikální mastektomií jako metodou léčby karcinomu prsu. V té době byl karcinom prsu chápán jako lokální onemocnění a radikalita chirurgické léčby rostla až do tzv. „rozšířené radikální mastektomie“. Radikální výkony měly až 12 % mortalitu a objektivně hodnoceno, doba přežití operovaných žen nebyla významně zlepšena. Už proto, že se většinou jednalo o pokročilá stadia nemoci. Autorita Halsteda a některých jeho žáků však udržela tuto modalitu léčby téměř až do poloviny 20. století.

Od třicátých let onemocnění začíná být chápáno jako systémové a postižení lymfatických uzlin není obligatorní. G. Keynes začal již v roce 1924 provádět tumorektomii s inzercí radiových jehel jako počátek brachyterapie. Pětileté výsledky přežití byly srovnatelné s výsledky dosaženými radikální mastektomií. V roce 1948 vyvinul Dr. Patey tzv. modifikovanou radikální mastektomii, která šetří velký prsní sval. V 60. letech našeho století bylo provedeno mnoho srovnávacích i experimentálních studií, které potvrdily hypotézu karcinomu prsu jako systémového onemocnění. Další vývoj ozařovacích technik a přístrojů umožnil provádění tzv. prs šetřících (konzervativních) výkonů. Tyto konzervativní výkony prováděné za určitých podmínek měly stejné intervaly přežití jako modifikovaná nebo radikální mastektomie.

Karcinom prsu jako hormonálně dependentní nádor je považován od roku 1896, kdy Tomas Beatson prokázal regresi metastatického karcinomu prsu po oboustranné ovariectomii (kastrace). Ve 30. letech našeho století začaly série pokusů, které našly souvislost mezi estrogény a proliferací mléčné žlázy.

1932 – Lacassagne prokázal, že podání estradiol benzonátu bylo schopno indukovat tvorbu nádorů mléčné žlázy u kocourů a našel velké rozdíly v citlivosti koček na estradiol podle jejich druhu.

1941 – Noble a Collip prokázali spojení mezi růstem nádoru mléčné žlázy u krys a estrogenovým účinkem. Po inzerci podkožních pelet s estrogenem došlo k nádorovému růstu.

1953 – Huggins a Dao zavedli adrenalectomii jako další modalitu oblačního typu léčby postmenopauzálního karcinomu prsu.

1953 – Luft a Olivecrona a v roce 1956 Pearson referovali o efektu hypofyzektomie u metastatického karcinomu prsu postmenopauzálních žen. Tato endokrinní oblační léčba byla preferována do šedesátých let našeho století. Zlepšení bylo pozorováno přibližně u 25-35% pacientek.

Od poloviny 70. let byl zkoušen tamoxifen, který byl na začátku 70. let zaveden do praxe. V roce 1973 byla vyvinuta estrogen receptor pozitivní (ER+) buněčná linie lidského karcinomu prsu (linie MCF-7). Lippman v roce 1976 poprvé prokázal proliferaci této linie jako reakci na podání estrogenů a blokádu této proliferace tamoxifenem.

Klinické studie prokázaly zlepšení přežití a nádorovou regresi u pokročilých karcinomů prsu po oblační hormonální léčbě. Již v roce 1982 prokázal Klijn srovnatelný účinek podávání agonistů gonadoliberinu s chirurgickou kastrací.

4. 2. Anatomie prsu

Prsy jsou párový orgán, v němž je uložena mléčná žláza (glandula mamme) obklopená vazivovou a tukovou tkání pod kůží hrudi. Prs se klinicky rozděluje na čtyři kvadranty, centrální část a mamiloareolární komplex. Horní zevní kvadrant obsahuje největší masu žlázy a směrem k exile vybíhá v tzv. Rieffelův výběžek. Mamiloareolární komplex se skládá z dvorce (aveola mamme), který je více pigmentován než jeho okolí a ohraničen věnečkem glandulae aleorales. Uprostřed dvorce je prsní bradavka (papila mamme). Prs je fixován k přední stěně hrudníku povrchovou fascií, která tvoří jakousi kapsu, v níž je umístěno vlastní žlázné těleso.

Vlastní mléčná žláza se skládá z 15 až 20 laloků (lobi), které se dále člení v lalůčky (lobuli). Vývody z jednoho laloku se spojují do společného mlékovodu – ductus lactiferi, který vyúsťuje na mamile. Laloky jsou obklopeny tukem, který tvoří premamární a retromamární obal a ten dává prsu jeho charakteristický tvar.

Tvar prsu se mění v různých obdobích života ženy s věkem, hlavně pak v souvislosti s počtem těhotenství a porodů. Podle tvaru rozlišujeme prs plochý (mamma disciformis), prs polokulovitý (mamma hemispheroida), prs hruškovitý (mamma piriformis) a prs svislý, ochablý (mamma pendula). Ve stáří (po klimakteriu) mléčné žlázy involují, a tím se také celý prs zmenšuje.

4. 3. Epidemiologie

Karcinom prsu je nejčastější malignitou u žen a jeho incidence v rozvinutých zemích světa stále stoupá. Průběh incidence mortality ve světě je nejvyšší v USA, Švédsku, Velké Británii a nejnižší v jihozápadní Asii a Africe.

Mortalita se v České Republice drží na poměrně stálé úrovni oproti ostatním zemím Evropy a Severní Ameriky je stále vysoká. Mortalita v USA klesá o 2-3 000 úmrtí každý rok, v Evropě klesá ve Švédsku, Německu, Rakousku, Řecku, Švýcarsku a Velké Británii.

Z evropských zemí, kde mortalita roste je možné jmenovat Španělsko, Portugalsko, Maďarsko, Polsko a Itálii. Pokles mortality je vysvětlován

zavedením řádného mamografického screeningu (pokles o 20-30 %) a systémovou adjuvantní léčbou.

Prognóza nemoci záleží primárně na stadiu nemoci při diagnóze, lokální léčba (chirurgie, radioterapie) ji prakticky neovlivňuje, prodloužit interval přežití je možné očekávat více/méně jen od systémové léčby.

