

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Karolína Prokopcová

Kostní metastázy – možnosti léčby

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Yvona Klementová

Olomouc 2016

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 30. dubna 2016

podpis

Děkuji MUDr. Yvoně Klementové za odborné vedení při psaní bakalářské práce, za cenné rady a připomínky.

ANOTACE BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Typ závěrečné práce: Přehledová bakalářská práce

Téma práce: Kostní metastázy

Název práce: Kostní metastázy – možnosti léčby

Název práce v AJ : Bone metastases – the options of treatment

Datum zadání: 2015-09-23

Datum odevzdání: 2016-04-30

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav radiologických metod

Autor práce: Karolína Prokopcová

Vedoucí práce: MUDr. Yvona Klementová

Oponent práce: MUDr. Vlastislav Šrámek, Ph.D, MBA

Abstrakt v ČJ: Tato bakalářská práce řeší celou problematiku kostních metastáz od prvotního vzniku, procesu metastazování, přes diagnostické metody, až po samotnou léčbu tohoto onemocnění. Největší část je věnována radioterapii kostního postižení. Jedna kapitola je věnována úloze radiologického asistenta při léčbě kostních metastáz.

Abstrakt v AJ: This bachelore thesis deals with the problematic of bone metastases from its beginning, through the process of metastases, the diagnostic methods to the treatment of this disease. The main part is devoted to the radiotherapy of bone impairment. One of the chapter is dealing with the question of the work of radiologist's assistant during the treatment of bone metastases.

Klíčová slova v ČJ: kostní metastázy, léčba u kostních metastáz, diagnostika kostních metastáz, paliativní léčba, radioterapie

Klíčová slova v AJ: bone metastases, treatment of bone metastases, diagnosis of bone metastases, palliative treatment, radiotherapy

Rozsah: 36 stran/5 příloh

Obsah

Úvod	7
1 Struktura kosti.....	9
2 Epidemiologie a etiologie nádorů	10
3 Patofyziologie kostních metastáz.....	11
3.1 Proces metastazování	11
3.2 Místa vzdálených metastáz.....	12
3.3 Nádory metastazující do skeletu	12
4 Symptomatologie	14
5 Diagnostika kostních metastáz.....	16
5.1 Rentgenový snímek	16
5.2 Výpočetní tomografie.....	16
5.3 Magnetická rezonance	16
5.4 Vyšetření nukleární medicíny	17
6 Léčba kostních metastáz.....	19
6.1 Systémová léčba kostních metastáz	19
6.1.1 Chemoterapie a hormonální terapie při léčbě kostních metastáz.....	19
6.1.2 Léčba bisfosfonáty při léčbě kostních metastáz.....	20
6.1.3 Biologická léčba kostních metastáz.....	20
6.1.4 Analgetická léčba při tišení bolesti u kostních metastáz	21
6.1.5 Radioizotopová terapie při léčbě kostních metastáz.....	21
6.2 Lokální léčba kostních metastáz	22
6.2.1 Chirurgická léčba u kostních metastáz	22
6.2.2 Zevní radioterapie při léčbě kostních metastáz.....	22
6.3 Paliativní radioterapie kostních metastáz	24
6.3.1 Plánování radioterapie	24

6.3.2	Frakcionace, dávka záření a technika radioterapie.....	25
6.3.3	Polotělové ozáření	27
6.3.4	Ozařování po chirurgické stabilizaci	27
6.3.5	Nežádoucí účinky radioterapie.....	28
7	Úloha radiologického asistenta při radioterapii kostních metastáz.....	30
	Závěr.....	32

Úvod

Tématem moji přehledové bakalářské práce jsou možnosti léčby u pacientů s kostními metastázemi. V této práci je zkoumaná celková problematika kostních metastáz, od prvotního vzniku, přes epidemiologii a etiologii, symptomatologii, diagnostiku až po jejich léčbu, která je většinou kombinovaná a nejedná se tedy pouze o radioterapii. Jedna celá kapitola je věnovaná úloze radiologického asistenta při radioterapii kostních metastáz, jejich chování může částečně ovlivnit přístup pacienta k celé léčbě.

Léčba kostních metastáz je označovaná jako multidisciplinární, kdy dochází ke kombinaci lokální léčby a léčby systémové. V mnoha případech se jedná o léčbu finální, i přesto je na ni kladen velký důraz, stejný jako u pacientů s lepší prognózou.

Mnoho pacientů přichází do zdravotnického zařízení již v pokročilém stádiu onemocnění a cílem všem zdravotnických pracovníků je co nejvíce zlepšit jejich kvalitu života. Dalším cílem je zmírnění pacientových nesnesitelných bolestí pohybového aparátu, se kterými je tato nemoc spjata. Komplikací je také možnost vzniku patologických fraktur, prevencí jejich vzniku je opět radioterapie.

Po prostudování dostatečného množství vstupní literatury byly vysloveny tyto otázky:

1. Jaké informace byly publikovány v problematice kostních metastáz a které nádory nejčastěji metastazují do skeletu?
2. Jaké informace byly publikovány o diagnostických metodách u kostních metastáz?
3. Jaké informace byly publikovány o léčbě kostních metastáz radioterapií a jiných léčebných možnostech?

Na základě těchto otázek byly stanoveny následující cíle:

1. Předložit dohledané informace o příčině vzniku kostních metastáz a které nádory nejčastěji metastazují do skeletu.
2. Předložit dohledané informace o diagnostice kostních metastáz.
3. Předložit dohledané informace o léčbě kostních metastáz radioterapií a jiných léčebných možnostech.

Pro zkoumané informace a stanovení cílů byla použita tato vstupní literatura:

1. ŠLAMPA, Pavel, PETERA, Jiří et al. *Radiační onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-469-0. Praha: Karolinum, 2007. ISBN 978-80-246-1443-4.
2. KLENER, Pavel. *Klinická onkologie*. Praha: Galén, 2002. ISBN 80-7262-151-3. Praha: Karolinum, 2007. ISBN 80-246-0468-X.
3. KORANDA, Pavel a kol. *Nukleární medicína*. 1. vyd. Olomouc, 2014. ISBN 978-80-244-4031-6.
4. FELTL, David, CVEK, Jakub. *Klinická radiobiologie*. 1. vyd. Havlíčkův Brod, 2008. ISBN 978-80-7311-103-8.
5. PORŠOVÁ, Martina, PORŠ, Jaroslav, KOLMBO, Ivan, PABIŠTA, Richard. *Současná léčba kostních metastáz*. *Urologie pro praxi*, 2007, roč. 8, č. 6, s.216-222. ISSN: 1213-1768

Informace potřebné k napsání této přehledové bakalářské práce byly čerpány z odborných databází: PubMed, MEDLINE a Medvik. Mimo tyto zdroje byl využit i internetový prohlížeč Google Scholar. Na základě zadání klíčových slov bylo dohledáno 49 odborných článků. Pro tuto přehledovou bakalářskou práci bylo využito 9 článků. Zbývající články neobsahovaly potřebné informace, proto nebyly pro tuto bakalářskou práci potřebné. Tyto články byly doplněny 12 knižními tituly.

1 Struktura kosti

Kost je pojivová tkáň vznikající procesem zvaným osifikace. Jako každá pojivová tkáň i kost se skládá z buněk, vazivových vláken a mezibuněčné hmoty, má nezastupitelnou funkci v lidském organismu. Spolu s klouby a vazy vytváří lidskou kostru (skeleton), která slouží jako opora měkkým částem těla a zároveň zajišťuje ochranu některým orgánům, jako jsou například mozek, srdce a plíce (Naňka, 2009, s. 11).

Kostní tkáň obsahuje dvě základní složky: složku ústrojnou a složku neústrojnou. Ústrojná složka nebo-li složka organická, nazývaná také ossein, je tvořena kolagenními fibrilami a amorfní hmotou. Neústrojná složka obsahuje krystaly solí, které jsou zabudovány do složky organické. Tato složka je zodpovědná za pevnost a tvrdost kostní tkáně, při zachování určité pružnosti (Naňka, 2009, s. 4).

Buňky kostní tkáně můžeme rozdělit do 3 typů: osteoblasty, osteocyty a osteoklasty. Osteoblasty jsou buňky s dlouhými výběžky, díky kterým jsou v kontaktu s dalšími osteoblasty a dochází k látkové výměně kosti. Jejich uspořádání je podobné jako uspořádání v jednovrstevném epitelu. Tyto buňky se specializují na syntézu kostní matrix. Postupem času se kolem nich hromadí zmíněná kostní matrix a dochází k přeměně osteoblastů na osteocyty. Osteocyty se uplatňují především při uvolňování minerálů z kostní tkáně. Jsou proto důležité při udržování hladiny vápníku v tělních tekutinách. Osteocyty jsou buňky v klidovém stádiu a nemají již schopnost se dělit. Po vstřebání kostní tkáně degenerují, nebo se přemění zpět v osteoblasty. Osteoklasty jsou mnohoaderné buňky, které fungují při odbourávání kostní tkáně. Jejich přítomnost je velmi důležitá při přestavbě kostní tkáně. Vytvářejí prostor pro novotvorbu kosti. Mají tedy opačnou funkci než osteoblasty a jejich aktivita je regulována pomocí specifických proteinů a hormonů (Čihák, 2001, s. 65).

