

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Miriam Hurta

Bronchogenní karcinom

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Yvona Klementová

Olomouc 2016

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

V Olomouci 30.dubna.2016

.....

Podpis

Děkuji MUDr. Yvoně Klementové, za odborné vedení, poskytnutí studijní literatury a za cenné rady při zpracování přehledové bakalářské práce.

ANOTACE BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Název práce:

Bronchogenní karcinom

Název práce v AJ:

Bronchogenic carcinoma

Datum zadání: 2015 – 10 – 14

Datum odevzdání: 2016 – 04 – 30

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav radiologických metod

Autor práce: Hurta Miriam

Vedoucí práce: MUDr. Yvona Klementová

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

Abstrakt v ČJ:

Tato přehledová bakalářská práce předkládá doposud publikované poznatky o bronchogenním karcinomu. Poskytuje informace o incidenci, rizikových faktorech, projevech, diagnostice a hlavně o možnostech jeho terapie. Přehledným způsobem popisuje algoritmus plánování a roli radiologického asistenta. Hlavním cílem bylo poukázat na různé eventuality léčby, podle odlišného histologického typu karcinomu, a to především na nejnovější radioterapeutické metody jako IMRT, IGRT, SRBT, řízené dýchání. Pojednává o jejich účinnosti a možnostech potenciace. Dále popisuje jiné neradioterapeutické léčebné modalitty, jako jsou chemoterapie, chirurgický zákrok, biologická léčba a jejich možné kombinace. Práce se rovněž věnuje problému nežádoucích účinků, které jsou bohužel s radioterapeutickým ozářením často spjaté.

Abstrakt v AJ:

This overview bachelor thesis presents the findings about the bronchogenic carcinoma that have been published until now. It offers information about the incidence, the risk factors, the manifestations, diagnostics and above all the possibilities of its therapy. This thesis describes in a structured way the algorithm of planning and the role of a radiology assistant. The main goal of this thesis is to point out the different possibilities of treatment, depending on the varied histological types of carcinoma, especially the treatments in the newest methods of radiotherapy, e.g. IMRT, IGRT, SRBT, directed breathing. This thesis discusses the effectiveness of these methods and their ability to potentialize. This thesis also describes other non-radiotherapeutic medical modalities like chemotherapy, surgical procedure, biological treatment and their possible combinations. This thesis also deals with the problem of unwanted side effects, which are unfortunately often connected with radiotherapeutic radiation.

Klíčová slova v ČJ:

Bronchogenní karcinom, malobuněčný karcinom plic, nemalobuněčný karcinom plic, radioterapie, léčba, konformní radioterapie, IMRT, stereotaktická léčba

Klíčová slova v AJ:

Bronchogenic carcinoma, small cell lung cancer, non-small cell lung cancer, radiotherapy, treatment, conformal radiation therapy, IMRT, stereotactic radiotherapy

Rozsah práce: 52 stran

Obsah

ÚVOD:	8
1 Charakteristika bronchogenního karcinomu	10
1.1 Dělení karcinomu	11
1.1.1 Malobuněčný karcinom.....	11
1.1.2 Nemalobuněčný karcinom.....	12
1.2 Epidemiologie.....	12
1.3 Etiologie a rizikové faktory	15
1.4 Symptomy.....	16
2 Diagnostika.....	18
2.1 Klasifikační systém TNM.....	21
3 Možnosti léčby	24
3.1 Malobuněčný karcinom	24
3.2 Nemalobuněčný karcinom	26
3.3 Strategie léčby NSCLC podle klinického stádia	27
4 Radioterapie	28
4.1 Plánování radioterapie	28
4.1.1 Poloha pacienta a fixace	29
4.1.2 Cílové objemy a kritické struktury.....	30
4.1.3 Technika ozáření	31
4.1.4 Frakcionace a dávka záření	31
4.1.5 Úloha radiologického asistenta	31
4.2 Teleradioterapie	32
4.2.1 Léčebné metody a techniky.....	33
4.2.2 Provnání 3D CRT a SRBT	35
4.3 Brachyterapie.....	35

4.4	Paliativní ozáření	36
4.5	Možnosti potenciace terapie	37
4.6	Biologicky cílená léčba	38
5	Nežádoucí účinky	39
5.1	Akutní nežádoucí účinky	39
5.2	Chronické nežádoucí účinky	40
5.3	Velmi pozdní nežádoucí účinky	40
5.4	Souhrn akutních a chronických nežádoucích účinků a jejich předcházení.....	41
5.5	Radioprotekce	43
ZÁVĚR:		44
BIBLIOGRAFICKÉ A ELEKTRONICKÉ ZDROJE:		45
SEZNAM ZKRATEK:.....		51

ÚVOD:

Bronchogenní karcinom je celosvětově nejčastěji se vyskytujícím nádorovým onemocněním a rovněž nejčastější příčinou úmrtí na malignitu. Stejně tak i v České republice zaujímá čelní postavení. Zásadním problémem je, že bývá diagnostikován v pozdním stádiu, kdy již kurativní léčba není možná anebo nemá dostatečný efekt, pravděpodobnost dlouholetého přežívání je velmi nízká. Z tohoto důvodu je veliká pozornost věnována vývoji novějších a kvalitnějších metod jak léčby, tak i diagnostiky. I přes značný pokrok jsou však výsledky stále neuspokojivé, a proto je kladen důraz na předcházení nemoci. Největší vliv na vznik rakoviny plic má kouření, a proto nejúčinnější formou prevence je výchova k nekuřáctví popřípadě jeho zanechání.

Bakalářská práce si klade otázku, jaké jsou doposud publikované poznatky o karcinomu plic, jeho diagnostice a léčbě.

1. cíl: Předložit dohledané poznatky o charakteristice a diagnostice bronchogenního karcinomu
2. cíl: Předložit dohledané poznatky o možnostech léčby bronchogenního karcinomu
3. cíl: Předložit dohledané poznatky o radioterapii bronchogenního karcinomu a jejích nežádoucích účincích

Jako vstupní literatura pro tvorbu přehledové práce byly použity následující publikace:

1. Binarová, Andrea. Radioterapie. 1. vyd. nakl: Ostravská univerzita v Ostravě, Fakulta zdravotnických studií, 2010. ISBN 97880-7368-701-4
2. Klener, Pavel. Základy klinické onkologie, 1. vyd. Praha: Galén, 2011. ISBN 978-80-7262-716-5
3. Macháček, Jindřich, Cwiertka, Karel. Základy radiační a klinické onkologie, nakl: Universita Palackého Olomouc, 1996. ISBN 807067-661-2
4. Pešek, Miloš a kol. Bronchogenní karcinom, 1. vyd. Praha: Galén, 2002. ISBN 80-7262-115-7
5. Spurný, Vladimír, Šlampa, Pavel. Moderní radioterapeutické metody, 1. vyd. Brno: IDVPZ, 1999. ISBN 80-7013-267-1

Pro tuto bakalářskou práci byla zvolena následující klíčová slova: bronchogenní karcinom, malobuněčný karcinom plic, nemalobuněčný karcinom plic, radioterapie, konformní radioterapie, IMRT, IGRT, stereotaktická léčba, nežádoucí účinky radioterapie.

K vyhledávání článků byly použity databáze: Medvik, PubMed, EBSCO, ProQuest a odborné časopisy Klinická onkologie, Onkologie, Postgraduální medicína, Zdravotnické noviny a Studia pneumologica et phthiseologica.

Jako hlavní jazyk byla zvolena čeština, dále pak slovenština, polština a angličtina.

Vyhledávací období bylo stanoveno od roku 2006 po současnost.

Po provedení rešeršní činnosti bylo dohledáno celkem 175 článků, po prostudování abstraktů bylo shledáno pouze 49 článků jako relevantní, po následujícím detailním prostudování jejich obsahu bylo pro zpracování této bakalářské práce použito 26.