Nádory prsu jsou nemoci staršího věku, k výraznému vzestupu nastává po 40 resp. 45 roce života žen. V této věkové skupině však mají nádory horší prognózu, bývají typicky multifokální a jejich diagnóza nebývá včasná. Jednak se na nemoc nemyslí a senzitivita mamografie je u ženy ve fertilním období výrazně snížena. Věk do 35 let při diagnóze karcinomu prsu je nezávislým, prognosticky nepříznivým faktorem.

Nádory prsu dominují v příčinách mortality žen západní Evropy do 60 roku života. Pak převládají v příčinách mortality kardiovaskulární nemoci. To působí i relativní pokles incidence karcinomu prsu po 80 roce života, protože ženy v této věkové kategorii umírají více na jiné příčiny.

4. 4. Rizikové faktory

Jedná se o poměrně velmi heterogenní soubor vlivu z vnitřního i zevního prostředí, které různými mechanismy zvyšují riziko karcinomu prsu. Dá se říci, že působí jako promotory v několikastupňovém procesu kancerogeneze prsu. Avšak 70 % žen s diagnostikovaným karcinomem prsu nemá v anamnéze žádný rizikový faktor.

Dále je uveden přehled faktorů, které zvyšují riziko karcinomu prsu.

a) Vliv pohlaví

riziko žena : muž = 135 : 1

Endogenní hormony (estradiol, estron, progesteron, prolaktin) patří mezi tzv. promotory kancerogeneze. Karcinom prsu se nevyskytuje před pubertou, jeho frekvence je velmi nízká u monádových dysgenezí a tam, kde ovária z různých důvodů neprodukují sexuální hormony. Kastrace ve třetí dekádě života redukuje riziko až o 40 %.

b) Věk

Žena ve věku 50 let má celoživotní riziko vývoje karcinomu prsu 7 – 10 %, záleží v jakém regionu žije. Ve věku 60 let je možno očekávat vývoj karcinomu prsu v pětiletém období přibližně u 17 žen z 1000.

c) Rodinná anamnéza výskytu karcinomu prsu

Výskyt karcinomu prsu u přímého příbuzného (matka, sestra, dcera) zvyšuje riziko 2 – 3 násobně.

Přítomnost nádorů prsu u nepřímých příbuzných (babička, teta) zvyšuje riziko nepatrně, epidemiologické studie uvádějí hodnotu relativního rizika okolo 1,5.

Avšak až 80 % žen s karcinomem prsu nemá pozitivní rodinu anamnézu. Těchto nádorů prsu je naprostá většina – mluvíme o tzv. sporadickém karcinomu prsu.

Familiární (polygenní) karcinom prsu – znamená, že se karcinom vyskytl u jednoho nebo více příbuzných první či druhé linie, avšak nesplňuje Mendelovský vzorec autozomálně dominantní dědičnosti.

Vyskytuje se mezi 10 – 15 % všech případů a žena z této rodiny má riziko kolísající od rizika sporadického karcinomu až po absolutní riziko při kombinaci s dalšími rizikovými faktory (například přítomnost atypické hyperplazie duktálního epitelu v biopsii). Výše rizika závisí :

- na úrovni probuzeneckého stavu
- na věku ve kterém byl karcinom u příbuzného v rodině zjištěn
- na lateralitě procesu – jestli nemoc postihla jeden nebo oba prsy

Výskyt karcinomu prsu u matky před jejím 45. rokem života znamená trojnásobné zvýšení rizika pro dceru. Avšak při současném postižení matky a sestry stoupá relativní riziko až téměř na 14,0. Postižení první linie příbuzných karcinomem ovaria zvyšuje riziko karcinomu prsu podobně jako výskyt karcinomu prsu ve druhé linii příbuzných. Při postižení obou prsů karcinomem dosahuje riziko pro dceru 5,5 násobku a kombinace bilaterálního karcinomu u matky před jejím 45. rokem života jež dosahuje relativního rizika 8,8.

d) Regionální rozdíly

Za geografické rozdíly v incidenci karcinomu prsu a za trend incidence je ve velké míře odpovědný životní styl, stav výživy, životosprávy a nutriční zvyklosti dané oblasti. Orientální země mají výrazně nižší riziko, incidenci i mortalitu na karcinom prsu.

Západní životní styl tzv. „westernizace“ je spojen se stoupající incidencí karcinomu. Pro tento životní styl a životosprávu je typický vysoký příjem proteinů a živočišných tuků, který představuje více než 40 % přijaté energie z živočišné potravy. Opakem je tzv. východní typ životosprávy, který má projektivní vliv jak na incidenci tak na mortalitu karcinomu prsu. Potomci migrantů z jihovýchodní Asie, kde je incidence nádorů prsu nejnižší, do Spojených států mají stejnou incidenci karcinomu prsu jako obecná populace v USA.

e) Alkohol a riziko karcinomu prsu

Alkohol mírně zvyšuje riziko vývoje karcinomu prsu ne zcela jasným mechanismem účinku. V prsu však byly nalezeny alkohol-dehydrogenázové enzymy odbourávající alkohol podobně jako v játrech a tato reakce je provázena vývojem reaktivních volných radikálů. Zvýšení rizika bylo zaznamenáno jen pro víno a tvrdý alkohol. Riziko bylo vyšší u žen s anamnézou nezhoubné léze prsu, u žen s rodinnou anamnézou výskytu karcinomu prsu u sestry a u žen s časnou menopauzou.

f) Kouření cigaret a riziko karcinomu prsu

Na rozdíl od výrazného rizika vývoje karcinomu plic není kouření většinou považováno za významný rizikový faktor vývoje karcinomu prsu. Cigaretový kouř je směsí mnoha aromatických aminů, z nichž především N-nitrosaminy jsou silně kancerogenní. Detoxikace aromatických aminů se účastní N-acetyltransferáza 2 (NAT2)

g) Jiné neoplazie

Anamnéza Hodgkinovy nemoci je rizikový faktor karcinomu prsu. Doporučuje se roční mamografický screening 10 let po skončení léčby.

Gynekologické neoplazie jsou spojeny se zvýšeným rizikem druhého primárního nádoru v pořadí : prs, žaludek, tlusté střevo, štítná žláza.