2 Epidemiologie a etiologie nádorů

Epidemiologie studuje výskyt nemocí v populaci a snaží se o vyhledání faktorů a podmínek, které toto rozmístění ovlivňují. V České Republice poskytuje přehled epidemiologických ukazatelů Ústav zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS). Z poskytovaných údajů vyplývá, že počet nově vzniklých případů nádorového onemocnění v ČR trvale stoupá. Vzestup není rovnoměrný pro veškeré typy nádorů a liší se i podle pohlaví. U mužů se nejčastěji vyskytuje bronchogenní karcinom, u žen karcinom prsu, rovněž tyto dva typy nádorů nejvíce metastazují do skeletu. Podrobný sběr statistických dat umožňuje posoudit i regionální rozmístění výskytu nádorových onemocnění. Tyto údaje mohou být cennými informacemi pro hledání příčin těchto rozdílů a spojitosti se škodlivinami zevního prostředí, s ekologickými, sociálními a jinými faktory, které mohou ovlivnit incidenci nádorového onemocnění (Klener, 2002, s. 7).

Zhoubný nádor prsu je nejčtenějším zhoubným nádorem u žen. V roce 2011 bylo zjištěno 6620 případů. V přepočtu na 100 tisíc žen představuje 123,9 případů. U mužů je nejčastěji se vyskytujícím zhoubným nádorem karcinom prostaty. V roce 2011 bylo hlášeno 6964 případů, jedná se o mírný nárůst oproti roku 2010. U zhoubných nádorů plic je častější výskyt u mužů (4482 případů, tj. 87 případů na 100 tisíc mužů) v porovnání s výskytem u žen (2033 případů, tj. 38 případů na 100 tisíc žen).

Tab. 1 *Incidence kostních metastáz a medián přežití*

Tab. 1 Incidence kostních metastáz a medián přežití^D		
Typ nádoru	Incidence (%)	Medián přežití od diagnózy (měsíce)
myelom	70–95	6–54 měsíců
TU prostaty	65–75	12–53 měsíců
TU prsu	65–75	19–25 měsíců
TU plic	30–40	6–7 měsíců
TU štítné žlázy	60	48 měsíců
TU ledviny	20–25	12 měsíců
TU moč. měchýře	40	6–9 měsíců

(Postgraduální medicína)

3 Patofyziologie kostních metastáz

Vznik nádorového růstu je ovlivněn mnoha faktory, ať už vnitřními či vnějšími. Mezi vnitřní faktory se řadí faktory genetické. Mezi vnější spadá například kouření, špatná životospráva, nadměrné vystavení ionizujícímu záření apod.

Věková hranice, kdy se uvažuje o možnosti metastatického původu ložiska ve skeletu, se posunula během posledních 25 let z 50 na 35 let věku. Při vrozených genetických poruchách se musí uvažovat o rizicích vzniku skeletálních metastáz i v mladším věku (Krška, 2014, s. 677).

3.1 Proces metastazování

Metastazování nádoru znamená šíření nádorových buněk do oblastí, které jsou vzdáleny od prvotního ložiska. Jedná se o velmi složitý proces, který můžeme rozdělit do čtyř stupňů (tzv. metastatická kaskáda):

- a) Invaze nádoru do okolí – nádorové buňky pronikají do bazální membrány, kde dochází ke ztrátě spojitosti buněk a tím k rozložení této membrány a k invazi nádorových buněk. Metastazování je usnadňováno sníženou expresí E-cadherinu, jedná se o transmembránový protein významný pro buněčnou morfologii (Klener, 2002, s. 64).
- b) Transport nádorových buněk – k transportu dochází buď lymfatickou, nebo krevní cestou. Dojde-li k průniku nádorových buněk do oběhu, nemusí nastat metastazování. Nádorové buňky se dostávají do prostředí, které je pro ně nevhodné. Na základě imunitní odpovědi organismu (makrofágy, granulocyty, T-lymfocyty a NK-buňky) dojde k jejich eliminaci na minimum. Oxid dusnatý (NO) má cytotoxický účinek a navozuje jejich apoptózu. Důležitá je také forma přítomnosti genu p53, tento gen reguluje mechanismy proliferace, diferenciaci a apoptózy. Mutací získává gen vlastnosti opačné. U mnoha druhů nádoru je častým nálezem právě mutace genu p53 (Klener, 2002, 65).
- c) Nidace nádorových buněk – k uhnízdění buněk dochází v kapilární síti parenchymatózních orgánů jen za specifických podmínek, zejména je-li vnitřní výstelka kapilár narušena (Klener, 2002, s. 65).
- d) Růst metastázy v novém prostředí – k růstu a šíření nádorových buněk dochází pouze ve vhodném prostředí. Tam, kde je neustálý přísun živin a kyslíku.

Proliferace buněk je ovlivněna přítomností růstových faktorů, jejichž koncentrace je rozmanitá v jednotlivých orgánech. Může to být růstový faktor z trombocytů (PDGF – Platelet Derived Growth Factor), transformující růstový faktor (TGF – Transforming Growth Faktor), epidermální růstový faktor (EGF) ovlivňující proliferační mechanismy (Klener, 2002, s. 66).

3.2 Místa vzdálených metastáz

Nejčastěji se metastázy maligních nádorů vyskytují v játrech, plicích, mozku, kostech, kůži, mízních uzlinách. Játra jsou orgánem, kam metastazuje mnoho primárních nádorů, především karcinomy zažívacího ústrojí. Důvodem je vysoké prokrvení jaterní tkáně, tím se řadí mezi vhodné prostředí pro uchycení nádorových buněk. Plíce patří mezi častá sídla vzdálených metastáz různých mimohrudních nádorů. Nejčastějším zdrojem je karcinom prsu, germinální nádory a další (Klener, 2002, s. 308).

Nejčastějším primárním nádorem metastázy v mozku je bronhogenní karcinom, především malobuněčný karcinom (až 60%). Metastázy v mozku jsou zhruba 10krát častější než primární nádory v tomto orgánu (Klener, 2002, s. 307).

Metastázy do kůže jsou vzácné. Primárním nádorem metastazujícím do kůže je karcinom prsu (až 70%), dále maligní melanom, bronhogenní karcinom. Typickou lokalitou bývá kůže na hrudníku a na břiše (Klener, 2002, s. 311).

Lymfogenní metastázy se prvně vyskytují v regionálních mízních uzlinách. Z hlediska stážování a léčby má proto lymfadenektomie a následné histologické vyšetření spádových lymfatických uzlin velký význam.

3.3 Nádory metastazující do skeletu

Obecně metastázy vznikají v místech, které jsou velmi dobře prokrvené (tzv. červená kostní dřevina), ve středních částech dlouhých kostí, v obratlích, v pánvi, v žebrech a v lebce. Mikroprostředí kosti je vhodné pro úchyt a rozmnožení nádorových buněk. Nádorové buňky, které se do kostní tkáně dostávají krevní cestou se zde začínají vázat a tím dochází ke zvýšené tvorbě látek narušujících správnou obměnu kostní tkáně a způsobují především osteolýzu. Proto většina nádorů tvoří osteolytické metastázy. U karcinomu prostaty, někdy u karcinomu prsu, močového měchýře, meduloblastomu se vyskytují osteosklerotické metastázy. Mezi nejčastěji metastazující nádory do skeletu se řadí karcinom prsu (47-85 %), karcinom prostaty (33-85 %) a bronhogenní karcinom (30-60 %). Nejedná se ovšem o jediné nádory šířící se do

této vzdálené oblasti. Karcinom štítné žlázy, adenokarcinom ledvin, kolorektální karcinom, děložního čípku také mohou metastazovat do skeletu. Nejčastěji jsou kosti postiženy u mnohočetného myelomu (Šlampa, 2007, s. 379). U pacientů s karcinomem prostaty je 93 % pravděpodobnost pětiletého přežití, při šíření do skeletu se průměrné přežití zkracuje až na 29 měsíců. Pacienti s kostními metastázami přežívají přibližně 6-48 měsíců (Krška, 2014, s. 210).

4 Symptomatologie

Časná stádia kostního postižení bývají často bezpříznaková. Prvním objevujícím se symptomem bývá bolest. Jednak je to z důvodu, že kostní dřev je inervovaná nociceptivními C-vlákny nebo bolest může být podmíněna podrážděním periostu, útlakem okolních nervů, křečemi svalů. Skeletální bolest bývá tupého rázu, bez přesného určení místa bolesti. Dojde-li k fraktuře nebo poškození periostu kosti, bolest je ostrá a dobře lokalizovatelná (Klener, 2004, s. 29).

Bolest objevující se u onkologických pacientů se může rozdělit do tří typů, dle způsobu vzniku:

- a) Somatická – pochází ze svalů, kůže nebo kloubů. Může být hloubková nebo povrchová. Tato bolest je typická pro kostní metastázy.
- b) Viscerální - vzniká při stimulaci receptorů uložených v nitrobřišních a nitrohručních orgánech působením zvětšování nádoru. Obvykle je doprovázena reakcemi vegetativního systému, například pocením a tachykardií.
- c) Neurogenní – vzniká při poškození centrálního nebo periferního nervového systému nádorem (Klener, 2002, s. 312).