1 Charakteristika bronchogenního karcinomu

Nádorové bujení je komplexní, multietiologický proces, na jehož vzniku se podílí faktory biologické – onkoviry, fyzikální – ultrafialové nebo ionizující záření, a chemické – kancerogeny. (Klener, 2011, s. 17). Vznik nádorové buňky je výsledkem změny genetické informace DNA – mutace. Ta se nemusí funkčně projevit anebo může dojít k poruše regulačních nebo strukturálních genů. Nejčastěji se objevuje u dvou typů genů – protoonkogenů a antionkogenů (nádorových supresorových genů), které mají za úkol regulovat buněčné dělení, ovlivňovat apoptózu - plánovanou smrt buňky. Důležitou roli také sehrávají reparační geny, které opravují změny v DNA a zabraňují vzniku dalších. Selhání těchto mechanismů může vést k nekontrolovanému dělení změněné buňky. Transformace jediné buňky může být základem vzniku nádorového bujení. Charakteristická je rychlá proliferace bez přítomnosti stimulů k dělení, autonomní růst, invaze do okolí, zakládání dalších kolonií. (Klener 2011, s. 17 ; Petruželka a Konopásek, 2003, s. 10). Šíření nádoru v organismu může být uskutečněno místní expanzí a prorůstáním do okolí nebo metastazováním lymfatickými cestami či krevní cestou do vzdálenějších orgánů. (Vorlíček a Abrahamová, a kol., 2006 s. 36).

Klener uvádí, že ve většině případů je nádor diagnosticky zjištělný, až když počet nádorových buněk dosáhne 1 bilionu. Během růstu dochází ke vzniku dalších mutací, klonů, zrychluje se proliferace a snižuje citlivost nádoru na léčbu. Nádor se dále šíří do okolí, prorůstá tkáň. (Klener, 2011, s. 18).

Bronchogenní karcinom je společné označení pro léze nacházející se jak v plicním parenchymu, tak v průduškách. Nádor, který vzniká v bronchu, obvykle postupně prorůstá i do plicní tkáně a stejně tak karcinom plic velmi často postupně zasahuje i bronchy. Také klinický obraz a symptomy provázející onemocnění jsou velmi podobné, což znesnadňuje přesné určení, ze které oblasti vychází. Rozdělení bronchogenního karcinomu může být uskutečněno na základě biologických vlastností, histologického typu nebo podle lokalizace. (Adam, Vorlíček, 2002, s. 34).

1.1 Dělení karcinomu

I když existuje více možností členění karcinomu, pro praxi a zvláště pro léčbu má největší přínos rozdělení podle biologického chování. Dělíme jej na dva základní typy, malobuněčný bronchogenní karcinom – SCLC a nemalobuněčný bronchogenní karcinom – NSCLC. (Zatloukal, 2011).

1.1.1 Malobuněčný karcinom

Tvoří přibližně 20-25% onemocnění, spojován je s kouřením a častěji se vyskytuje u žen. Charakterizuje jej rychlý agresivní růst, zakládání vzdálených metastáz v kostech, játrech a mozku, což omezuje možnosti chirurgického zákroku. Ze začátku bývá velmi senzitivní na radioterapii a chemoterapii, u chemoterapie dokonce v 80-90%, po čase ale přechází v rezistenci. (Babičková, Skříčková, 2008, s. 4). Pro malobuněčný karcinom se používá zjednodušená TNM klasifikace, princip ale stále zůstává stejný. Podle VALG – VeteransAdministrationLungCancer Group se dělí na limitovanou formu a extenzivní formu. (Adam, Vorlíček, 2002, s. 34).

První z nich je omezena pouze na jednu stranu hrudníku. Může a nemusí postihovat i mediastinální a supraklavikulární uzliny. Vyskytuje se zhruba u třetiny pacientů. Extenzivní onemocnění je rozsáhlejší, jedná se o všechny zbývající formy onemocnění. V incidenci bohužel převažuje. (Kolek, 2010) .

Binarová udává, že nádor je většinou diagnostikován až v pokročilých stádiích a vykazuje velmi agresivní biologické chování, proto u neléčených případů je doba přežití velmi nízká, pouze 1,5-4 měsíce. (Binarová, 2010, s. 216). A pouze u 5ti % nemocných je doba přežití dva roky. V době diagnostiky se už většinou projevují paraneoplastické symptomy jako záněty žil, bolesti kloubů, neurologické a kožní potíže. (Kadlec, Skříčáková, 2012 s. 27).

1.1.2 Nemalobuněčný karcinom

Představuje asi 75-80% případů. Na rozdíl od malobuněčných karcinomů roste pomaleji, a také později metastazuje, a proto mívá lepší předpoklad pro chirurgické odstranění. Na druhou stranu je rezistentnější - méně citlivý k radioterapii a chemoterapii. Podle histologického typu jej můžeme rozdělit na velkobuněčný karcinom, spinocelulární a adenokarcinom. (Kolek, Kašák, 2010 s. 251).

Incidence adenokarcinomů stále vzrůstá. Vyskytují se asi u 40% případů. Dlouhou dobu mohou být asymptomatické. Nejčastěji jsou lokalizovány na periférii a mají velký sklon ke tvorbě metastáz. Jedná se o vysoce heterogenní nádory, takže není snadné určit jednotlivé podtypy. Rozdělují se na acinární, papilární, bronchoalveolární a solidní hlenové.

Spinocelulární - dlaždicobuněčný tvoří 30-40% případů a jsou lokalizovány spíše centrálně. Jejich vzniku předchází změna řasinkového epitelu na dlaždicobuněčný. Vykazují pomalejší růst a expanzi do okolí, ve fázi karcinoma in situ neprorůstají přes bazální membránu. Pokud je chirurgický zákrok proveden v časném stádiu, prognóza je lepší než u jiných typů NSCLC.

Nejméně častým typem jsou velkobuněčné karcinomy, představují 10-15%. Dle WHO se dále dělí na obrovskobuněčné karcinomy a karcinomy ze světlých buněk. (Binarová, 2010 s. 214 ; Skříčková a kol, 2008, s. 5-6).

1.2 Epidemiologie

Bronchogenní karcinom dosahuje celosvětově nejvyšší incidence ze všech zhoubných onemocnění a je nejčastější příčinou smrti na malignitu. V roce 2012 bylo na světě diagnostikováno 1,8 miliónů případů tohoto nádoru. (Vojtíšek a Fínek, 2012, s. 151). V České republice patří do skupiny nejčastějších novotvarů, spolu s karcinomem kolorekta, prostaty a prsu. V roce 2011 představovala míra incidence 86,9 a mortalita 75,8 případů na 100 000 mužů. U žen incidence činila 38 a mortalita 31,4 na 100 000. Výskyt je u žen sice nižší, avšak jeho četnost se neustále zvyšuje. (Dušek a kol. 2014, s. 406). Babičková a Skříčková porovnávají výskyt s rokem 1980, kdy na 100 000 žen bylo onemocnění nově diagnostikováno s incidencí 10,6. (Babičková, Skříčková, 2008, s. 1). Za posledních 30 let došlo k nárůstu incidence i mortality u žen zhruba o 33%, což je ve velké míře spojeno

s nárůstem závislosti žen na kouření, kdežto u mužů byl zaznamenán mírný pokles, a to o 15%. (Kolek, 2010).