4. 5. Diagnostika karcinomu prsu

Klinické příznaky :

- rezistence v prsu (rezistence bývá až ve 73 % objevena ženou samotnou při samovyšetření a ve 23 % při rutinním vyšetření manželem či přítelem)
- rezistence je spojena s citlivostí či bolestí jen v 15 %, mastodynie bez jiných příznaků byla v epidemiologické studii spojena s přítomností karcinomu v 5 – 8 %
- retrakce bradavky, která dříve nebyla
- patologická sekrece z bradavky (spojení s karcinomem jen asi ve 2 %)
- ekzantém a svědění bradavky (Pagetův karcinom)
- retrakce kůže (infiltrace Cooperových ligament tumorem)
- zesílení a zarudnutí kůže (inflamatorní karcinom)
- zduření spádových lymfatických uzlin v axile

4. 6. Základy kancerogeneze prsu

Karcinom prsu je způsoben změnou vlastností genetického materiálu somatických buněk, která má za následek deregulaci buněčného růstu, dělení buňky a normálního vývoje tkáně. Jedná se tedy o proces, nikoli o morfologickou entitu. Růst invazivního nádoru je výsledkem mnoha genetických změn, mutací nebo ztrát specifického genetického materiálu buňky. Předpokladem pro vývoj karcinomu prsu je aktivace specifických genových souborů – onkogenů (amplifikace), nadměrná a aberantní syntéza růstových faktorů a jejich receptorů se ztrátou kontrolních mechanismů (apoptóza).

Významnou genetickou aberací při vývoji karcinomu prsu představuje ztrátu funkce antiproliferačních mechanismů – tumor supresorických genů.

Karcinom vzniká pravděpodobně z jedné buňky, která se adaptuje na lokální prostředí v procesu své klonální evoluce. Na rozdíl od normálních buněk získávají nádorové buňky růstovou výhodu, jejich růst se vymyká kontrole a ztrácí své specializované vlastnosti. Není jasné, proč se vysoká incidence karcinomu mléčné žlázy vyskytuje mezi savci jen u několika živočišných druhů (myš, krysa, křeček, pes a člověk).

Klasická teorie kancerogeneze předpokládá přítomnost hyperplastického procesu duktálního epitelu prsu, který je typicky polyklonální. Získáním určité mutace dochází z jednoho buněčného klonu k vývoji neoplazie, která je na začátku svého vývoje monoklonální. Jednou porušený genom buňky ztrácí svou stabilitu a výsledkem je další sekvence mutací během dělení buněk daného klonu. Většina poruch replikace DNA a mutací nejsou slučitelné se životem buňky, která je mechanismem apoptózy eliminována. Některé buňky však mohou eliminaci uniknout, buňka přežívá s určitou řadou mutací, které je zapotřebí k získání invazivního a metastatického růstu. Vyvinuté neoplazie jsou důsledkem dalších genetických defektů a mutací opět typicky polyklonální.

Vývojová stadia kancerogeneze

Několikastupňový proces kancerogeneze prsu je formálně rozdělován do tří stadií :

- a) Indukce – proces, který zahrnuje všechny události a změny v buňce, které končí její maligní transformací. Většina látek, které tento proces zahajují (tzv. iniciátory) patří mezi kancerogeny.

Jedná se o širokou škálu látek od chemických kancerogenů z prostředí, ionizujícího záření, přes volné radikály vznikající ve tkáních až po účinek xenobiotik ze zevního prostředí.

Tento první krok spočívá v ireverzibilním poškození DNA (vznik kovalentních adduktů DNA). Oprava tohoto poškození DNA je možná, avšak za cenu zvýšení lokální proliferace a rizika další mutace. Při selhání mechanismů opravy nebo apoptózy k fixaci mutace. Tento proces nemůžeme zatím ovlivnit ani monitorovat.

- b) Promoce – do okamžiku promoce zůstává klon nádorových buněk v rovnovážném stavu s hostitelským orgánem. Délka tohoto období je ovlivňována různými látkami, tzv. promotery. Tyto látky pomáhají přežití nádorových buněk a nebo urychlují jejich progresi k invazivnímu růstu. Mezi ně lze zařadit hormony, růstové faktory nebo cytokiny.
- c) Vývoj invaze a metastazování – malý nádor, přibližné velikosti 1 mm³ vykazuje vysokou frekvenci apoptózy a nemůže dále růst bez vytvoření cévního zásobení. Hypoxické okolí nádoru a genetická nestabilita podporuje vývoj klonů buněk s mutovaným genem p53. Mutace tohoto genu umožňuje přežití mutovaných buněk inhibicí apoptózy.

Pro nádorovou progresi je nezbytná angiogeneze. Dochází k produkci angiogenních faktorů, které indukují neovaskularizaci a k inhibici antiangiogenních faktorů. Nádorová vaskularizace je nepravidelná, defektní nádorové cévy dovolují průnik fibrinogenu, tkáňového faktoru a tvoří fibrinová depozita. Endotelová bazální membrána cév je alterovaná a nové endotelové buňky vybíhají do nádoru. Zvyšuje se aktivita tkáňových proteáz, které desintegrují mezibuněčnou adhezi a umožňují invazi nádorových buněk do cév a okolí.

4. 7. Typy karcinomů prsu

a) Duktální karcinom

Invazivní duktální karcinom (IDC) tvoří 70 – 85 % všech maligních nádorů prsu. Podle definice WHO je diagnóza tohoto nádoru per exclusionem – nádor nelze zařadit do jiné skupiny invazivních nádorů prsu. Do této skupiny je možno zařadit duktální karcinomy s fibrózou, skirhotický a prostý karcinom.

Makroskopicky tvoří špatně ohraničenou formaci jejíž konzistence závisí na množství fibrózní tkáně. Nádor s velkým množstvím fibrózy je nazýván skirhus. Velikost kolísá od několika milimetrů po infiltraci celého prsu.

Mikroskopicky se vyskytují velké rozdíly v buněčnosti nádoru, v diferenciaci nádorových buněk a stromatu a v přítomnosti zánětlivé infiltrace

Duktální karcinom metastazuje především do kostí, plic a jater.

b) Lobulární karcinom

Lobulární karcinom představuje 10 – 14 % všech invazivních karcinomů prsu. Je jen o něco málo tužší než okolní zdravá tkáň a nevyskytují se v něm nekrózy, cysty nebo hemoragie. Nádor má tendenci být multifokálním, nádorové buňky vyplňují lobulus bez alterace jeho architektiky a mikrokalcifikace chybějí.