U pacientů se skeletálním postižením může docházet vlivem změn v metabolismu vápníku k hyperkalcémii. Ta se projevuje širokým spektrem obtíží. Jedná se například o zvracení, nevolnost, mohou se objevit i vředové choroby. Vlivem hyperkalcémie mohou být postiženy i ledviny, kdy dochází k polyurii, v závažných případech až k akutní či chronické ledvinné nedostatečnosti. Na centrální nervový systém působí hyperkalcémie bolestmi hlavy až ztrátou vědomí. Při zvýšené hladině vápníku se pacient cítí malátně, unaveně a po delším trvání takového stavu může začít trpět anorexií. Z hlediska kardiovaskulárního systému se objevují změny na elektrokardiografu, hypertenze a v pozdním stádiu i srdeční arytmie (Krška, 2014, s. 212).

Vlivem šíření nádorových buněk může dojít k útlumu aktivity kostní dřevě (myelosuprese), k útlumu krvetvorby. Výsledkem je snížená tvorba bílých krvinek (leukopenie), tím zvýšená náchylnost k infekcím, nedostatek červených krvinek (anémie), s tím spojená únava, dušnost a nedostatek krevních destiček (trombocytopenie), s tím spojená vyšší krvácivost (Tomášek a kol.2015, s.86).

K nejzávažnějším komplikacím patří patologické fraktury, které vznikají důsledkem

utlačování kostní tkáně a nevyrovnané činnosti osteoklastů a osteoblastů. Bolestivost je typická pro lokální umístění nádoru, při metastatickém postižení kostí pánve se bolest bude vyskytovat v této oblasti a ne jinde. Často bývají postižené dlouhé kosti (femur, humerus) a to v jejich proximálních částech, z důvodu jejich velké zatíženosti. Poměrně časté jsou patologické fraktury v obratlích, kdy může dojít buď k fraktuře obratlového těla, jeho posunu a tím k útlaku míchy a míšních nervů, což se projeví neurologickými příznaky. Další příčinou podobných neurologických příznaků může být propagace nádorových mas z obratlových těl do míšního kanálu. V obou případech se jedná o akutní událost v onkologii, pokud chceme zachovat funkce a hybnost pacienta je potřeba do 24-48 hodin přistoupit k chirurgické léčbě. Pokud je pacient v takovém stavu, že není schopen podstoupit chirurgickou léčbu nebo jsou metastázy mnohočetné, je na místě léčba kortikoidy a využití radioterapie. Vhodné je pacienta fixovat stabilizačními pomůckami, například korzetem apod. (Krška, 2014, s. 211).

Jak už bylo psáno výše, pokud došlo k postižení kosti nádorem, zvyšuje se aktivita osteoklastů a dochází k resorpci kosti, ale už nedochází k jejímu zpětnému nahrazování tkání novou. Kost se tak v důsledku toho stává oslabenou, ztrácí na své pevnosti a je větší riziko vzniku zlomenin. Díky řadě klinických studií se zjistilo, že na aktivitu osteoklastů působí inhibičně bisfosfonáty a tím snižují riziko vzniku kostních zlomenin, zároveň snižují hladinu vápníku v krvi (Pochop, 2012, s. 10).

Stabilizace fraktury se provádí například osteosyntézou, ať už zevní nebo vnitřní, exkochleací, při které se ostrou lžící vyškrabává odumřelý obsah orgánu. Přítomnost kostních metastáz radikálně zkracuje délku přežití pacienta (Krška, 2014, s. 693).

Při vzniku kostních fraktur stoupá riziko úmrtí. U pacientů s karcinomem prostaty je toto riziko až o 23% vyšší, u pacientek s karcinomem prsu nárůst až o 32% (Paulíková, 2011, s. 753).

5 Diagnostika kostních metastáz

Každému diagnostickému vyšetření musí předcházet odebrání anamnézy a pečlivé klinické vyšetření. Již v této fázi může vyšetřující lékař pojmout podezření na postižení skeletu, ale nelze určit možnou příčinu a rozsah postižení. Proto by mělo následovat zobrazovací vyšetření, aby došlo k potvrzení nebo naopak k vyvrácení kostního metastatického postižení (Klener, 2002, s. 79).

5.1 Rentgenový snímek

V dřívějších dobách spadal prostý rentgenový snímek mezi nejzákladnější vyšetřovací metody. V dnešní době, kdy máme k dispozici pokročilejší zobrazovací metody, jako například výpočetní tomografii (dále jen CT), magnetickou rezonanci (dále jen MR) nebo scintigrafii skeletu, ustupuje prostý rentgenový snímek do pozadí (Klener, 2002, s. 96).

Na rentgenovém snímku je kostní přestavba viditelná pouze v pozdějším stádiu. Aby byly změny viditelné, úbytek kostní tkáně musí dosáhnout 30 – 50% její substance. Ovšem nezastupitelnou funkci má rentgenový snímek v průkazu kostních zlomenin (Klener, 2002, s. 96).

5.2 Výpočetní tomografie

CT vyšetření pomáhá při určení velikosti rozšíření kostních metastáz v určité oblasti. Využívá se pro komplexní zobrazení anatomických struktur, zejména v oblasti páteře, pánve a lebky. Pomocí CT vyšetření můžeme zjistit případnou nestabilitu kosti. U osteoplastických metastáz je kost homogenně vysoce denzní. U osteolytických metastáz jsou ložiska vůči kostní tkáni neostře ohraničená. Velmi důležitá je v rozlišení kostní metastázy od hemangiomu (Klener, 2002, s. 97).

5.3 Magnetická rezonance

V současné době patří MR k nejcitlivějším zobrazovacím metodám v diagnostice kostních metastáz v kostní dřeni. V její prospěch svědčí i to, že nepoužívá ionizující záření, ale využívá magnetické pole a tudíž pacienta nezatěžuje žádnou radiační zátěží. Nádorové buňky obsahují větší množství vody, než samotná kostní dřev. Vlivem toho dochází ke změně magnetických vlastností. Vyšetření magnetickou rezonancí slouží například ke zjištění rozsahu útlaku míchy způsobené kostními metastázemi v oblasti obratlů (Klener, 2002, s. 97).

5.4 Vyšetření nukleární medicíny

V posledním období zaznamenala vyšetření v nukleární medicíně rychlý vývoj. Důležitou roli hraje fakt, že došlo k velkému pokroku na poli přístrojovém i radiofarmaceutickém.

Mezi vývojově nejvyspělejší zobrazovací techniky patří hybridní SPECT/CT a PET/CT přístroje. Výhoda těchto přístrojů spočívá v současném provedení scintigrafického i radiodiagnostického vyšetření.

Scintigrafie skeletu

Scintigrafie skeletu (celotělová scintigrafie skeletu) spadá v České Republice mezi přesné metody při zobrazení kostních metastáz. Pacient je řádně poučen o průběhu vyšetření a musí s ním souhlasit. Dochází k aplikaci radiofarmaka intravenózně. Nejčastěji používaným radiofarmakem při tomto vyšetření jsou difosfonáty značené ^{99m}Tc , jejichž aktivita se pohybuje v rozmezí 500-800 MBq, u dětí je aktivita spočítána podle tabulek (Koranda, 2014, s. 131).

Za 2-4 hodiny po aplikaci radiofarmaka dochází k samotnému vyšetření, které se provádí v přední a zadní projekci. Provádí se celotělové vyšetření, které zaručí zobrazení kostí v celém těle. Díky vysoké citlivosti dojde k detekci osteoplastických metastáz, které se vyobrazí jako „horká“ ložiska (ložiska se zvýšenou patologickou kostní přestavbou). Takto zobrazená ložiska jsou detekovatelná až o několik měsíců dříve než jsou prokazatelné strukturální změny na rentgenovém snímku (Koranda, 2014, s. 134).

Scintigrafie skeletu zároveň slouží k zaznamenávání průběhu a úspěchu léčby. Mezi relativní kontraindikace patří gravidita a kojení. V těchto případech je nutné posoudit závažnost onemocnění a nutnost provedení tohoto vyšetření (Koranda, 2014, s. 134).

Třífázová scintigrafie skeletu

Při tomto vyšetření opět dochází k zobrazování rozložení kostní přestavby, ovšem od celotělové scintigrafie se liší v časovém zobrazování od podání radiofarmaka. U třífázové scintigrafie skeletu dochází k zahájení snímání již při aplikaci radiofarmaka (Koranda, 2014, s. 133).

- První fáze – fáze perfúzní, dynamická scintigrafie, která je provedena v období 1-2 minutách ihned po aplikaci radiofarmaka. Při této fázi sleduje průtok krve v zobrazované oblasti.

- Druhá fáze – fáze tkáňová, taktéž fáze krevního poolu je důležitá při přechodu radiofarmaka z krve do měkkých tkání a kostí. Statický scintigram je prováděn během 3.-5. minuty po podání radiofarmaka.
- Třetí fáze – fáze pozdní, jedná se o statickou celotělovou scintigrafii. Je prováděna zhruba 3-4 hodiny po podání radiofarmaka (Koranda, 2014, s. 133).