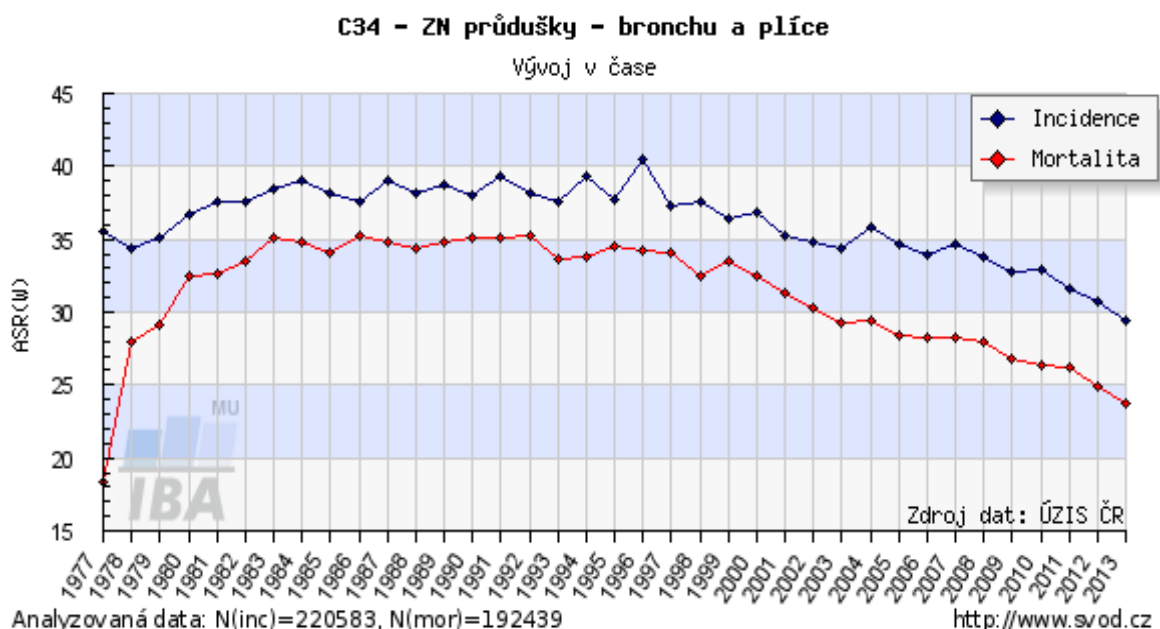
V důsledku karcinomu plic umírá každoročně na celém světě kolem 1,1 mln osob, v České republice je to téměř 5500, s poměrem 3:1 mužů a žen. (Zatloukal, 2011). Kolek uvádí, že s touto četností zaujímáme na světě 6. až 7. místo. Incidence v různých krajích se liší, nejvyšší se nachází v Plzeňském a Ústeckém, Moravskoslezský a Zlínský kraj mají počet o něco nižší.

Do rizikové skupiny, kterou charakterizuje nejčastější výskyt, patří osoby ve věku 55-80 let, avšak bohužel je nádor často diagnostikován také u osob podstatně mladších.

Zásadním problémem je, že v době zjištění onemocnění je již karcinom ve velmi pokročilém stádiu a kurativní léčba není možná anebo je efekt méně úspěšný. (Kolek, 2010). I přes značné vývojové tendence stále existuje vysoké procento osob onkologicky neléčených. (Pešek, 2009, s. 299).

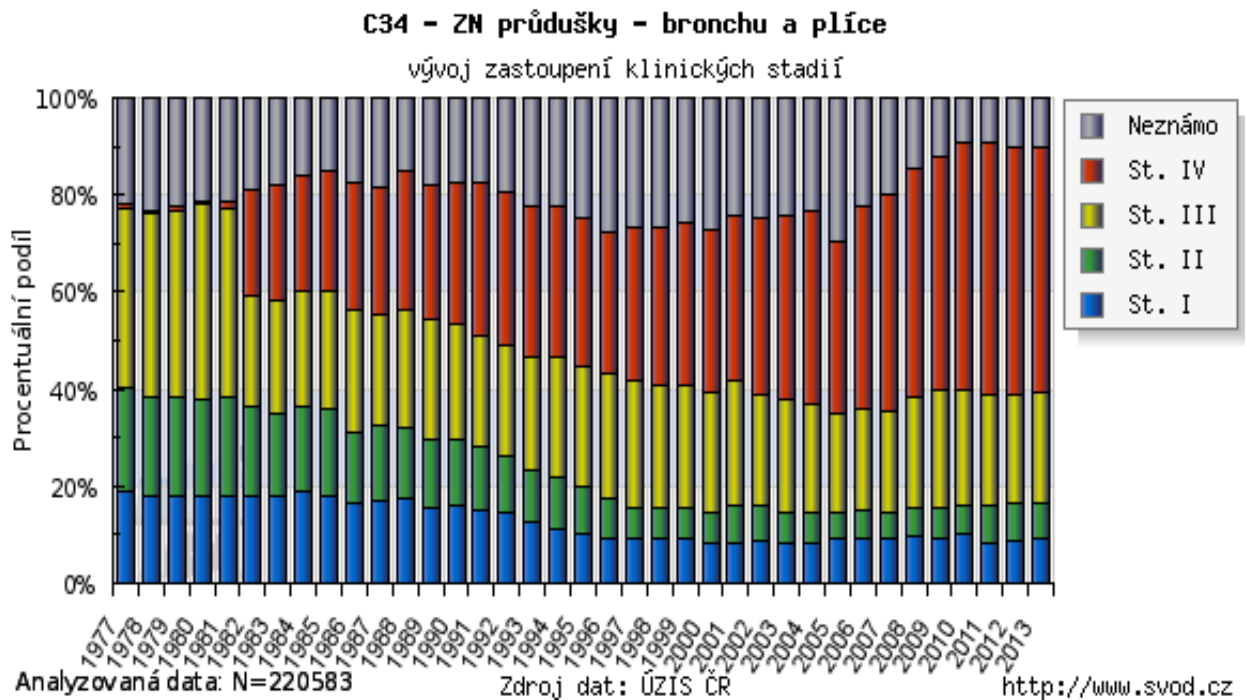
Graf č.1 – Incidence a mortalita bronchogenního karcinomu

Zdroj: <http://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>



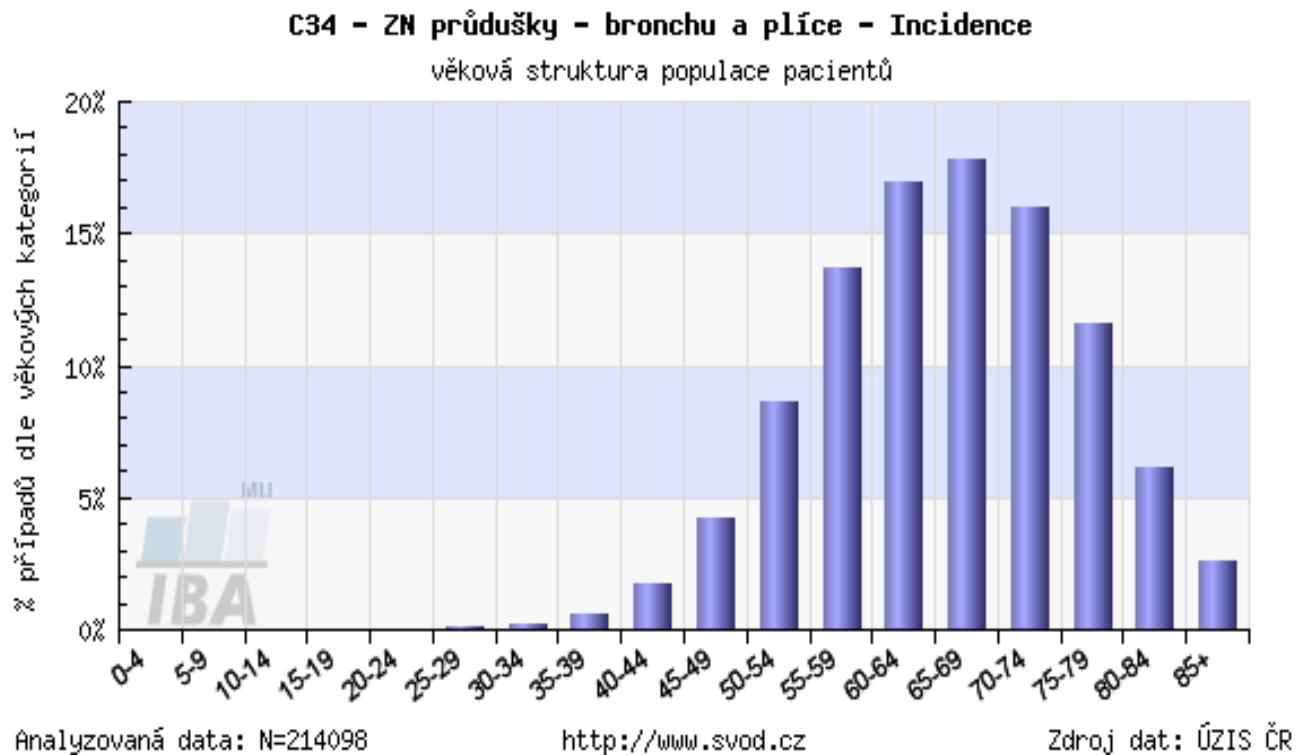
Graf č. 2 – Zastoupení klinických stádií

Zdroj: <http://www.svod.cz/analyse.php?modul=stadia&diag=C34>



Graf č. 3 – Věková struktura pacientů

Zdroj: <http://www.svod.cz/analyse.php?modul=vek&diag=C34>



1.3 Etiologie a rizikové faktory

Jak udává Černovská a Abrahamová, karcinom plic je spojován s multifaktoriální etiologií a je výsledkem dlouhodobých změn buněk v epitelu. Ty jsou vyvolány opakovanými expozicemi kancerogenním látkám. I když nikotin představuje při jeho vzniku rozhodující roli, nesmí se opomínat celou řadu dalších faktorů. Lze je rozdělit na endogenní a exogenní.