Prognóza lobulárního karcinomu a pravděpodobnost metastáz v regionálních lymfatických uzlinách je podobná jako u karcinomu duktálního. Lobulární karcinom stadia T1N0M0 má desetiletou mortalitu přibližně 6 % oproti duktálnímu karcinomu stejného stadia, který ji má 14 %.

Lobulární karcinom přednostně metastazuje do meningeálních prostor CNS, na serosní povrchy a do retroperitonea. Metastázy v GIT napodobují karcinom žaludku a jsou histologicky obtížně rozlišitelné od primárního karcinomu žaludku. Lobulární karcinom může metastazovat do ovarií a dělohy.

c) Tubulární karcinom

Tubulární karcinom je tvořen neoplastickými elementy, které napodobují normální duktální systém a většinou se jedná o dobře diferencovaný karcinom. Kalcifikace jsou přítomné v 50 % případů. Tubulární karcinom má velmi dobrou prognózu pokud je tvořen tubulárními elementy nejméně v 75 % nebo při velikosti primárního tumoru pod 1 cm. V těchto případech nebývají lymfatické axilární uzliny tumorem postiženy.

d) Medulární karcinom

Medulární karcinom byl identifikován před půl stoletím jako prognosticky příznivý typ karcinomu. Frekvence jeho výskytu je mezi 5 – 7 % všech invazivních karcinomů prsu. Tvoří dobře ohraničenou formaci, která makroskopicky a někdy i zobrazovacími metodami může být zaměněna za fibroadenom. Metastázy nádoru v lymfatických uzlinách jsou méně časté než u ostatních nádorů, délka přežití je určena velikostí tumoru. Prognóza je velmi dobrá u malých nádorů pod 3 cm v průměru a u nádorů bez postižení lymfatických axilárních uzlin.

e) Mucinozní karcinom (koloidní, gelatinosní, myxomatosní, mukoidní karcinom)

Tvoří asi 3 – 6 % všech invazivních karcinomů. Nádor je měkký na řezu našedlý s gelatinosním, mucinosním povrchem. Není opouzdřen, avšak bývá dobře ohraničený od okolní tkáně. Čistý mucinozní tumor má velmi dobrou prognosu a téměř vždy desetileté přežití.

Stadium nádoru T1 nemá většinou metastázy v lymfatických uzlinách. Recidivy a úmrtí se vyskytují až po 10 – 20 letech od operace.

a) Papilární karcinom

Papilární karcinom tvoří 1 – 3 % všech karcinomů prsu. Počet případů je velmi malý, vyskytuje se převážně v postmenopauzálním období života ženy. Nádor obsahuje intraduktální karcinom s papilárním vzorcem růstu a v postižení mnoha ductů.

Makroskopicky to jsou dobře ohraničené nádory, na řezu tmavě hnědé nebo hemoragické, velké nádory bývají cystické. Ženy s těmito nádory bývají starší, průměrný věk je okolo 57 let a pro cystickou variantu papilárního karcinomu se průměrný věk diagnózy pohybuje mezi 63 – 67 lety. Přibližně ve 22 – 34 % je přítomen výtok z bradavky. Nádor má dobrý jaderný grade, uniformitu proliferujících buněk a chybí zde myoepteliální buňky. Prognóza je obvykle velmi dobrá.

4. 8. TNM klasifikace nádoru

T-Primární nádor

- TX Primární nádor nelze posoudit
- T0 Žádné známky primárního nádoru
- Tis Karcinom in situ, Pagetova choroba bradavky bez prokazatelného tumoru
- T1 Nádor 2 cm nebo méně v největším průměru
- T1mic S mikroinvazí 0,1 cm nebo méně v největším průměru
- T1a Větší než 0,1 cm ale ne více než 0,5 cm v největším průměru
- T1b Větší než 0,5 cm, ale ne více než 1,0 cm v největším průměru
- T1c Větší než 1,0 cm, ale ne více než 2,0 cm v největším průměru
- T2 Nádor větší než 2,0 cm, ale ne více než 5,0 cm v největším průměru
- T3 Nádor větší než 5,0 cm v největším průměru
- T4 Nádor jakékoliv velikosti s přímým šířením na stěnu hrudní nebo kůži

- T4a Šíření na hrudní stěnu
- T4b Edém, ulcerace kůže prsu nebo satelitní kožní metastázy
- T4c Jak 4a, tak 4b dohromady
- T4d Zánětlivý (inflamatorní) karcinom

N- Regionální mízní uzliny

- NX Regionální mízní uzliny nelze posoudit (napr. již byly dříve odstraněny)
- N0 Žádné metastázy v regionálních mízních uzlinách
- N1 Metastázy v pohyblivých stejnostranných mízních uzlinách
- N2 Metastázy ve stejnostranných mízních uzlinách, které jsou fixované k sobě navzájem nebo k okolním strukturám
- N3 Metastázy ve stejnostranných mízních uzlinách podél arteria mammaria interna
- M Vzdálené metastázy
- MX Přítomnost vzdálených metastáz nelze posoudit
- M0 Nejsou vzdálené metastázy
- M1 Vzdálené metastázy

Staging

- Stadium 0 Tis N0 M0
- Stadium I T1 N0 M0
- Stadium IIA T0 N1 M0/T1 N1 M0/T2 N0 M0
- Stadium IIB T2 N1 M0/T3 N0 M0
- Stadium IIIA T0 N2 M0/T1 N2/M0/T2 N2 M0 T3 N1 M0/M0
- Stadium IIIB T4 jakékoliv N M0/jakékoliv T N3 M0
- Stadium IV Jakékoliv T jakékoliv A M1

5 HDR TERAPIE, ELEKTRONOVÁ TERAPIE

5. 1. HDR brachyterapie

Terapie určená k zachování původního vzhledu prsu s omezeným využitím chirurgických zákroků, přičemž procento odstranění nádoru a přežití je srovnatelné s radikálnějšími chirurgickými metodami. Pro pacientky je tato metoda výhodná po kosmetické i psychologické stránce, což zvyšuje kvalitu života těchto pacientek.