SPECT

SPECT (z angl. Single-photon emission computed tomography, neboli jednofotonová emisní výpočetní tomografie) je zobrazovací metoda sloužící jako doplňkové vyšetření k celotělové scintigrafii. Jedná o zobrazení rozložení radiofarmaka v těle pacienta. Po samotném snímání dochází pomocí zpětné filtrované projekce nebo iterativní metody k matematické rekonstrukci rozložení radiofarmaka z jednotlivých řezů. Opět tato metoda slouží k zobrazení funkce orgánu nebo k metabolické aktivitě. V současné době jsou na trhu i přístroje SPECT/CT, jedná se o SPECT doplněné CT vyšetřením. Jeho výhoda spočívá v tom, že dochází k zobrazení anatomických struktur. Lékaři se tak mohou lépe orientovat ve snímcích a přesněji diagnostikovat ložisko (Koranda, 2014, s. 29).

PET

PET (z angl. Photon emission tomography, neboli pozitronová emisní tomografie) je zobrazovací metoda spadající do vyšetření v nukleární medicíně. Využívaným radiofarmakem je FDG (fluorodeoxyglukóza), která se přeměňuje na glukózu. Rychle se dělicí nádorové buňky potřebují hodně glukózy, a proto ji akumulují ve zvýšeném množství a díky tomu dochází k lepšímu kontrastu mezi nádorovými buňkami a okolím. I zde došlo k vývoji a vznikly hybridní PET/CT přístroje. Díky těmto přístrojům dochází jak k citlivému zobrazení vychytávání a rozložení radiofarmaka, tak i k podrobnějšímu zobrazení anatomických struktur. Zároveň dochází k celkovému zkrácení vyšetření (Koranda, 2014, s. 150).

6 Léčba kostních metastáz

Jedním z cílů léčby kostních metastáz je ulevit od bolesti doprovázející toto onemocnění, zachovat mobilitu pacienta, zabránit vzniku kostních příhod a tím zkvalitnit život pacienta (Poršová, 2007, s. 217). Moderní onkologické metody výrazně zvýšily délku přežití pacientů se skeletálním postižením, od prvotního záchytu onemocnění přežívá jeden rok až 80 % nemocných. Platí to zejména u pacientů, pozitivně reagujících na některý typ léčby nebo mají-li přítomnou pouze solitární metastázu ve skeletu (Krška, 2014, s. 677).

Léčba kostních metastáz je multidisciplinární. Často dochází ke kombinaci lokální léčby a léčby systémové. V lokální léčbě se užívá zevní radioterapie a chirurgická léčba. Systémová léčba, chemoterapie a hormonální terapie jsou dány typem primárního nádoru (Klener, 2002, s. 459).

6.1 Systémová léčba kostních metastáz

Mezi systémovou léčbu kostních metastáz zahrnujeme analgetickou léčbu, léčbu pomocí bifosfonátů, které působí inhibičně na aktivitu osteoklastů, chemoterapii, hormonální terapii, léčbu pomocí radioizotopů a biologickou léčbu (Klener, 2002, s. 459).

6.1.1 Chemoterapie a hormonální terapie při léčbě kostních metastáz

Při léčbě chemoterapií jsou využívány cytostatika. Jedná se o cytotoxické protinádorové látky mající utlumující účinek na buněčné dělení. Tyto látky jsou nejčastěji podávány v injekční formě do žíly, ale v dnešní době jsou také preparáty ve formě tabletové. Chemoterapie neovlivňuje pouze samotný nádor, ale i potíže z něho vyplívající. Léčba pomocí cytostatik působí jak na nádorové buňky, tak na buňky zdravé a proto má řadu nežádoucích účinků (Pacík, 2014, s. 5). Mezi užívané cytostatika jsou řazeny například alkylační látky (cyklofosfamid, cisplatina), interkalační látky (doxorubicin, epirubicin) a inhibitory mikrotubulů (taxany, estramustin) (Klener, 2002, s. 459).

Hormonální léčba má velký význam v paliativní léčbě kostních metastáz u hormonálně závislých nádorů. Tato léčba je tedy indikovaná dle typu primárního nádoru. Metastázy karcinomu prsu pozitivně reagují na antiastrogeny (Tamoxifen) a inhibitory aromatáz (anastozol, letrozol, aromasin), účinné mohou být taktéž androgeny. U karcinomu prostaty se využívají agonisté LHRH (buserelin, goserelin, leuprorelin a triptorelin), antiandrogeny (flutamid, bicalutamid), popřípadě estrogeny nebo přípravky, které jsou

kombinací estrogenu a cytostatika (estramustinfosfát) (Klener, 2004, s. 30). Nevýhoda spočívá v tom, že u antiandrogenní terapie dochází k rezistenci na tyto hormony a bolest se proto často vrací (Jarolím, 2008, s. 110). U hormonálně aktivních nádorů může mít příznivý účinek tzv. ablativní hormonální léčba (ovarektomie, orchiektomie) (Klener, 2004, s. 30).

6.1.2 Léčba bisfosfonáty při léčbě kostních metastáz

Na konci dvacátého století bylo objeveno, že tyto látky působí inhibičně na aktivitu osteoklastů, zároveň byl zjištěn jejich terapeutický účinek při snižování rizik hyperkalcémie a jejich vliv na zmírnění bolesti. Jejich nesporná výhoda je v oddálení vzniku patologických fraktur dlouhých kostí nebo páteře. Tím umožňují oddálení chirurgického výkonu, který by mohl působit záporně na psychické či fyzické zdraví pacienta. Bisfosfonáty jsou děleny na dvě základní skupiny: bisfosfonáty první generace a bisfosfonáty generace druhé. První generace je typická nepřítomností dusíku v molekule, mezi tuto skupinu řadíme etidronát, klodronát. Druhá generace se vyznačuje přítomností dusíku ve své molekule, patří sem zoledronát, pamidronát, ibandronát (Poršová, 2007, s. 221).

Podle ASCO (American Society of Clinical Oncology) se doporučuje začít s léčbou bisfosfonáty okamžitě po zjištění výskytu kostních metastáz, jako prevence vzniku patologických fraktur a bolesti. Největší účinek na tlumení růstu a rozmnožování nádorových buněk a na zánik těchto buněk u karcinomu prostaty má kyselina zoledronová. Mezi závažné vedlejší účinky při užívání bisfosfonátů patří osteonekróza čelisti, ta se nejčastěji vyskytuje u pacientů s karcinomem prsu (Poršová, 2007, s. 221).

6.1.3 Biologická léčba kostních metastáz

Biologická (cílená) léčba využívá obranyschopnosti organismu v boji proti rakovině. V současné době jsou známy struktury a pochody uvnitř i na povrchu buňky, díky tomu našli vědci molekuly a pochody, typické pro buňky nádorového onemocnění a ve zdravých tkáních se buď nevyskytují vůbec, nebo jen v malé míře. V cílené léčbě se používají léčiva, která působí pouze na tyto molekuly a pochody. Dochází k oslabení růstových schopností nádorových buněk, k ničení nádorových buněk nezávisle na jejich generačním cyklu, zároveň k označení buněk nádoru, aby byly dobře rozpoznatelné vlastním imunitním systémem. Cílem biologické léčby je obnovit funkci protinádorové imunity a zapojit ji do léčby zhoubného onemocnění. Primárně se biologická léčba využívá v případech, kdy je nádorová populace menší. Klinické studie prokázaly, že tato léčba může být účinná i při větším počtu nádorových buněk, uplatňuje se v praxi zejména jako doplňková metoda v případech, kdy hlavní nádorová

masa byla zlikvidována jiným způsobem. Měla by tak přispět k odstranění tzv. zbytkové nemoci a zaručit vyléčení (Klener, 2002, s. 223).

6.1.4 Analgetická léčba při tišení bolesti u kostních metastáz

V první řadě musí mít na paměti, že u kostních metastáz se jedná veskrze o léčbu paliativní, proto se musíme zaměřit také na léčbu bolesti nebo alespoň její zmírnění, která je jedním z klíčových symptomů. Analgetika se nasazují podle síly jejich účinku. V České Republice je nízká spotřeba opioidů, jednak to může být z důvodu jejich návykovosti a jednak kvůli administrativních překážkách při jejich předepisování (Pochop, 2012, s. 9).

Při slabé bolesti jsou podávány neopioidní analgetika kombinovaná s koanalgetiky, jakými jsou například ibuprofen, paracetamol, naproxen a další. Při střední bolesti jsou indikovány slabé opioidy, jako například kodein, dihydrokodein nebo tramadol. Tyto slabé opioidy se můžou kombinovat i s neopioidními analgetiky. Při silné bolesti jsou podávány silné opioidy a postupem času se jejich dávky mohou zvyšovat. Mezi tyto analgetika řadíme například morfin, hydromorfon, fetanyl nebo oxykodon. Léčbu pomocí analgetik omezují jejich vedlejší účinky. Při jejich déletrvajícím užívání může docházet k zácpám, nevolnosti a zvracení. U silných opioidů může docházet k závislosti pacienta na těchto lécích (Poršová, 2007, s. 218).