Mezi endogenní faktory jsou řazeny genové změny a mutace zvětšující riziko vzniku malignit. Na příklad protein p53 má za úkol regulaci buněčného cyklu nebo apoptózy, opravu DNA a slouží jako tumor supresorový gen čili brání vzniku nádoru. Mezi další patří na příklad RB - retinoblastomový protein, tlumící buněčné dělení, PTEN, CDKN2A, CDKN2B, a jiné. Souvislost s výskytem karcinomu plic má rovněž zvýšená činnost enzymu P450 (CYP), podporující tvorbu kancerogenů během kouření, anebo naopak snížená činnost u glutathion-S-transferázy, která má za úkol detoxikovat odpadní a cizorodé látky. (Černovská, Abrahamová, 2009 ; Kolek, 2010, s. 254)

Exogenní příčiny lze rozdělit na biologické, chemické a fyzikální. (Babičková, Skříčková, 2008, s. 1). Řadí se zde na příklad ionizující záření, radioaktivní látky, polycyklické aromatické uhlovodíky, stav pracovního prostředí, extrémně vysoké znečištění ovzduší. Vyšší riziko vzniku karcinomu se vyskytuje i u zánětlivých a fibrotických plicních onemocnění nebo chronické plicní obstrukční nemoci. (Černovská, Abrahamová, 2009). Mezi profesní rizikové faktory patří expozici azbestu, dále radonu, arzeniku, chromu, niklu, vinyl chloridu. (Lauren, Haines, 2007).

Nejvyšší riziko vzniku nádoru představuje kouření, a to nejen aktivní, ale i pasivní. (Babičková, Skříčková, 2008, s. 2). Vztah mezi kouřením tabáku a vznikem bronchogenního karcinomu byl jednoznačně prokázán tak přesvědčivě jako u žádného jiného nádorového onemocnění. (Petružela, Konopásek, 2003, s. 128). S vyšším množstvím vykouřených cigaret se úměrně zvyšuje i nebezpečí vzniku nádoru plic, celkový počet 200 000 cigaret je již rizikový. Při kouření 20 cigaret denně po dobu 20 let stoupá riziko 50krát. Nezáleží pouze na množství, ale i na věku začátku kouření, kvalitě tabáku a ochranných filtrů, nebo zda se jedná o doutníky či cigarety. Karcinom se projeví sice jen u 10-15% kuřáků, zbylých 85-90% má však stále vysoké riziko vzniku jiných chorob, jako je emfyzém plic, bronchitida, kardiovaskulární onemocnění a jiné. (Adam, Vorlíček, 2002, s. 35 ; Šlampa a kol., 2007, s.

172). Průměrný počet úmrtí je u kuřáků 10krát vyšší než u nekuřáků. (Macháček, Cwiertka, 1996, s. 85). Kolek se domnívá, že vzhledem k tomu je nezbytné se především zaměřit a zajistit primární prevenci. (Kolek, 2010). Tímto by se mohl počet závislých snížit až o 35%. Nejen nikotinové terapie a dostupné přípravky potlačující chuť na kouření, ale i podpora lékařů a okolí hraje při odvykání velmi významnou roli. (Lauren, Haines, 2007).

1.4 Symptomy

První projevy nádorového bujení bývají většinou nespecifické, patří zde například únava, nechutenství nebo úbytek na váze. Klinicky a laboratorně se malignita projeví až po delší době, a proto je karcinom diagnostikován často až v pokročilé formě.

Příznaky lze rozdělit na intratorakální (lokální), extratorakální (metastatické) a paraneoplastické. (Kolek, 2009, s 275 ; Lauren, Haines, 2007).

Lokální plicní symptomy

Typickým prvním projevem je, že pacient trpí kašlem, a to v období delším než 3-4 týdny, ale nepotvrdila se u něj chronická bronchitida či jiná podobná nemoc. Zpravidla je kašel suchý, někdy se objevuje vykašlávání sputa. Tento příznak je přítomný u 80% nemocných a je jednoznačnou indikací ke skiagramu hrudníku. U většiny kuřáků je kašel naprosto běžný jev a není mu věnována větší pozornost. Důležité je zaměřit se na změnu jeho charakteru, dráždivosti, frekvence. Dalším znakem je hemoptýza, což jsou drobné krvavé nálezy v hlenu, vzniklé porušením cévek. (Adam, Vorlíček, 2002, s. 36) Toto se objevuje asi u 30% postižených, jedná se o urgentní stav vyžadující léčbu. Zhruba polovina všech pacientů navíc trpí dušností a bolestí na hrudi v důsledku invaze nádoru do okolí. (Lauren, Haines, 2007). To taktéž způsobuje utlačování bronchů a usnadňuje rozvoj infekce, která nereaguje na ATB, a proto dochází k opakovaným pneumoniím. (Kolek, Kašák, 2010, s. 254). Při pokročilém stádiu je častým jevem chrapot, který je výsledkem útlaku nervuslaryngeus a hlasivek, tlačí-li na esofagus, zcela běžné jsou potíže při polykání.

Zvláštním případem je Pancoastův tumor, tedy atypická lokalizace v plicním hrotu, kde nádor tlačí na krevní a nervové pleteně, plexus brachialis, a způsobuje tak silné bolesti horní končetiny. Útlak venacava superior a tamějších krčních pletení se označuje tzv. syndrom horní duté žíly, který se může projevit bolestmi a otoky hlavy. (Babičková, Skříčková, 2008, s. 3 ; Kolek, Kašák 2010 s. 254).

Mimoplicní symptomy

U karcinomu plic je velmi časté zakládání druhotných ložisek v jiných orgánech, u adenokarcinomu až v 80% a u malobuněčného dokonce v 95%. Nejčastěji jsou nalezeny v CNS, skeletu, kostní dřeni a játrech. Mezi potíže s tím spojené patří bolesti hlavy, neurologické a psychické poruchy, fraktury, poruchy krvetvorby, anémie. (Adam, Vorlíček, 2002, s. 37).

Paraneoplastické symptomy

Může se jednat o první známky onemocnění. Popisují se příznaky endokrinní, neurologické, vaskulární nebo dermatologické. Patří zde například zvýšená hladina kalcia a fosfátu či naopak snížená hladina sodíku pro nedostatečnou sekreci ADH. (Kolek, Kašák 2010 s. 256).

2 Diagnostika

Velké množství symptomů, které napovídají, že by se mohlo jednat o nádor plic, nelze podceňovat. Anamnéza, klinické vyšetření a radiodiagnostické metody mohou předpoklady vyvrátit anebo potvrdit, ve druhém případě je třeba provést přesnější, cytologické a histologické vyšetření, které může být sice pro postiženého nepříjemné a náročné, avšak pro potvrzení podezření je nezbytné. (Kolek, Kašák, 2010 s. 256).

Anamnéza a fyzikální vyšetření

Nejprve jsou zjišťovány pacientovy potíže, prodělané nemoci, rodinná anamnéza, následují otázky ohledně rizikových faktorů jako kouření, pracovní prostředí. Poté lze přejít ke klinickému vyšetření. Především nás zajímá dýchání, jeho hloubka, případné oslabení, pískot při nádechu. Dále se pátrá po zvětšených lymfatických uzlinách. Citlivost a zvětšení jater by mohlo svědčit o jejich metastatickém postižení. (Babičková, Skřičková, 2008, s. 3 ; Kolek, Kašák, 2010 s. 256).