Poté, co je celý prs vystaven externímu záření (48 – 50 Gy po dobu 5,5 – 6 týdnů) pro místo, odkud byl vyříznut nádor, se využívá intersticiálních či elektronových paprsků jako tzv. „boost“.

Nejčastěji jsou pro brachyterapii vybírány ženy s velkým poprsím a rozsáhlým nádorem (>4 cm pod kůží), protože celkové množství elektronů je vysoké a objevuje se riziko výstupní dávky do plic. Nebo ženy, u kterých byl zjištěn nepatrný nádor nebo jeho neznámé okraje, u kterých neprobíhá reexcise, nebo s jinými málo se projevujícími patologickými příznaky, je totiž snadnější podat vyšší dávku do hloubky zároveň s implantátem. Brachyterapie je doporučována také pacientkám s rozsáhlým nádorem mléčných žláz.

HDR (nad 12 Gy/h) má vyšší efekt na tumor, ale ještě vyšší na pozdně reagující tkáň. V důsledku toho se zužuje terapeutické rozmezí mezi dávkou nezbytnou ke kontrole tumoru a dávkou vedoucí k pozdnímu postradiačnímu poškození. Proto je nutné HDR brachyterapii frakcionovat. Na druhé straně krátký ozařovací čas znamená vyšší komfort pro pacienty, umožňuje ambulantní léčbu a ozaření většího počtu pacientů. Aplikace při nízkém dávkovém příkonu trvá řádově desítky hodin, při vysokém dávkovém příkonu desítky minut.

Počet a velikost HDR frakcí je kompromisem mezi požadavkem radiobiologickým, kdy je preferován vyšší počet nižších frakcí, a komfortem pacienta a provozem oddělení,

kdy má přednost nižší počet větších frakcí.

V léčbě gynekologických malignit se používají obvykle jednotlivé HDR frakce o velikosti 4 – 7 Gy 1x nebo 2 x týdně. Při stanovení počtu a velikosti HDR frakcí k dosažení stejných biologických efektů jako má standardní LDR režim se využívá LQ model a klinická empirie.

HDR brachyterapie má pevné místo u gynekologických a intraluminárních aplikací, s úspěchem se uplatňuje i u intersticiálních aplikací, kdy se často frakcionuje 2 x denně.

5. 2. Elektronová terapie

Na onkologickém oddělení se k elektronovému záření používá lineární urychlovač. Lineární urychlovač (linac – linear accelerator) je založen na možnosti urychlení částic, např. elektronů, vysokofrekvenčními elektromagnetickými vlnami s vysokou energií v lineární trubici. Vysokoenergetické elektrony mohou být použity k záření nebo směřovány přes brzdný terčík a potom se používá brzdné záření.

První linac byl k terapii použit v roce 1953 a od té doby se uplatnil natolik, že v současnosti je nejvíce instalovaným radioterapeutickým přístrojem.

I když existují různé typy lineárních urychlovačů, radioterapeutické jsou založeny na pohyblivých nebo stacionárních elektromagnetických vlnách o frekvenci cca 3000 megacyklů/sekundu. Klasický linac má hlavici se součástmi sloužícími k produkci, kontrole a monitorování svazků.

Brzdné záření vzniká nepružnou srážkou elektronů s materiálem brzdného terčíku o vysokém Z, jako je wolfram. Terčík je chlazen vodou a je dostatečně silný, aby absorboval většinu elektronů. Jeho výsledkem je brzdné záření spojitě, s maximální energií rovnou počáteční energii elektronů. Průměrná energie fotonů je přibližně $1/3 - 1/2$ maximální energie.

Elektronový svazek

Elektronový svazek vychází z okénka urychlovací trubice jako tenký, tužkovitý, o průměru asi 3 mm. Tento svazek je veden na rozptylovací fólii, sloužící k rozptýlení elektronů na celé ozařovací pole. Rozptylovací fólie je tenká kovová fólie, nejčastěji z olova. Tenkost rozptylovací fólie stačí k rozptýlení elektronů, pouze malá část je přeměněna na brzdné záření, které potom kontaminuje elektronový svazek.

Ozařovací hlavice

Ozařovací hlavice se skládá ze silného stínění o vysokém atomovém čísle stínícího materiálu, jako je wolfram, olovo nebo jejich kombinace. Je zde brzdný terčik, rozptylovací fólie, ionizační komůrky, pevné i pohyblivé clony a optický zaměřovací systém.

Léčebný svazek je nejprve upraven systémem pevných clon, které jsou umístěny mezi brzdným terčikem a rozptylovací fólií. Brzdný svazek jde již kolimovaný skrz vyrovnávací filtr. Homogenizační filtr nepůsobí energeticky, ale plošně, to je tak, aby ozařované pole bylo v celém rozsahu homogenně ozářeno.

V případě elektronového svazku je filtr odstraněn. Homogenizovaný brzdný nebo elektronový svazek jde potom přes dávkový monitorovací systém skládající se z několika ionizačních komůrek. Funkcí těchto komůrek je určení dávkového příkonu, integrální dávky a symetrie ozařovaného pole. Nároky kladené na komůrky jsou značné, protože se jedná o velmi intenzivní radiační pole a svazek je pulsní. Po změření je svazek dále kolimován systémem pohyblivých clon. Clony jsou opět olověné nebo wolframové a umožňují pravoúhlé ozařovací pole plynule měnitelné od 0,5 x 0,5 cm do 40 x 40 cm při SAD 100 cm. K vlastnímu nastavení ozařovaného pole slouží světelný lokalizační systém v hlavici přístroje. Malý světelný zdroj je umístěn mezi komůrkami a tím je docílena shoda pole světelného a radiačního. Pokud jde o elektronový svazek, je nutno jej ještě upravit dalším elektronovým kolimačním systémem.

Tím jsou elektronové tubusy. Při výstupu elektronového svazku jsou pohyblivé clony otevřeny a na elektronovém tubusu jsou další clony, které vymezují užitečný svazek.