6.1.5 Radioizotopová terapie při léčbě kostních metastáz

Terapie pomocí radionuklidů alfa a beta se provádí na oddělení nukleární medicíny. Látka, která se selektivně vychytává a akumuluje v nádorové tkáni je označená vhodným radionuklidem a tím dojde k efektivnímu způsobu radiační likvidace tumoru. Při radioizotopové terapii je potřeba znát biologické (farmakokinetické) vlastnosti nádorové tkáně, podle kterých se aplikuje do metabolického prostředí organismu vhodné radiofarmakum. To se dostane dovnitř nádorového ložiska a radiací odstraňuje nádorové buňky. Není proto nutné znát přesnou lokalizaci nádoru, jelikož radiofarmakum se vychytá i v ložiscích o nichž nemusíme vědět. Při paliativní analgetické léčbě kostních metastáz se používá ¹⁸⁶Re-HEDP (hydroxyethylidenediphosfonate) u pacientů s hormonálně rezistentním karcinomem prostaty a u karcinomu prsu (Doležal, 2011, s. 34). Toto radiofarmakum není vhodné pro analgetickou léčbu osteolytických metastáz, jelikož v okolí kostní metastázy se nevyskytuje jen zvýšené osteoblastické aktivity (Doležal, 2011, s. 35).

Dále se využívá ⁸⁹Sr-Cl (Metastron), ^{117m}Sn-DTPA (dietyltriaminopentooctová

kyselina) a ¹⁵³Sm-EDTMP (ethylendiamintetrametylenfosfonová kyselina) (Nestával, 2002, s. 5).

6.2 Lokální léčba kostních metastáz

6.2.1 Chirurgická léčba u kostních metastáz

V dnešní době jsou rozlišována tři základní kritéria k indikaci u chirurgické léčby: indikace diagnostické, paliativní a kurativní (Krška, 2014, s. 678).

Mezi diagnostické indikace se řadí klinicko-radiologická diferenciální diagnostika mezi primárním kostním tumorem a metastatickým poškozením kostí. Uplatňuje se zde i diferenciální diagnostika typu metastatického onemocnění u duplicitních či vícečetných maligních nádorů, onkolog musí znát přesný původ metastatického tumoru vzhledem k různým typům léčby jednotlivých primárních nádorů (Krška, 2014, s. 678).

Paliativní indikace je v chirurgické intervenci u kostních metastáz nejčastější, hlavním cílem je zlepšení kvality života pacientů. Jednou z indikací je míšň, kořenová nebo neurogenní léze způsobená útlakem nervové tkáně růstem nádoru. Indikace bolesti se zúžila na neurogenní bolest při kompresi míšňích kořenů nádorem v případě, kdy nedošlo k jeho motorickému výpadku či míšňí lézi. Poslední indikací je léčba možných patologických zlomenin. Riziko vzniku patologických fraktur lze posuzovat dle Mirelsova skóre (Krška, 2014, s. 678). V oblasti páteře je chirurgické řešení indikováno u nemocných s prognózou přežití delší než 3-6 měsíců a při probíhajícím nebo hrozícím kolapsu páteře nebo při neurologickém poškození. V oblasti dlouhých kostí je chirurgické řešení u hrozících či vzniklých patologických fraktur indikováno při minimální očekávané délce přežití 6 týdnů a tehdy, je-li předpokládána mobilizace pacienta krátce po operačním výkonu (Šlampa, 2014, s. 312).

U kurativní léčby se jedná o možnost dosáhnout chirurgického odstranění celého nádoru nebo alespoň makroskopicky zjistitelného nádoru (tedy chirurgická resekce R0 nebo alespoň R1) (Krška, 2014, s. 678).

6.2.2 Zevní radioterapie při léčbě kostních metastáz

V současné době je nejvyužívanější paliativní léčbou zevní radioterapie. Zmírňuje bolest pacienta, dochází k částečnému zpevnění oslabené kosti a tím k zlepšení kvality života onkologicky nemocného pacienta. Je používána při lokalizovaném kostním poškození (Šlampa, 2011, s. 281).

Při zevní radioterapii je zdroj záření umístěn mimo tělo pacienta. Zavedením megavoltážní terapie dochází ke snížení povrchové dávky (efekt šetření kůže), k vyšší procentuální hloubkové dávce, k menšímu rozptylu do stran a ke stejné absorpci v kostech i v měkkých tkáních (Klener, 2002, s. 134).

Zdroje záření v radioterapii:

a) Lineární urychlovač

Mezi nejčastější zdroje záření v radioterapii jsou používány lineární urychlovače. Jde o přístroj urychlující nabitě částice pomocí elektrického pole. Základem stavby lineárního urychlovače je vzduchoprázdná trubice, ve které jsou uspořádány elektrody. Na tyto elektrody je přivedeno vysokofrekvenční napětí. Při vstupu elektricky nabitě částice do trubice dochází k jejímu urychlení pomocí přepólování elektrod. Takto urychlené elektrony jsou směřovány na terčík, díky kterému jsou zabrzděny a vzniká tak vysokoenergetický fotonový svazek záření. Svazek je dále tvarován clonami kolimátoru. Lineární urychlovače jsou konstruovány tak, že centrální osa kolimovaného svazku záření míří do jednoho bodu - izocentra. Izocentrum se obvykle nachází ve vzdálenosti 100 cm od zdroje záření a lokalizuje se zhruba do středu ozařovaného objemu. Moderní lineární urychlovače jsou vybaveny klínovými filtry, individuálními bloky a tubusy pro elektronový svazek. Nedílnou součástí těchto přístrojů je polohovatelný stůl s plovoucí deskou. Na stěnách ozařovny jsou zaměřovací lasery sloužící ke správnému nastavení pacienta. Jejich paprsky jsou vysílány ve třech rovinách, jejichž průsečík určuje izocentrum (Navrátil, 2005, s. 387).

b) Radioizotopový ozařovač

Jedná se o buď o kobaltové, nebo cesiové ozařovače.

Kobaltový ozařovač využívá jako zdroj záření ^{60}Co . Zdroj je umístěn v hlavici, která slouží jako stínění. Záření je zahájeno v okamžiku přesunutím zdroje z klidové do pracovní polohy nad výstupní otvor. Svazek je vymezen dvěma páry primárních clon, které se navzájem pohybují nezávisle. Nevýhoda kobaltových ozařovačů spočívá ve velikosti polostínu (Šlampa, 2007, s. 49).

Cesiový ozařovač se používal pro ozařování z krátké vzdálenosti s indikací pro povrchovou terapii. Tento typ ozařovačů se již nevyrábí (Šlampa, 2007, s. 50).

c) Rentgenový ozařovač

Tyto ozařovače jsou schopny produkovat záření od 5 kV do 400 keV i více. Volba energie závisí na vzdálenosti ozařovaného objemu od povrchu těla. Čím hlouběji je ozařovaný

objem uložen, tím větší energii musíme zvolit. Dříve se rentgenová terapie rozdělovala na hloubkovou, polohloubkovou a povrchovou. V současné době jsou vyráběny univerzální terapeutické rentgenové přístroje. Spojením různého vrcholového napětí a použitím rozdílných filtrů do svazku záření můžeme získat rozdílnou kvalitu záření na rozdílném stupni homogenity (Šlampa, 2007, s. 52). Terapeutický rentgenový ozařovač je využíván při kontaktní terapii, zejména při ozařování patních ostruh, kostních metastáz a kožních tumorů (Šlampa, 2007, s. 50).

6.3 Paliativní radioterapie kostních metastáz

Ozáření kostních metastáz je nejčastěji indikovanou paliativní radioterapií u generalizovaného nádorového onemocnění. Paliativní ozáření kostních metastáz představuje 50-80 % případů z celkového počtu indikací u paliativní radioterapie. Tato metoda je indikovaná pro její analgetický efekt a pro zpevnění kosti reosifikací. Tím dochází ke snížení rizika vzniku patologických fraktur (Šlampa, 2007, s. 379). Tato léčba je tedy indikovaná u pacientů, kdy není možné onemocnění vyléčit ani při kombinované protinádorové léčbě (Šlampa, 2007, s. 377).

Dle WHO (World Health Organization) je paliativní léčba definovaná jako: *„Paliativní medicína je celková léčba a péče o nemocné, jejichž nemoc nereaguje na kurativní léčbu. Nejdůležitější je léčba bolesti a dalších symptomů, stejně jako řešení psychických, sociálních a duchovních problémů nemocných. Cílem paliativní medicíny je dosažení co nejlepší kvality života nemocných a jejich rodin.“*

6.3.1 Plánování radioterapie

Nejprve dochází ke stanovení ozařovaného pole na radioterapeutickém simulátoru. Ozařovaný objem zahrnuje metastatické ložisko + lem 3-5 cm, u metastáz postihujících obratlová těla se doporučuje lem minimálně jednoho obratle kraniálním i kaudálním směrem, se zahrnutím potencionální měkkotkáňové složky. U ostatních metastatických lokalit se osobitě zohledňují anatomické kontury. Bezpečnostní lem musí být vztažen i k možným nepřesnostem v průběhu ozařování, zvláště u často téměř imobilních pacientů (Šlampa, 2011, s. 282).