RTG snímek hrudníku

Prostý rentgenový snímek patří mezi základní vyšetřovací metody. Umožňuje makroskopické zhodnocení karcinomu. Nádorové bujení se na výsledném obraze jeví jako zastínění. Lze posuzovat jeho homogenitu, ohraničení, zda se jedná o umístění centrální, v oblasti hilu anebo hrotu plic. (Kolek, Kašák, 2010 s. 257).

Protože se jedná o dvourozměrný obraz trojrozměrného objektu, dochází na snímku k sumaci, překrývání, a tedy obtížnému posouzení přesné lokalizace. Používá se dvojice na sebe kolmých projekcí, zadopřední a bočnou. Ohnisková vzdálenost činí 200 cm. (Vomáčka, Nekula, Kozák, 2012, s. 30). Snímek v bočné projekci má velký význam před provedením bronchoskopie anebo transparentální punkce. Nevýhodou skiografie je malá rozlišovací schopnost, a tedy nebezpečí nezobrazení tumorů velmi malých rozměrů anebo umístěných endobronchiálně. (Adam, Vorlíček, 2004, s. 45).

CT vyšetření

Výhodou CT oproti klasickému snímku je lepší rozlišovací schopnost, a také trojrozměrné zobrazení, umožňující přesnou lokalizaci tumoru, jeho velikost, případné prorůstání do okolních struktur. Velmi přínosné se jeví HRCT. (Kolek, Kašák 2010 s. 258). Při použití kontrastní látky je získaný obraz velmi průkazný. Nezastupitelnou roli hraje také při posuzování uzlin. Za fyziologické považujeme ty, u kterých je velikost do 1 cm, ale ani toto nemusí být zárukou, že nejsou infiltrovány mikroskopickými metastázami. (Adam, Vorlíček, 2004, s. 45). Tehdy je příhodné použít PET/CT, které dokáže odhalit funkční postižení. (Vojtíšek, Fínek, 2012, s. 154).

U malobuněčného karcinomu je samozřejmostí také CT vyšetření mozku, u nemalobuněčného pouze v případě, že se u pacienta vyskytují závratě, nevolnost, parézy a jiné příznaky naznačující poškození mozku. (Adam, Vorlíček, 2004, s. 45).

MR – magnetická rezonance

Velkou předností MR je, že jde o typ vyšetření bez radiační zátěže. Pacient je umístěn do velmi silného magnetického pole. Využívá se rozdílné intenzity signálů z různých tkání a orgánů. Poskytuje detailní zobrazení měkkých tkání. (Vomáčka, Nekula, Kozák, 2012, s. 47). Pokud je u pacienta kontraindikováno CT vyšetření z důvodu nebezpečí podání kontrastní látky, má MR velký přínos při odlišení tumoru a tkáně, hodnocení prorůstání a TNM stagingu. (Adam, Vorlíček, 2004, s. 45).

PET – pozitronová emisní tomografie

Tato metoda je založena na koincidenční detekci dvou fotonů, každého s energií 511keV, které vznikají interakcí pozitronu s elektronem. Fotony od sebe letí rychlostí světla po přímce, až dopadají na dva protilehlé detektory, které zaznamenávají impuls. Počítačovou rekonstrukcí se získává obraz distribuce radiofarmaka. Tím nejčastěji používaným je fluorodeoxyglukóza 18FDG, ta se zvýšeně akumuluje mimo jiné v místech nádorového bujení. (Koranda a kol., 2014, s. 30). PET je proto ideální pro odlišení benigních a maligních tumorů. Využívá se také pro stanovení stádia onemocnění anebo hodnocení léčebné odpovědi. (Šlampa a kol., 2007, s. 174).

Ve srovnání s CT se sice jedná o metodu méně přesnou při posuzování velikosti a prorůstání tumoru, za to je ale hojně využívaná pro detekci metastáz. Výsledky klinických studií porovnávajících senzitivitu a specificitu CT a PET při hodnocení uzlinového postižení

prokazují přednost PET oproti CT. Limitací PET je vysoká cena a nedostatečná dostupnost vyšetření. Ideální je fúze PET/CT. (Zatloukal, Petružela, 2001, s. 60).

Sonografie dutiny břišní

Jedná se o doplňující vyšetření, sloužící k prokázání patologických změn a metastáz v játrech a ledvinách. Při nedostatečné průkaznosti lze využít i CT břicha. (Kolek, Kašák, 2010, s. 259).

Cytologické a histologické vyšetření

Je nezbytné pro potvrzení, zda se opravdu jedná o maligní onemocnění. Vzorek je hodnocen pomocí světelného mikroskopu. Postačující je i velmi malé množství tkáně získané cytologickou punkcí, během bronchoskopie, mediastinoskopie, torakoskopie. U periferních ložisek je možno získat materiál perkutánní plicní biopsii. (Zatloukal, Petružela, 2001, s. 60-61).

Bronchoskopie

Je základním vyšetřením pro histologické potvrzení podezření na karcinom. Takto zjištěných je 59-74% lézí. Posuzuje se jejich rozsah a možnost operability. (Šlampa a kol., 2007, s. 174). Nejenže tímto způsobem lze získat histologický a cytologický materiál, ale navíc umožňuje vizuální posouzení centrálních bronchů do 5. až 6. řádu, přítomnosti obstrukce a stenóz. Nejčastěji se provádí v lokální anestezii. Jedná se o bezpečné vyšetření, komplikace se objevují jen vzácně. Vzorky mohou být získány během punkční biopsie nádoru, mízních uzlin, bronchobiopsie nebo odběru bronchiálního sekretu.

Speciálním příkladem je virtuální bronchoskopie. Jedná se o počítačové zpracování tomogramů z CT, kde výsledkem je 3D obraz bronchiálního stromu. Hlavní výhodou je neinvazivita vyšetření a také vysoká rozlišovací schopnost na úrovni 1 milimetru. (Zatloukal, Petružela, 2001, s. 60-61). Používá se i pro terapeutické řešení symptomů nemocných, jako dušnost nebo atelektáza. Zavedením stentu jsou zmírněny obtíže při významné stenóze. Bronchoskopické vyšetření je taktéž důležitou součástí kontroly po léčebném zákroku, sledování dalšího vývoje, popřípadě recidivy onemocnění. (Adam, Vorlíček, 2002, s. 40).

Torakoskopie

Jedná se o metodu umožňující vizuální zhodnocení pleury, pohrudniční dutiny a také provádění některých léčebných zákroků. Pacient je v anestezii, napojen na dýchací přístroj.

Novější metodou je videoasistovaná thorakoskopie, kdy je thorakoskop spojen s videokamerou. Promítaný obraz na monitor tak může sledovat více specialistů najednou. (Dostálík, 2014, s. 31). Vzorky lze získat z obou pleur, pohrudnice i poplicnice, provést cílenou diagnostickou biopsii anebo i resekci části parenchymu. (Adam, Vorlíček, 2002, s. 49).

Spirometrie

Vyšetření umožňuje měřit plicní objemy a kapacity a odlišit tak respirační poruchy a onemocnění, stenózy, obstrukce. Posoudit výkonnost a plicní funkce je nezbytné pro rozhodnutí, zda je pacient schopen výkonu resekce plic. (Šlampa a kol., 2007, s. 174). Hodnoty expiračního objemu za sekundu a plicní kapacity jsou důležité pro prognózu mortality a morbidit po chirurgickém výkonu. U pacientů s výsledkem hodnot pod 80% je třeba doplnění celé řady dalších testů a u hodnot pod 40% je již riziko úmrtí vysoké. (Lauren, Haines, 2007).

2.1 Klasifikační systém TNM

Jedná se o klasifikaci doporučenou UICC – Union for International CancerControl – a používanou v onkologii pro solidní nádory. Umožňuje určit rozsah a závažnost onemocnění, které jsou klíčové jednak pro výběr léčebné modality, tak i pro stanovení prognózy onemocnění. (Klener, 2011, s. 31-32). TNM se stanovuje na základě klinických a diagnostických vyšetření. T je označení pro primární nádor, N pro regionální mízní uzliny a M pro vzdálené metastázy. (Šlampa a kol., 2007, s. 174).