Rameno ozařovacího přístroje (Gantry)

Většina lineárních urychlovačů je konstrukčně řešena tak, že zdroj záření se může otáčet kolem horizontální osy. Pokud se ozařovací hlavičce (rameno přístroje) otáčí, centrální paprsek se pohybuje ve vertikální rovině.

Průsečík centrálního paprsku a osy rotace se jmenuje izocentrum.

Elektrony

Elektrony vysokých energií jsou v radioterapii používány již od 50. let. V počátečním období byly jejich zdrojem zejména betatrony. S rozvojem techniky v 70. letech dochází k rozvoji lineárních urychlovačů, což umožňuje širší zavádění elektronů do léčebného použití. Nejvíce se k léčení používá energie elektronů v rozmezí 4 – 15 MeV.

Tato energie umožňuje léčbu povrchových a podpovrchových nádorů (v hloubce méně než 5 cm) s charakteristickým spádem dávky za nádorovým ložiskem. K základním aplikacím patří nádory kůže, nádory rtů, ozáření hrudní stěny při komplexní terapii nádorů prsu, léčba nádorů hlavy a krku. Je jasné, že nádory uvedených lokalizací jsou léčeny i dalšími způsoby radioterapie, ovšem použitím rychlých elektronů můžeme dosáhnout odpovídající tumorózní dávky při současném šetření hlouběji uložených struktur.

5. 3. Způsoby ozařování elektronovou terapií

Nádory prsu patří k nejčastějším nádorovým onemocněním u žen, vzácně se vyskytují i u starších mužů. U řady pacientek jsou v době diagnózy lokálního onemocnění již přítomny regionální lymfatické metastázy, sekundární hematogenní ložiska nebo klinicky nezjistitelné mikrometastázy kdekoli v těle. Někdy se hovoří o nádorech prsu jako o systémovém onemocnění, obdobně jako např. u leukemie. V současné době u většiny pacientek lze onemocnění lokálně a regionálně zvládnout kombinovanou chirurgickou a radioterapeutickou péčí, problémem však zůstává rozšíření choroby, např. do plic, kostí, jater, mozku, vaječníků, kůže.

6 SROVNÁNÍ VÝSLEDKŮ LÉČBY OBĚMA METODIKAMI

6. 1. Metody a použité materiály

Po parciální mastectomii prsu pro tumor se celý prs musí ozářit a dávka záření do tumorózního ložiska navýšit buď punkturou či elektronovým zářením. Na onkologickém oddělení v Českých Budějovicích se k brachyterapii používá HDR přístroj Gammamed 12i, k elektronovému záření lineární urychlovač Varian.

V období od roku 2001 do roku 2003 podstoupilo na onkologickém oddělení v Českých Budějovicích 84 pacientek s histologicky potvrzenými nádory lokální odstranění nádoru a ozáření prsu, v některých případech i lymfatického systému v dané oblasti. Všechny pacientky byly pozorovány po dobu nejméně 3 let.

Všechny pacientky absolvovaly standartní vyšetření včetně lokalizace místa zákroku, po níž následovala biopsie nádoru (lumpectomie nebo kvadrantectomie). Cílem těchto chirurgických zákroků bylo odstranit všechny zřejmé (viditelné) i mikroskopické stopy nádoru s min. 1 cm silnou vrstvou normální prsní tkáně kolem míst nádoru. Stádia nádoru bylo stanovena na základě klinické a patologické klasifikace.

6. 2. Srovnání výsledků léčby od roku 2001 – 2003

V roce 2001 podstoupilo intersticiální brachyterapii HDR 20 pacientek.

rok	počet pacientek	recidivy	úspěšnost v %
2001	20 pacientek	0	100 %
2002	20 pacientek	2	90 %
2003	20 pacientek	1	95 %

rok	počet pacientek	kosmetický efekt po zákroku bez komplikací	kosmetický efekt po zákroku s komplikacemi	úspěšnost v %
2001	20 pacientek	10	10	50 %
2002	20 pacientek	0	2	90 %
2003	20 pacientek	0	1	95 %

V roce 2001 podstoupilo intersticiální brachyterapii HDR 20 pacientek. Pacientky byly sledovány po dobu tří let. Co se týče zhodnocení vzniku recidiv z výzkumu spočívá, že z celkového počtu 20 pacientek se pouze u třech pacientek objevily recidivy.

U hodnocení kosmetického efektu, kosmetické výsledky nebyly nijak ovlivněny typem ani intenzitou záření. Před zákrokem se u pacientek nevyskytovaly žádné kosmetické obtíže. Větší obtíže se vyskytly v případech po zákroku, byly to však drobné kosmetické vady typu fibrózy, zvýšené pigmentace nebo tvorby otoků operovaného prsu či horních končetin. Všechny tyto obtíže během tří let vymizely.

V roce 2002 podstoupilo intersticiální brachyterapii HDR 11 pacientek.

rok	počet pacientek	recidivy	úspěšnost v %
2002	11 pacientek	0	100 %
2003	11 pacientek	1	91 %
2004	11 pacientek	1	91 %

rok	počet pacientek	kosmetický efekt po zákroku bez komplikací	kosmetický efekt po zákroku s komplikacemi	úspěšnost v %
2002	11 pacientek	7 pacientek	4 pacientky	42 %
2003	11 pacientek	0 pacientek	2 pacientky	82 %
2004	11 pacientek	0 pacientek	1 pacientka	91 %

V roce 2002 podstoupilo intersticiální brachyterapii HDR 11 pacientek. Pacientky byly sledovány pod dobu tří let. Z celkového počtu 11 pacientek se recidivy objevily u dvou pacientek v rozmezí roku 2003 – 2004. U jedné pacientky se recidivy objevily ve formě nově vznikajících metastáz v kostech.

Co se týče zhodnocení kosmetického efektu před operací, byly pacientky spokojeny, pouze po zákroku hodnotí některé pacientky svůj stav jako „dobrý“. Většina pacientek byla však spokojena, jelikož komplikace vymizely (došlo k vymizení erytému či otoků.). U sedmi pacientek nedošlo po zákroku k žádným komplikacím.