Důležitá je verifikace z hlediska plánování opakovaného ozáření stejné lokality (Šlampa, 2011, s. 283).

6.3.2 Frakcionace, dávka záření a technika radioterapie

Celková dávka radioterapie se dělí do jednotlivých dávek – frakcí. Rozdělení celkové dávky na frakce je výhodná z hlediska reparace a regenerace zdravých tkání. Nádorové buňky mají nižší regenerační schopnosti než buňky zdravých tkání. Frakcionací je tedy dosaženo vyhovujícího účinku radioterapie – maximálního biologického účinku na nádorové buňky a zároveň minimálního účinku na tkáň zdravou (Šlampa, 2007, s. 380).

U kostních metastáz je popsáno velké množství dávkových a frakcionačních režimů. V praxi ale bývá nejčastější režim s celkovou dávkou 30 Gy v 10 frakcích v průběhu 2 týdnů (Šlampa, 2011, s. 282). Další dávková a frakcionační schémata jsou v tabulce:

Tab. 2 *Dávková a frakcionační schémata pro paliativní ozařování kostních metastáz*

Celková dávka	Počet frakcí	Dávka na frakci	Celková doba léčby	Poznámka
40,5 Gy	15	2,7 Gy	3 týdny	
40 Gy	20	2 Gy	4 týdny	
30 Gy	10	3 Gy	2 týdny	Nejčastěji používaný režim
25 Gy	5	5 Gy	1 týden	
24 Gy	6	4 Gy	2 týdny	hypofrakcionace
20 Gy	4	5 Gy	1 týden	
15 Gy	5	3 Gy	1 týden	
8 Gy	1	8 Gy	1 den	Jednorázová RT

(Šlampa, 2007, s. 381)

Díky některým studiím se prokázala přímá závislost analgetického efektu na velikosti celkové dávky, v jiných se to nepotvrdilo. Je známo, že jednorázové ozáření má ve srovnání s delšími frakcionačními režimy o vyšší dávce stejný efekt po dobu tří měsíců, v delším časovém rozmezí jsou účinnější režimy s více frakcemi (Šlampa, 2007, s. 381). Stejně tak nebyly zaregistrovány podstatné rozdíly v nežádoucích účincích mezi jednotlivými frakcionačními režimy (Šlampa, 2014, s. 310).

Po jednorázovém ozáření (1x8 Gy) byla častěji předepsána reiradiace pro recidivu bolesti. Zároveň bylo upozorováno vyšší procento flare up fenoménu bolesti u jednorázového ozáření. Rekalifikace – obnovení obsahu vápníku v kosti (kostní stabilizace) byla po jednorázovém ozáření nižší než při frakcionačním režimu (10x3 Gy) (Šlampa, 2014, s. 310).

Jednorázové ozáření se obecně nedoporučuje do míst s předchozím zákrokem na páteři, u pacientů, kde by byla reiradiace sporná, u dlouhých kostí s lézí nad 3 cm (hrozící

patologická fraktura), po ortopedických stabilizacích, u pacientů v dobrém klinickém stavu (Šlampa, 2014, s. 310). Naopak jednorázové ozáření nebo méně frakcí se volí u pacientů ve špatném celkovém stavu, se špatnou prognózou nebo u pacientů, u kterých chceme dosáhnout pouze analgetického účinku (Šlampa, 2011, s. 283).

Z radiobiologického hlediska je zřejmé, že biologický účinek celkově aplikované dávky není pouhým součtem biologických účinků jednotlivých frakcí. Mezi frakcemi dochází k různým biologickým pochodům, které Whitters označil jako „4 R“:

- a) **Reparace** – oprava poškozených i zdravých buněk. Reparační procesy nastupují už během záření a pokračují dalších několik hodin. Na těchto procesech se podílejí enzymatické systémy, které se souhrnně označují jako Elkindův fenomén.
- b) **Repopulace** – náhrada poškozených buněk buňkami z klidové fáze buněčného cyklu (Go).
- c) **Reoxygenace** – zmenšením počtu nádorových buněk se zlepšuje zásobení kyslíkem, čímž se zvyšuje efekt záření na buňky (tzv. kyslíkový efekt), které jsou citlivé na ozáření.
- d) **Redistribuce** – při ozáření dochází k redukci nádorových buněk v radiosenzitivních fázích. V optimálním případě to má za následek posun nádorových buněk směrem k M fázi buněčného cyklu (Feltl, 2008, s. 9-17).

Nověji se zařazuje i radiosenzitivita (citlivost tkání na záření). Radiosenzitivita má přímý vztah k dávce záření. Čím je nádorová buňka citlivější na záření, tím nižší dávka je potřebná k jejímu zničení. Radiosenzitivita závisí také na reprodukční aktivitě buněk a je nepřímě úměrná stupni rozlišení buněk. Ellingerovo pravidlo stanovuje, že senzitivita nádorů sleduje radiosenzitivitu tkání, ze které nádory pocházejí (Šlampa, 2007, s. 32).

Technika léčby se odvíjí od lokalizace kostních metastáz, nejčastěji se jedná o jednoduché ozařovací techniky - technika jednoho přímého pole, ta se indikuje v případě, kdy metastatická ložiska jsou uložena blízko pod povrchem těla, ale i pro mnohočetné obratlové metastázy. Technika dvou protilehlých polí se používá při ozáření metastatických ložisek pánevních kostí a kyčelních kloubů (Šlampa, 2007, s. 380). U CT plánování v 3D (metastázy v obratlových tělech) se využívají zejména dvě konvergentní pole (Šlampa, 2011, s. 283). Při mnohočetném postižení skeletu se používají velkoobjemové ozáření horní nebo dolní poloviny těla (Binarová, 2010, s. 194).

Poloha pacienta při ozařování se volí dle lokalizace postižení a možností pacienta

zaujmout požadovanou polohu. Jelikož pacienti často trpí bolestmi, důležité je, aby v dané poloze vydržel po celou dobu ozařování. Proto není striktně předepsaná ozařovací poloha. Obvykle se ale jedná o supinační polohu na zádech, event. pronační, semisupinační nebo jinou polohu podle tolerance pacienta (Šlampa, 2014, s. 311).

Dosažení úlevy od bolesti je prokazováno u 73 % nemocných s metastázemi v páteři, u 88 % nemocných s postižením dlouhých kostí končetin, u 67 % nemocných s onemocněním pánevního skeletu a u 75 % nemocných s metastatickým postižením v jiných částech kostry (Šlampa, 2007, s. 381).

U některých pacientů může po počáteční pozitivní reakci na léčbu dojít k návratu bolesti. Poté se může zvážit reiradiace (Hynková, 2009, s. 174). Indikace k tomuto ozáření je individuální, musí se zohlednit předchozí efekt a časový interval do návratu bolesti. Na základě lokalizace postižení se volí aplikovaná dávka a frakcionace (Šlampa, 2011, s. 283).

6.3.3 Polotělové ozáření

Tato metoda je indikována při mnohočetném metastatickém postižení, v dnešní době je využívána spíše výjimečně, je nahrazována léčbou systémovou. U polotělového ozáření (HBI, half body irradiation) se používá buď jednorázové ozáření o velikosti dávky 6-8 Gy nebo frakcionovaná režim (15 Gy při dávce 2,5-3 Gy na jednu frakci). S ohledem na kritické orgány (plíce), časná a pozdní postradiační změny jsou používány i jiná frakcionační schémata. Například při ozařování horní poloviny těla je aplikovaná dávka 10 Gy za 1 týden, při ozařování dolní poloviny těla je dávka 14 Gy za 1,5 týdne. Tímto je možné dosytit vyšší dávkou oblast, kde je stále přetrvávající bolest nebo kde hrozí fraktura (Šlampa, 2011, s. 285).

Výhodou této metody je, na rozdíl od lokálního ozáření, že pacienti udávají úlevu od bolesti již během 48 hodin, nezávisle na citlivosti primárního nádoru k radioaktivnímu záření (Hynková, 2009, s. 174).

Polotělové ozáření je spojené s přechodnou akutní toxicitou, proto není vhodné u pacientů se zřetelně sníženou krvetvorbou. Je potřeba znát výchozí hodnoty krevního obrazu (KO) a pravidelné kontroly KO jsou nutné v průběhu ozařování. Pokud je indikované ozařování horní i dolní poloviny těla, interval mezi ozářeními musí být 4-6 týdnů, z důvodu obnovení kostní dřeně (Šlampa, 2014, s. 313).

6.3.4 Ozařování po chirurgické stabilizaci

Pomocí pooperačního ozáření dochází ke snižování bolesti, četnosti selhání

chirurgického výkonu (stabilizace protézy), snížení rizika vzniku opakované zlomeniny, další progresse onemocnění a zároveň zvyšuje možnost funkce končetiny obvyklým způsobem (Šlampa, 2011, s. 284).