Systém prošel již několika aktualizacemi, v současné době se pro praxi používá sedmá revize klasifikace, z roku 2011. Ke stádiím I, II, a III jsou přiřazena podstádia A a B, a taktéž zhodnocení primárního tumoru T1, T2 a diseminace M1 má podstádia a, b. (Stolz a Lische, 2012, s. 574 ; Zatloukal, 2011).

Binarová podotýká, že kromě klinické klasifikace cTNM založené na diagnostických vyšetřeních, existuje také patologická pooperační pTNM klasifikace, která se určuje na základě vzorků získaných během chirurgického zákroku a následném zhodnocení histologických výsledků. V případě cTNM bývá posuzováno postižení lymfatických a venózních cév. Kromě toho je možno, na základě histopatologického gradingu, určit stupeň diferenciacie buněk. (Binarová, 2010, s. 11-13).

Podle Klenera lze pro praxi kromě TNM systému používat taktéž doplňkovou klasifikaci, Mezinárodní klasifikaci nemocí pro onkologii (Klener, 2011, s. 32).

Speciálním případem je malobuněčný bronchogenní karcinom. I když princip TNM zůstává stejný, může se zde uplatnit zjednodušená klasifikace dle VALG – VeteransAdministrationLungCancer Group, kde je nádor dělen na dvě základní skupiny, limitované stádium a extenzivní. (Šlampa a kol., 2007, s. 175).

Tabulka 1: Revize TNM klasifikace

Zdroj: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/bronchogenni-karcinom-lecba-460143>

Tab. 1 7. revize TNM klasifikace⁽⁵⁾

okultrní ca	TXNOMO
stadium 0	TisNOMO
stadium IA	T1aNOMO, T1bNOMO
stadium IB	T2aNOMO
stadium IIA	T2bNOMO, T1aN1MO, T1bN1MO, T2aN1MO
stadium IIB	T2bN1MO, T3NOMO
stadium IIIA	T1aN2MO, T1bN2MO, T2aN2MO, T2bN2MO, T3N1MO, T3N2MO, T4N0MO, T4N1MO
stadium IIIB	T4N2MO, T1-4N3MO
stadium IV	T1-4N1-3M1

Vysvětlivky:

TX – primární tumor nelze hodnotit nebo byl tumor prokázán zjištěním nádorových buněk ve sputu nebo bronchiálním výplachu, ale není viditelný zobrazovacími metodami nebo bronchoskopicky

T0 – nejsou známky primárního tumoru

Tis – carcinoma in situ

T1 – tumor ≤ 3 cm v nejdelším průměru, obklopen plicí nebo viscerální pleurou, bez bronchoskopických známek invaze proximálně od lobárního bronchu*

T1a – tumor ≤ 2 cm v nejdelším průměru

T1b – tumor > 2 cm a ≤ 3 cm v nejdelším průměru

T2 – tumor splňující některé z následujících kritérií velikosti nebo rozsahu:

> 3 cm a ≤ 7 cm v nejdelším průměru; postihuje hlavní bronchus, ≥ 2 cm distálně od kariny; invaduje viscerální pleuru; je sdružen s atelektázou nebo pneumonií za stenózou, která zasahuje do oblasti hilu, ale nepostihuje celou plicí

T2a – tumor > 3 cm a ≤ 5 cm v nejdelším průměru

T2b – tumor > 5 cm a ≤ 7 cm v nejdelším průměru

T3 – tumor > 7 cm nebo přímo invadující následující struktury: hrudní stěnu, (včetně Pancoastova tumoru), bránici, n. phrenicus, mediastinální pleuru, parietální perikard; tumor postihující hlavní bronchus < 2 cm distálně od kariny, ale bez poškození kariny; je sdružen s atelektázou nebo s pneumonií za stenózou postihující celou plicí; nebo separovaný nádorový uzel (nebo uzly) ve stejném laloku jako primární nádor

T4 – tumor jakékoli velikosti s invazí do: mediastina, srdce, velkých cév, n. laryngeus recurrens, průdušnice, jícnu, těl obratlů nebo kariny; nebo se satelitním nádorovým uzlem (nebo uzly) v jiném laloku ipsilaterální plíce jako primární nádor

NX – regionální lymfatické uzliny nelze hodnotit

N0 – bez metastatického poškození regionálních uzlin

N1 – metastázy v ipsilaterálních peribronchiálních a/nebo ipsilaterálních hilových, nebo poškození intrapulmonálních uzlin včetně poškození přímým šířením primárního tumoru

N2 – metastáza v ipsilaterální mediastinální a/nebo subkarinální uzlině (uzlinách)

N3 – metastáza v kontralaterální mediastinální uzlině, kontralaterální hilové, ipsilaterální nebo kontralaterální skalenové nebo supraklavikulární uzlině (uzlinách)

M0 – bez vzdálených metastáz

M1 – vzdálené metastázy

M1a – separovaný nádorový uzel (uzly) v kontralaterálním laloku; tumor s pleurálními uzly nebo maligním pleurálním nebo perikardiálním výpotkem*

M1b – vzdálené metastázy

*Vzácný superficiálně se šířící tumor jakékoli velikosti s invazivní komponentou omezenou na bronchiální stěnu, který může zasahovat proximálně na hlavní bronchus, se klasifikuje jako T1a.

3 Možnosti léčby

Při rozhodování, jaký léčebný postup a metodu zvolit, je nezbytné mít k dispozici všechny pacientovy klinické a laboratorní údaje. (Pešek, 2009, s. 300). Je třeba znát přesnou morfologickou diagnózu, stádium a rozsah onemocnění, a také funkční, neboli výkonnostní stav pacienta, který je označován zkratkou PS, performance status. Stupně stavu jsou hodnoceny na škále od 0 do 5, podle schopnosti vést každodenní život, a podle pohybových a funkčních omezení. (Skříčková a kol., 2010, s. 26). Léčebný postup je volen pro každého pacienta individuálně a vyžaduje konzultaci a spolupráci klinického lékaře, pneumologa, onkologa, a chirurga. Způsoby léčby se u jednotlivých druhů nádorů liší. Je třeba zvážit, zda je cílem kurativní vyléčení nebo paliativní zmírnění obtíží. (Homolka, 2001, s. 53).

3.1 Malobuněčný karcinom

V případě malobuněčného karcinomu dochází velmi často k metastatickému postižení a je třeba volit přístup jako k systémovému onemocnění. Chirurgická resekce je spíše výjimečná. Základem léčby je systémová chemoterapie, která zaručuje jak zlepšení kvality života, tak prodloužení celkové délky života. Za standardní režim se považuje kombinace cisplatinu nebo karboplatinu a etoposidu, podávána v 4-6 cyklech. (Kolek a Kašák, 2010 s. 263 ; Stejskal a kol, 2007, s 184).

U limitovaného stádia malobuněčného karcinomu plic je pacientům, kteří jsou v dobrém celkovém zdravotním stavu, ve většině případů indikována konkomitantní chemoterapie a radioterapie. Ozařování bývá započato s prvním nebo druhým cyklem chemoterapie. U pacientů v pokročilém věku nebo ve špatném zdravotním stavu, u kterých je PS vyšší než 2, se volí ozařování až po ukončení chemoterapie, neboli sekvenční. (Kadlec, Skříčková, 2012, s. 29).

Minimální aplikovaná dávka pro kurativní ozáření je 50-54 Gy, a po následném zmenšení cílového objemu až 65 Gy. (Stejskal a kol, 2007, s. 184). Léčebná odpověď se předpokládá u 70-90% nemocných.

Chirurgické odstranění nádoru je spíše výjimečné, a to pouze v případech, kdy je dle TNM klasifikace rozsah tumoru T1 nebo T2, současně nedošlo k postižení lymfatických uzlin, N0 a nebylo prokázáno metastazování, M0. Po operaci vždy následuje chemoterapie, a to i

v případě, že nedošlo k diseminaci. Pokud je zjištěna diseminace v N1 a N2, bývá chemoterapie doplněna navíc radioterapií a léčebný postup je stejný jako v případě limitovaného onemocnění bez resekce. (Skříčková, 2014, s. 152).