V roce 2003 podstoupilo intersticiální brachyterapii HDR 11 pacientek

rok	počet pacientek	recidivy	úspěšnost v %
2003	11 pacientek	0	100 %
2004	11 pacientek	2	82 %
2005	11 pacientek	0	100 %

rok	počet pacientek	kosmetický efekt po zákroku bez komplikací	kosmetický efekt po zákroku s komplikacemi	úspěšnost v %
2003	11 pacientek	8 pacientek	3 pacientky	62 %
2004	11 pacientek	0 pacientek	2 pacientky	82 %
2005	11 pacientek	0 pacientek	0 pacientek	100 %

V roce 2003 podstoupilo intersticiální brachyterapii HDR 11 pacientek. Pacientky byly sledovány po dobu tří let. Z celkového počtu 11 pacientek se recidivy objevily u dvou pacientek a to v roce 2004, z čehož u jedné pacientky došlo ke znovuobjevení nádoru.

U zhodnocení kosmetického efektu pacientky před operací zhodnotily svůj stav za „dobrý“, po zákroku došlo u třech pacientek k mírné fibróze na místě odstranění nádoru a u dvou pacientek se dlouhodobě vyskytly otoky horních končetin, které asi po roce vymizely. Žádný z těchto případů si nevyžádal speciální léčbu. U osmi pacientek se žádné komplikace po zákroku neobjevily.

V roce 2001 podstoupilo terapii zářením (elektronovou terapii) 20 pacientek

rok	počet pacientek	recidivy	úspěšnost v %
2001	20 pacientek	0	100 %
2002	20 pacientek	0	100 %
2003	20 pacientek	1	95 %

rok	počet pacientek	kosmetický efekt po záření bez komplikací	kosmetický efekt po záření s komplikacemi	úspěšnost v %
2001	20 pacientek	4 pacientky	16 pacientek	20 %
2002	20 pacientek	0 pacientek	8 pacientek	60 %
2003	20 pacientek	0 pacientek	0 pacientek	100 %

V roce 2001 podstoupilo terapii zářením 20 pacientek. Pacientky byly sledovány po dobu tří let. K žádnému závažnému výskytu recidivy nedošlo, pouze u jedné pacientky došlo v roce 2003 k výskytu nových recidiv, které si vyžádaly novou terapii.

U kosmetického efektu se pacientky shodují, že před zářením byl jejich stav „dobrý“ nebo „ušel“, po záření se objevily komplikace ve větší míře. Ale nešlo o závažné komplikace, jednalo se u šestnácti pacientek erytém a zvýšenou fibrózu v oblasti záření a pouze u osmi pacientek zůstala zvýšená pigmentace. U čtyř pacientek nedošlo po zákroku k žádným komplikacím.

V roce 2002 podstoupilo léčbu zářením (elektronovou terapii) 11 pacientek

rok	počet pacientek	recidivy	úspěšnost v %
2002	11 pacientek	0	100 %
2003	11 pacientek	2 pacientky	82 %
2004	11 pacientek	1 pacientka	91 %

rok	počet pacientek	kosmetický efekt po záření bez komplikací	kosmetický efekt po záření s komplikacemi	úspěšnost v %
2002	11 pacientek	8 pacientek	3 pacientky	62 %
2003	11 pacientek	0 pacientek	1 pacientka	91 %
2004	11 pacientek	0 pacientek	0 pacientek	100 %

V roce 2002 podstoupilo léčbu zářením 11 pacientek. Pacientky byly sledovány po dobu tří let. Z celkového počtu 11 pacientek se objevily recidivy v rozmezí let 2003 – 2004 u tří pacientek.

Z hlediska hodnocení kosmetického efektu bylo po záření 8 pacientek bez komplikací, v roce 2002 se komplikace objevily u třech pacientek v podobě mokvavé dermatitidy a fibrózy kůže, podkoží a prsu. Pouze u jedné pacientky přetrvaly tyto potíže až do roku 2003.

V roce 2003 podstoupilo léčbu zářením (elektronovou terapii) 11 pacientek

rok	počet pacientek	recidivy	úspěšnost v %
2003	11 pacientek	0	100 %
2004	11 pacientek	0	100 %
2005	11 pacientek	0	100 %

rok	počet pacientek	kosmetický efekt po ozáření bez komplikací	kosmetický efekt po ozáření s komplikacemi	úspěšnost v %
2003	11 pacientek	9 pacientek	2 pacientky	78 %
2004	11 pacientek	0 pacientek	1 pacientka	91 %
2005	11 pacientek	0 pacientek	0 pacientek	100 %

V roce 2003 podstoupilo léčbu zářením 11 pacientek. Všechny pacientky byly sledovány po dobu tří let a po celou tuto dobu se u daných pacientek nevyskytly žádné recidivy.

Z hlediska hodnocení kosmetického efektu se u devíti pacientek neobjevily žádné komplikace naopak s komplikacemi se v roce 2003 objevily dvě pacientky, jejich komplikace spočívaly v pigmentaci ozářené kůže, fibróza kůže, podkoží a prsu, u jedné pacientky přetrvala fibróza až do roku 2004.

Srovnání obou metodik dle výskytu recidiv.

rok	počet pacientek HDR metodou	počet pacientek elektronovou terapií	úspěšnost HDR v %	úspěšnost elektronové terapie v %
2001	20	20	95 %	98 %
2002	11	11	94 %	91 %
2003	11	11	94 %	100 %
Celkový průměr	14	14	94 %	96 %

Při různé intenzitě obou metod jsme pozorovali stejné výsledky. V roce 2001 byl počet recidiv srovnatelný, i když větší úspěšnost vykazuje elektronová terapie (+3%), i když v celkovém poměru je to hodnota nepatrná.

V roce 2002 vykazuje větší úspěšnost HDR brachyterapie (+3%), ale opět je hodnota v celkovém poměru nepatrná.

V roce 2003 vykazuje větší úspěšnost elektronová terapie (+6%), což už není hodnota zanedbatelná, ale pokud zhodnotíme úspěšnost po dobu tří let zjistíme, že obě metody vykazují poměrně stejnou procentuální úspěšnost, jejich hodnoty co se týče z hlediska vzniku recidivy vykazují stejnou úspěšnost.