Radioterapie po chirurgickém zákroku by se měla aplikovat na celou operační oblast. Cílový objem by měl zahrnovat individuálně celou fixaci a lem nejméně 3 cm. Individuálně je také volena frakcionace. Důležité je šetřit lymfatickou drenáž, případně i sousední kloubní struktury, jestliže nejsou postiženy. Po chirurgické stabilizaci kovovým materiálem je nutné při ozařování počítat se změnou distribuce dávky (Šlampa, 2014, s. 313).

6.3.5 Nežádoucí účinky radioterapie

I přes optimalizaci léčby a uplatnění nejnovějších ozařovacích technik stále působí část záření na zdravé tkáně. V rámci paliativní RT by ale nikdy neměly možné nežádoucí účinky převážit nad benefitem pro pacienta. Paliativní RT má být vždy přínosem ve smyslu zmírnění symptomů nádorového onemocnění.

Podle rozsahu se nežádoucí účinky způsobené radioterapií dělí na systémové a místní.

- a) Systémové příznaky – vyskytují se při ozařování větších objemů. Mohou se objevit příznaky připomínající výskyt u chřipky – slabost, malátnost, únava, bolest hlavy. Pacient může mít nevolnosti a zvracet, což lze omezit dostatečným přísunem vitamínů a pestrá strava. Mezi další nežádoucí systémové příznaky patří hematologická toxicita, která se projevuje při ozařování velkého objemu kostní dřeně. Buňky kostní tkáně patří mezi buňky typu H, což znamená, že jsou uspořádané hierarchicky. Radiosenzitivita klesá od buňky mateřské k buňkám dceřinným. Nicméně i dceřinné buňky jsou velice radiosenzitivní. Nejcitlivější k účinkům ionizujícího záření je bílá krevní řada, konkrétně lymfocyty, méně citlivější je červená krevní řada a nejrezistentnější jsou trombocyty. Toleranční dávky kostní dřeně závisí na velikosti ozářené oblasti. Pokud ozáříme méně jak 10 % objemu kostní dřeně, považujeme to za bezpečné. Při ozáření 10-25 % objemu dřeně se v krevním obraze projeví nejčastěji leukopenií, méně často anémií či trombocytopenií (Feltl, 2008, s. 42).
- b) Lokální změny – umístěné v ozařované oblasti. V klinické praxi jsou tyto změny děleny na časné, pozdní a velmi pozdní, dle intenzity nástupu.

Akutní (časné) nežádoucí účinky – objevují se už během ozařování a v některých případech mohou být i důvodem k přerušení léčby. Většina časných nežádoucích účinků ustoupí během několika dnů až týdnů po ukončení radioterapie.

Nejčastěji dochází ke kožním změnám, ty se mohou vyskytnout i v místech, kde paprsky vycházejí z těla. Na rozdíl od pozdních nežádoucích účinků tyto jsou většinou reparabilní. Ke stanovení stupně nežádoucích projevů jsou nejčastěji užívaná kritéria stanovená Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (Klener, 2002, s. 258).

Pozdní nežádoucí účinky – nastupují po ukončení radioterapie v období několika týdnů, měsíců až let a zpravidla bývají nevratné. Jedná se o vznik fibrotických změn kůže a podkoží, atrofie pokožky až osteoporóza. Pozdní změny mohou vznikat náhle nebo postupně, někdy jim může předcházet výraznější akutní reakce. Vyskytují se tedy u tkání a orgánů s pomalým buněčným cyklem, jako jsou játra, plíce, centrální nervový systém, svaly, podkoží atd. Při vyšších dávkách v oblasti malé pánve je riziko fibrózy a sraštění močového měchýře. Při ozařování orbitální oblasti je pozdním příznakem katarakta (Šlampa, 2007, s. 30).

7 Úloha radiologického asistenta při radioterapii kostních metastáz

Při první návštěvě pacient podepisuje informovaný souhlas, ve kterém dává povolení k následujícímu vyšetření. Pacienta si také musíme vyfotit a vložit fotku do jeho profilu v počítači, aby nedošlo k pozdější záměně pacienta. Pacient dostává identifikační kartičku se svým jménem, rodným číslem a číslem lineárního urychlovače, na kterém bude ozařován.

V další fázi pacient přichází na plánovací CT. Zde radiologický asistent položí pacienta na polohovací stůl, hlavou směrem do gantry. Pokud jsou potřeba fixační pomůcky, použijí se a vše se zaznamená do ozařovacího plánu. Poloha musí být vždy dobře reprodukovatelná a pacient se musí cítit uvolněně, aby se během celého vyšetření nepohnul. U kostních metastáz není typická určitá poloha pacienta. Často se poloha upravuje přímo na míru jednotlivého pacienta, aby v pozici vydržel po celou dobu ozáření, nic ho nebolelo. Jelikož se jedná o paliativní ozáření, velmi důležité je pohodlí pacienta. Například při ozáření páteře by bylo nejvhodnější, aby pacient ležel na břiše, ale pokud to pacienta bolí a necítí se pohodlně, položí se na záda. Takže u kostních metastáz není pevně dána poloha pacienta na polohovacím stole. V dalším kroku radiologický asistent zajede se stolem do gantry a určí se nulový bod, záleží v jaké části jsou kostní metastázy přítomny. Poté se provede plánovací CT zobrazení. Snímky z CT vyšetření jsou přepisovány do plánovacího systému, kde lékař zakresluje cílové objemy a aplikovanou dávku. Tento plán je poté poslán na simulátor. Na simulátoru radiologický asistent uloží pacienta do stejné polohy jako na plánovacím CT vyšetření. Model vypočítaný plánovacím systémem je přenesen na tělo pacienta a radiologický asistent zakreslí speciální zelenou barvou souřadnice na pacientovo tělo. Ve všech fázích ozařovacího cyklu je povinností pacienta dbát na kontrolu identifikace pacienta, na jeho polohu při ozáření a na správné použití fixačních pomůcek. Pokud by došlo k jakýmkoliv změnám, musejí informovat lékaře.

Při samotném ozáření přijde pacient ve smluvený den a čas, po zavolání do kabinky ho radiologický asistent identifikuje podle fotky, kartičky a pro jistotu se ho ještě zeptá na jméno, popřípadě na rodné číslo a řekne pacientovi, co za oblečení si má sundat.

Až bude pacient připravený, radiologický asistent ho vezme do ozařovny, tam se ho ještě jednou zeptá na jméno, uloží ho na pohybuující se stůl, vysvětlí, jak bude celé vyšetření probíhat. Radiologický asistent musí být trpělivý, jelikož pacienti jsou většinou vystrašení a bojí se. Proto je potřeba je uklidnit, říci, že ozáření je bezbolestivé, že se kolem pacienta bude

pohybovat hlavice ozařovače a že se pacient po celou dobu vyšetření nesmí pohnout. Radiologický asistent nastaví pacienta dle parametrů, které jsou uvedené v ozařovacím plánu. Lasery, umístěné na stěnách ozařovny, musí sedět na kožní značky pacienta. Poté radiologický asistent opustí prostor ozařoven, zavře stíněné dveře a druhý asistent spustí ozáření. Po celou dobu kontroluje pacienta na kamerách, které jsou umístěny v ozařovně. Po dokončení ozáření, radiologický asistent vrátí pacientovi identifikační kartičku, odvede ho zpátky do kabinky a řekne, kdy má pacient zase přijít. Pokud by měl pacient nějaké dotazy, radiologický asistent je povinen mu na ně odpovědět. Pokud žádné otázky nemá, popřeje pacientovi hezký den a jde se věnovat dalšímu pacientovi.

Závěr

Prvním stanoveným cílem bylo předložení dostupných informací o příčině vzniku kostních metastáz. Na základě dohledaných článků a knižních publikací bylo zjištěno, že při jejich vzniku hrají důležitou roli rizikové faktory. U procesu metastazování se jedná o složitý proces, který může být rozdělený do 4 stupňů, tzv. metastatické kaskády. Jedná se o invazi nádoru do okolí, transport nádorových buněk, nidaci nádorových buněk a růst metastázy v novém prostředí. Po prozkoumání knižních titulů bylo zjištěno, že nejčastěji metastazujícím nádorem do skeletu je karcinom prsu (47-85%), karcinom prostaty (33-85%) a bronchogenní karcinom (30-60%). Mezi další nádory šířící se do této oblasti spadá karcinom štítné žlázy, adenokarcinom ledvin, karcinom kolorekta a další.

Druhý cíl práce určoval, které informace byly publikovány o diagnostických metodách u kostních metastáz. V první řadě je nutné odebrat pacientovu anamnézu. Nejzákladnější vyšetřovací metodou je prostý rentgenový snímek, dále výpočetní tomografie, magnetická rezonance, která se řadí mezi nejcitlivější zobrazovací metody v diagnostice kostních metastáz v kostní dřeni. Důležitou roli mají vyšetření nukleární medicíny, kdy se provádí vyšetření po podání radiofarmaka. Díky těmto vyšetřením je možné detekovat metastatická ložiska až o několik měsíců dříve než jsou prokazatelné strukturální změny na rentgenovém snímku.