V případě extenzivní formy je základem léčby opět chemoterapie. Často je indikována kombinace chemoradioterapie. Standardem je stejně jako u limitovaného karcinomu cisplatina a etoposid anebo karboplatin a etoposid. Maximální délka by měla být 6 sérií. (Kadlec, Skříčková, 2012, s. 29).

I když je nádor na léčbu velmi citlivý, bohužel v 90 % případů dochází k recidivě, která již neprojevuje stejnou léčebnou odpověď. Míra rezistence je závislá na období od ukončení chemoterapie. Pokud se jedná o rozmezí minimálně 3-6 měsíců, lze ve čtvrtině případů očekávat úspěch terapie, pokud však v době kratší než 3 měsíce, je onemocnění v 90 % shledáno jako rezistentní vůči chemoterapii.

Samostatná radioterapie je volena v případě syndromu horní duté žíly nebo jako jiná paliativní metoda. (Skříčková, 2014, s. 152-153).

Jak v případě limitovaného, tak i extenzivního stádia je velmi často indikováno preventivní ozáření mozku. Důvodem je metastazování do CNS až v 50 % případů malobuněčného karcinomu. V dnešní době již není překážkou při ozáření obava z neurotoxicity, navíc byl prokázán výrazný léčebný efekt, který snižuje riziko vzniku metastáz až trojnásobně.

Dávky se pohybují v rozmezí 26-30 Gy, při denní aplikaci 1,8-2 Gy. (Kašák a Kolek, 2010, s. 265 ; Stejskal a kol, 2007, s. 185).

3.2 Nermalobuněčný karcinom

U nízkých stádií I a II, a je-li pacient v dobrém celkovém zdravotním stavu, je indikována chirurgická resekce nádoru. Podobně i v případě stádia IIIa, zde je ale před zákrokem doporučena navíc chemoterapie či radiochemoterapie kvůli zmenšení rozsahu nádoru.

Pooperační radioterapie může být indikována při pozitivním prokázání okrajů nádoru anebo hilových uzlin, a také při nekompletní resekci tumoru.

V praxi je operace reálná pouze u 10-17 % pacientů. Pětileté přežívání se udává u stádia I v 60-70 % případů, u II v 30-40 % a IIIa v 10-15 %.

Zhruba 50 % nemocných je diagnostikováno v pokročilém stádiu nermalobuněčného karcinomu, IIIb a IV. Zde je hlavní metodou léčby radioterapie anebo kombinace chemoradioterapie.

U pacientů ve velmi pokročilém stádiu a špatném celkovém zdravotním stavu volíme paliativní terapii, kde je cílem zmírnění obtíží. (Skříčková 2014, s. 153 ; Stejskal a kol., 2007, s. 175).

Při ozáření se za standardní dávky považuje 60-66 Gy. Velikost těchto dávek je limitována kritickými strukturami v okolí jako je mícha, srdce anebo nepostižený plicní parenchym. Podle Vojtíška a Fínka není tento rozsah vždy plně dostačující. Při dnešním technickém rozvoji proto často dochází k eskalaci dávky. Nejčastěji používaným frakcionačním režimem je aplikace 1,8-2 Gy 5krát týdně do maximální celkové dávky 70 Gy u souběžné radiochemoterapie anebo 80 Gy u samostatné radioterapie.

V případech, kdy byly prokázány metastázy, je u léčby velmi důležitá chemoterapie. Studie navíc prokazují, že přidání chemoterapie k radioterapii prodlužuje celkovou dobu přežívání. (Skříčková 2014, s. 153 ; Vojtíšek a Fínek, 2012, s. 152).

U chemoterapie je v dnešní době standardem kombinace platinového derivátu, cisplatinu nebo karboplatinu s jedním z cytostatik 3. generace. Patří k nim docetaxel, gemcitabin, paklitaxel, vinorelbin. (Skříčková a kol., 2008, s. 7).

3.3 Strategie léčby NSCLC podle klinického stádia

Stádium I, II

- chirurgie
- v případě rezidua - chemoterapie a radioterapie
- v případě kontraindikace operace - radioterapie

Stádium IIIa

- chirurgie
- adjuvantní radioterapie – při neúplné resekci, prokázání pozitivních okrajů, postižení uzlin
- adjuvantní chemoterapie
- v případě kontraindikace operace – kurativní radiochemoterapie + chemoterapie nebo kurativní radioterapie + chemoterapie
- předoperační chemoterapie a následné posouzení operability

Stádium IIIb

- souběžná chemoradioterapie + chemoterapie
- předoperační chemoterapie a následné posouzení operability
- paliativní chemoterapie nebo radioterapie

Stádium IV

- paliativní chemoterapie nebo radioterapie
- podpůrná léčba a péče

(Šlampa a kol., 2014 s. 123)

4 Radioterapie

Klener uvádí, že radioterapie patří k základním možnostem léčby maligních chorob a v řadě případů hraje nezastupitelnou roli. Přispěl k tomu značný technický pokrok a vývoj dokonalejších postupů ozáření, přesnější dozimetrie, nové metody plánování, které využívají CT. Dále na příklad i zvýšení senzitivity tkání fyzikálními vlivy, jako hypertermie, hyperbaroxie nebo podáním radiosenzibilizátorů. To vše výrazně přispívá k nárůstu účinků radioterapie. (Klener, 2011, s. 36-37).

Binarová udává, že radioterapie je velmi často v onkologii používána nejen jako samostatná léčebná modalita, ale jako součást komplexní léčby, spolu s chirurgickým výkonem, chemoterapií, imunoterapií nebo hormonální terapií.

V nynější době je léčba zářením využívána asi u 50 % onkologických pacientů. Jedná se o terapii jak s kurativním záměrem, směřující k naprostému vyléčení, tak i paliativním, kde cílem je zvýšení kvality života, odstranění potíží a bolestí souvisejících s onemocněním. (Binarová, 2010, s. 8-10).

I Skřičková s těmito názory souhlasí, podle ní se jedná o základní léčebnou modalitu zejména u pacientů, kteří nejsou schopni podstoupit chirurgický zákrok, a u kterých nebylo prokázáno metastatické postižení. (Skřičková, 2014, s. 154).

4.1 Plánování radioterapie

Proces plánování radioterapeutického ozáření zahrnuje celou řadu na sebe navazujících kroků, podílí se na něm onkolog, radiační fyzik a radiologický asistent. Po klinickém vyšetření a pohovoru s lékařem následuje lokalizace nádorového ložiska a anatomických struktur pomocí plánovacího CT. Úlohou radiologického asistenta je uložit pacienta do referenční polohy, která musí být pro něj pohodlná a snadno reprodukovatelná, jelikož bude totožná při každém následujícím ozáření. Poté zakreslí na těle pacienta značky, které definují souřadnicový systém. Snímky ve všech třech rovinách x,y,z jsou z CT přeneseny do plánovacího systému, kde se pomocí speciálního programu vyznačí kontury cílového objemu a kritické struktury. Je volena vhodná ozařovací technika, energie záření, modifikace svazku záření, počet frakcí a distribuce dávky v ozařovacím objemu, která by v izocentru měla dosahovat hodnoty 100%. (Šlampa a kol., 2007, s. 53-55 ; Binarová, 2010, s 41-45).

Objemové histogramy zobrazují a porovnávají rozložení dávky při použití různých modalit a technik a usnadňují tím výběr optimálního plánu.

Po jeho předání radiačním onkologům a schválení, následuje CT simulace, sloužící ke kontrole léčebného plánu. Propojení dat ze simulátoru a ozařovače umožňuje automatické nastavení polohy stolu, sklonu ramene a polohy pacienta, kterou lze ověřit pomocí pozičních laserů, které se promítají do zakreslených značek.

Před prvním ozářením se vždy provádí kontrola správného nastavení pacienta a případné korekce odchylek. Poté následuje vlastní terapeutické ozáření. (Šlampa a kol., 2007, s. 53-55 ; Binarová, 2010, s 41-45).