Srovnání obou metodik dle kosmetického efektu.

rok	počet pacientek HDR metodou	počet pacientek elektronovou metodou	úspěšnost HDR v %	úspěšnost elektronové terapie v %
2001	20	20	78 %	60 %
2002	11	11	71 %	84 %
2003	11	11	81 %	89 %
Celkový průměr	14	14	76 %	77 %

Kosmetické výsledky nebyly nijak ovlivněny typem ani intenzitou záření. U pacientek byly výsledky v obou případech vyhodnoceny jako dobré, u některých byly vyhodnoceny jako výborné (hlavně u případů, u kterých bylo použito elektronové záření). Přesto léčebné výsledky u kosmetického efektu jsou u obou metod rovnocenné.

1 ZHODNOCENÍ

Po parciální mastectomii prsu pro tumor se celý prs musí ozářit a dávka záření do tumorózního ložiska navýšit buď punkturou či elektronovým zářením. Na onkologickém oddělení v Českých Budějovicích se k brachyterapii používá HDR přístroj Gammamed 12i, k elektronovému záření lineární urychlovač Varian.

Cílem mé práce bakalářské práce bylo porovnání výsledků léčby karcinomu prsu oběma metodikami na onkologickém oddělení v Českých Budějovicích u pacientek léčených v letech 2001 – 2003.

Dle zdravotnické dokumentace jsem porovnala výsledky obou metodik a následně se snažila prokázat, že výsledky obou metodik, hlavně výskyt recidiv a kosmetický efekt by měly být rovnocenné.

Na základě zpracování jsem došla k závěru, že výsledky, co se týče procentuální úspěšnosti, opravdu rovnocenné jsou.

Pacientky byly sledovány po dobu 3 let, z důvodu toho, že se u některých pacientek neobjevily recidivy hned, ale až po 2 či 5 letech. Z toho důvodu se jedna z metodik v určitém období zdá jako úspěšnější, nicméně při konečném zhodnocení jsou metody rovnocenné, jak v případě vzniku recidiv, tak i v případě spokojenosti pacientek ohledně kosmetického efektu.

Tato bakalářská práce s názvem „Využití brachyterapie při léčbě karcinomu prsu“ byla pro mě poučná a přínosná, neboť se zabývá problematikou v dnešní době dosti diskutovanou pro stále větší nárůst nádorového onemocnění prsu.

EVALUATION

After treating the tumor with partial mastectomy of the breast the whole breast must be irradiated and the dose of irradiation applied to the tumor focus must be increased by means of puncture or electron beam. At the department of oncology of the hospital in České Budějovice, the HDR apparatus Gammamed 12i is used for brachytherapy while the linear accelerator Varian is used for electron beam.

The focus of my thesis was to compare the outcome of both methods at the department of oncology of the hospital in České Budějovice in the patients treated between the years 2001 – 2003.

I have compared the outcome of both methods according to hospital records in order to demonstrate that the outcome of these methods, in particular the occurrence of relapses and the cosmesis, should be equal.

On the basis of the elaboration of the data I concluded that the outcome really is equal as far as the percentage of successfully treated patients is concerned.

The patients were followed up for 3 years due to the fact that in some patients the relapses did not appear immediately, but only after 2 or 5 years. This is the reason why one of the methods seems more successful in particular period, nevertheless, when final evaluation is carried out the methods are equal as far as the occurrence of relapses as well as the patients' assessment of cosmesis are concerned.

This BA thesis entitled „The use of brachytherapy in treatment of breast cancer“ was extremely instructive and illuminating for me as it deals with an issue which is widely discussed in present day due to the always increasing rate of breast cancer occurrence.

8 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Abrahámová J., Atlas nádorů prsu, Praha : Grada, 2000, vydání 1., 326 str.
2. Jurečková A., Informační průvodce pro pacientky s karcinomem prsu, Brno, Masarykův onkologický ústav, 2002, 25 str.
3. Konopásek B., Karcinom prsu, Praha : Galén, 1997, vydání 1., 126 str.
4. Klener P., Klinická onkologie, Praha : Galén, 2002, vydání 1., 868 str.
5. Abrahámová J., 28. 2. 2007
<http://www.zdrav.cz/modules.php?op=modload&name=News&file=article&sid=963>
6. Breastcancer 10. 12. 2006
<http://www.breastcancer.org>
7. Rakovina prsu 3.1. 2007
<http://www.zdravcentra.cz/?act=bq-31&aid=2&oid=167>
8. Soumarová R., Kontroverzní otázky radioterapie lokálně pokročilého karcinomu prsu, Klinická onkologie, 2004
9. Rakovina prsu 12. 2. 2007
www.onkologie.zdn.cz ; www.senologie.cz
10. Dobbs J., Barrett A., Praktické plánování radioterapie, Praha : Anomal, 1992, brožové vydání, 312 str.
11. Spurný V., Šlampa P., Moderní radioterapeutické metody – Základy radioterapie, Vydal : Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, Brno, 1999, vydání 1, 118 str.
12. Radioterapie 22. 1. 2007
www.radioterapie.cz
13. Petera J., Moderní radioterapeutické metody – Brachyterapie, Vydal : Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1998, vydání 1., 33 str.
14. Hammer J., Mazon J., Breast boost – Why, How, When ?, Strahlenther onkol. 175 : 478 – 483, 1999

PŘÍLOHY

Obrázek č. 1 – „Specimen mammography“ s kovovým lokalizátorem. Mamografické vyšetření odebrané tkáně.

Obrázek č. 2 – Mamografický obraz nehmátného karcinomu v dolní polovině prsu. Nepravidelný stín, cípovitě vybíhající do okolí. Histologicky jde nejčastěji o infiltruující duktální karcinom.

Obrázek č. 3 – Mamografický obraz objemného karcinomu v centru prsu. Ložiskový stín tetroareolárně nepravidelného tvaru a kontury, retrakce bradavky a ztlustění stínu kůže. Ultrasonografický obraz karcinomu. Nepravidelná, převážně hypoechogenní formace s posteriorním akustickým stínem.

Obrázek č. 4 – Mamografický obraz benigní formace v centru prsu. Fibroadenom či cysta.

Obrázek č. 5 – Duktografický obraz intraduktálního papilomu. Nepravidelné projasnění v hlavním mlékovodu.