Poslední cíl byl zaměřen na předložení informací o léčbě kostních metastáz radioterapií a jiných léčebných možnostech. Touto problematikou se tato přehledová bakalářská práce zabývala nejvíce. Léčba kostních metastáz je kombinací více léčebných modalit. Paliativní radioterapie skeletálního onemocnění představuje 50-80% případů z celkového počtu indikací u radioterapie zaměřené na zlepšení kvality nemocného. Mezi další léčebné možnosti patří chemoterapie a hormonální léčba, léčba bisfosfonáty, biologická (cílená) léčba, analgetická léčba, radioizotopová terapie a chirurgická léčba.

Referenční seznam:

1. KLENER, Pavel. *Klinická onkologie*. Praha: Galén, 2002. ISBN 80-7262-151-3. Praha: Karolinum, 2007. ISBN 80-246-0468-X.
2. NAŇKA, Ondřej, ELIŠKOVÁ, Miloslava. *Přehled anatomie*. Praha: Galén, 2009. ISBN 978-80-7262-612-0.
3. BINAROVÁ, Andrea. *Radioterapie*. 1. vys. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, Fakulta zdravotnických studií, 2010. ISBN 978-80-7368-701-4.
4. KORANDA, Pavel a kol. *Nukleární medicína*. 1. vyd. Olomouc, 2014. ISBN 978-80-244-4031-6.
5. FELTL, David, CVEK, Jakub. *Klinická radiobiologie*. 1. vyd. Havlíčkův Brod, 2008. ISBN 978-80-7311-103-8.
6. PORŠOVÁ, Martina, PORŠ, Jaroslav, KOLMBO, Ivan, PABIŠTA, Richard. *Současná léčba kostních metastáz*. Urologie pro praxi, 2007, roč. 8, č. 6, s. 216-222. ISSN: 1213-1768
7. JAROLÍM, Ladislav. *Problematika kostních metastáz u karcinomu prostaty*. Urologie pro praxi, 2007, roč. 9, č. 3, s. 109-111.
8. ŠLAMPA, Pavel, PETERA, Jiří et al. *Radiační onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-469-0. Praha: Karolinum, 2007. ISBN 978-80-246-1443-4.
9. NEVSTÁVAL, Antonín, CHODACKI, Aleš, ROSENDORF, Vladimír. *Atlas samariové terapie*. 1.vyd. Praha, 2002. ISBN 80-902873-4-4.
10. NAVRÁTIL, Leoš, ROSINA, Jozef a kol. *Medicínská biofyzika*. 1. vyd. Praha, 2005. ISBN 978-80-247-1152-2.
11. ČIHÁK, Radomír. *Anatomie I*. Grada Publishing, 2001. ISBN 80-7169-970-5.
12. POCHOP, Lukáš. *Kostní nádorová bolest a možnosti její léčby*. Onkologie, 2012, roč. 6, č. 1, s. 9-11. ISSN 1802-4475.
13. DOLEŽAL, Jiří. *Paliativní analgetická terapie kostních metastáz 186 Rheniem-HEDP*. Onkologie, 2011, roč. 5, č. 1, s. 34-39. ISSN 1802-4475.
14. PAULÍKOVÁ, Simona, PETERA, Jiří, PAULÍK, Adam. *Metastatické postižení kostí*, [online], 2011 [vid. 6-11-2014] Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/metastaticke-postizeni-kosti-461279>
15. TOMÁŠEK, Jiří a kol. *Onkologie- minimum pro praxi*. První vyd. Praha. 2015. ISBN

978-80-88046-01-1.

16. KRŠKA, Zdeněk, HOSKOVEC, David, PETRUŽELKA, Luboš a kol. *Chirurgická onkologie*. První vyd., Praha. 2014. ISBN 978-80-247-4284-7.
17. KLENER, Pavel. *Kostní metastázy, patogeneze, diagnostika a léčba*. Klinická onkologie: časopis České a Slovenské onkologické společnosti. Brno, 2004, roč. 17, č. 1, s. 29. ISSN 0862-495X.
18. ONKOLOGICKÁ KLINIKA VFN at 1.LF UK. *Osteolytické kostní metastázy při karcinomu ledviny*. [online], [cit. 2013-07-04]. Dostupné z: http://www.onkokurz.cz/lekce/11/33/_obsah/
19. ŠLAMPA, Pavel a kol. *Radiační onkologie v praxi*. Třetí vyd., Masarykův onkologický ústav, Brno, 2011. ISBN 978-80-86793-19-1.
20. ŠLAMPA, Pavel a kol. *Radiační onkologie v praxi*. Čtvrté vyd., Masarykův onkologický ústav, Brno, 2014. ISBN 978-80-86793-34-4.
21. HYNKOVÁ, Ludmila, ŠLAMPA, Pavel a kol. *Radiační onkologie- učební texty*. Klinika radiační onkologie Lékařské fakulty Masarykovy university a Masarykův onkologický ústav, Brno, 2009. ISBN 978-80-86793-13-9.

SEZNAM ZKRATEK:

ÚZIS – Ústav zdravotnických informací a statistiky

ČR – Česká Republika

PDGF – Platelet Derived Growth Factor

TGF – Transforming Growth Factor

EGF – epidermální růstový faktor

CT – výpočetní tomografie

MR – magnetická rezonance

SPECT – jednofotonová emisní tomografie

PET – pozitronová emisní tomografie

ASCO – American Society of Clinical Oncology

WHO – World Health Organization

HBI – half body irradiation

KO – krevní obraz

RTOG – Radiation Therapy Oncology Group

Seznam příloh

Příloha 1	Osteolytická kostní metastáza	37
Příloha 2	Celotělová scintigrafie skeletu	38
Příloha 3	Melzackova škála bolesti	39
Příloha 4	Lineární urychlovač – radioterapie	40
Příloha 5	Mirelsovo skóre	41

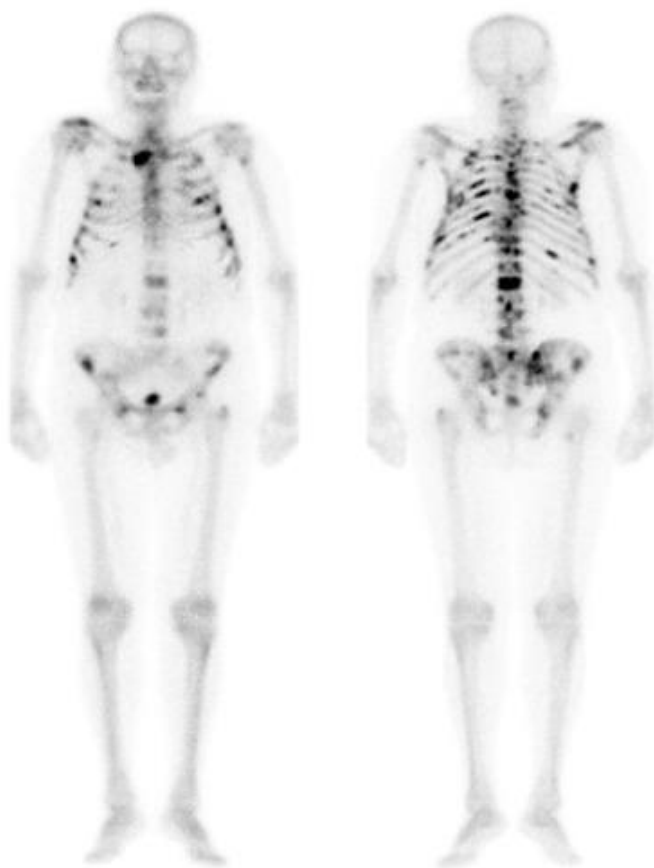
Přílohy

Příloha 1: Osteolytická kostní metastáza



(Zdroj: http://www.onkokurz.cz/lekce/11/33/_obsah/)

Příloha 2: Celotělová scintigrafie skeletu



(Zdroj: http://www.kcsolid.cz/zdravotnictvi/klinicka_kapitola/ter/ter-3/ter-3-text.htm)

Příloha 3: Melzackova škála bolesti

MELZACKOVA SKALA INTENZITY BOLESTI	
1 mírná bolest	4 krutá bolest
2 nepříjemná bolest	5 nesnesitelná bolest
3 silná bolest	

(Zdroj: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/lecba-bolesti-u-pacientu-s-onkologickym-onemocnenim-137042>)

Příloha 4 : Lineární urychlovač - radioterapie



(Zdroj: http://www.onkokurz.cz/lekce/28/188/_obsah/)

Příloha 5: Mirelsovo skóre

Riziko patologické fraktury dlouhých kostí podle objektivního skórovacího systému (Mirels, 1989)

	Skóre 1	Skóre 2	Skóre 3
Místo léze	Horní končetina	Dolní končetina	Peritrochantericky
Bolest	Mírná	Střední	Těžká
Léze	Blastická	Smíšená	Lytická
Velikost (poměr ložiska:šířce kosti)	méně než 1/3	1/3 až 2/3	více než 2/3

(Zdroj: ŠLAMPA, Pavel a kol. Radiační onkologie v praxi. Masarykův onkologický ústav, Brno, 2011. ISBN 978-80-86793-19-1)