S rozvojem nových zobrazovacích metod a technik je v poslední době proces plánování velmi kvalitní a přesný, a lze tedy aplikovat vyšší dávky. Jednoznačným přínosem pro plánování je metoda PET/CT. Ta umožňuje nejen anatomické posouzení nádoru, jeho uložení a velikost, ale rovněž metabolické změny. Například i nezvětšené lymfatické uzliny mohou být infiltrovány maligními buňkami, což by u CT nebylo zjistitelné, ale u použití funkčního vyšetření PET ano. Potvrzení infiltrace by vedlo ke změně posouzení ložiska, a také změně léčebného záměru. (Vojtíšek, Fínek, 2012, s. 154).

4.1.1 Poloha pacienta a fixace

Pro plánování a ozařování hraje zásadní roli poloha pacienta, která musí být pokaždé naprosto přesná a stabilní. Během ozařování karcinomu plic je pacient uložen na zádech se zdviženými horními končetinami nad hlavou. Dosáhne se tím lepší distribuce dávky do celého cílového objemu při současném šetření kritických oblastí.

Ke stabilizaci slouží celá řada imobilizačních pomůcek, jako na příklad opěradla na lokty, držátka na ruce anebo podkolenní podložka, zvyšující komfort pacienta. (Vojtíšek, Fínek, 2012, s. 153).

4.1.2 Cílové objemy a kritické struktury

Jelikož při plánování ozáření je nutno zahrnout i oblast, kde se předpokládá mikroskopické šíření buněk, cílový objem neobsahuje pouze primární ložisko, ale i biologický, neboli bezpečnostní lem. (Spurný a Šlampa, 1999, s. 26).

Podle doporučení International Commission on Radiation Units and Measurements se rozlišují tři objemy:

GTV - gross tumor volume - oblast vlastního nádoru

CTV - clinical target volume - klinický cílový objem, zahrnuje GTV + lem s potencionálním mikroskopickým šířením

PTV – planning target volume - plánovaný cílový objem, zahrnuje CTV + lem počítající s eventuálními pohyby pacienta a chybami v nastavení

(Šlampa a kol., 2007, s. 54).

Čím je ozařovací objem větší, tím se zvyšuje i riziko vedlejších účinků radioterapie. Proto se po dosažení určité dávky objemy zmenšují.

PTV1 – primární nádor + bezpečnostní lem 1-2 cm, oblast uzlin hilu postižené plíce a mediastina, pokud je nádor lokalizován v dolním laloku, zahrnuje navíc uzliny mediastina až po bránice, pokud v horním laloku, zahrnuje i nadklíčkové uzliny

PTV2 – po aplikaci dávky 40-44 Gy dochází k zmenšení objemu pouze na primární tumor a infiltrované lymfatické uzliny + bezpečnostní lem 1-2 cm

PTV3 – po dosažení dávky 50 Gy je záření aplikováno pouze na reziduální nádor

(Šlampa a kol., 2007, s. 178)

Binarová podotýká, že cílem radioterapeutického ozáření je distribuce letální dávky do nádorového ložiska, při maximálním šetření zdravých okolních tkání. (Binarová, 2010, s. 29). Proto je třeba vyznačit kritické struktury v těsné blízkosti ozářeného objemu a znát jejich maximální toleranční dávky. Pro druhostrannou plíci je to celková dávka 25 Gy, pro srdce 40 Gy, pro míchu 45 Gy a pro jícen 60 Gy. (Petera, 2009 ; Šlampa a kol., 2007, s. 180).

4.1.3 Technika ozáření

Při ozáření karcinomu plic se v minulosti volila technika dvou protilehlých předozadních izocentrických polí, v dnešní době dominuje metoda více polí. Navíc lze použít mnoholistový kolimátor MLC a taktéž individuální vykrývací bloky.

Po dosažení dávky 40 Gy se na některých pracovištích technika mění, používá se šikmá anebo konvergentní pole. Důvodem je šetření míchy. (Binarová, 2010, s 56).

4.1.4 Frakcionace a dávka záření

Během standardní frakcionace je aplikovaná dávka 1,8-2 Gy 5krát za týden. Celková dávka je 60 Gy, eventuálně se navyšuje až na 65-80 Gy.

Při hyperfrakcionaci je to 1,2 Gy 2krát denně. Celková dávka činí 69,6 Gy v 58 frakcích.

Akcelerovaná hyperfrakcionace představuje 1,5 Gy 3krát denně a celkovou dávku 54 Gy.

Během paliativní brachyterapie je to 6-8 Gy 2-3krát anebo jednorázově 10 Gy.

Při kombinaci brachyterapie a zevní terapie (boost) se aplikuje 5 Gy 3-4krát anebo 7-8 Gy 2krát při současné konvenční terapii 50-54 Gy. (Šlampa 2007, s. 179).

4.1.5 Úloha radiologického asistenta

Pro úspěšné zvládnutí celého procesu léčby je velmi důležitá spolupráce pacienta s lékařem a zdravotnickým personálem. Psychický stav nemocného má veliký vliv na průběh jeho uzdravování, proto by měl ze strany zdravotních pracovníků vnímat podporu a důvěru. Je třeba naučit se mu naslouchat a zvládat i nepředvídatelné reakce na léčbu. Dále je nutné poučit pacienta o léčbě zářením, jejich možných komplikacích a nežádoucích účincích a o principech ošetřování těchto reakcí.

Ozařování probíhá podle standardních podmínek a úkolem radiologického asistenta je jejich dodržování. Vyžaduje se kontrola totožnosti pacienta, uložení pacienta do referenční polohy s použitím všech potřebných fixačních pomůcek, přesné zaměření ložiska.

Asistent dohlíží na splnění ozařovacích podmínek, jako je doba ozáření a dodržení předepsané dávky, dále také kontroluje fyzický stav pacienta. (Spurný a Šlampa, 1999, s 65-66).

4.2 Teleradioterapie

Jedná se o nejčastější způsob ozařování. Zdroj záření je umístěn mimo tělo pacienta. V minulosti se používaly hlavně kobaltové přístroje, ty jsou však v dnešní době nahrazovány lineárními urychlovači.

Zdrojem **kobaltového ozařovače** je radionuklid, kobalt 60, který je uzavřen ve stíněné hlavici, při přesunutí do pracovní polohy se posouvá nad výstupní okénko. Jeho poločas rozpadu je 5,3 let, poskytuje energie o velikosti 1,17 a 1,33 MeV a maximum dávky se nachází v hloubce 0,5cm. V dnešní době slouží spíše pro účely paliativního ozáření.

Rentgenové ozařovače se taktéž používají pro paliativní terapii, anebo pro kožní nádory a léze uložené na povrchu, jelikož maximum dávky je právě na povrchu. Její velikost s hloubkou prudce klesá. Zdrojem záření je rentgenka, vysoce vakuovaná dioda. Poskytuje záření X s energií 10-400 keV, které vzniká nárazem urychlených elektronů letících z katody na anodu. Výběr velikosti energie závisí na hloubce. (Kubecová a kol, 2010, s. 15-17 ; Šlampa a kol., 2007, s. 49-50).

V **lineárním urychlovači** jsou elektrony urychlovány pomocí elektromagnetického pole. K akceleraci dochází ve vlnovodu, když se částice pohybují synchronizovaně s elektromagnetickou vlnou. Takto urychlené elektrony mají energii v rozmezí 6-20 MeV.

Je však možné získat také vysokoenergetické fotonové záření, které vzniká dopadem svazku na wolframový terčik, postupuje dále a je tvarováno kolimátory. Svazek fotonů má energie 6 nebo 18 MeV.

Přístroj je konstruován tak, že osa svazku při ozařování vždy míří do jednoho bodu - izocentra, které je nejčastěji lokalizováno ve středu objemu a vzdáleno 100cm od zdroje. Po uložení pacienta do referenční polohy probíhá ozáření automaticky podle předem zadaných dat. Lineární urychlovač je nyní nezastupitelný pro léčbu s kurativním záměrem.

Mezi výhody lineárních urychlovačů patří vyšší hloubková dávka, což v praxi znamená větší šetření kůže, dále menší polostín, ostré vymezení svazku, použití 2 svazků, fotonů nebo elektronů. Proudů fotonů se využívají pro léčbu hlouběji uložených nádorů, protože maximum dávky dosahuje 15-25 mm. U elektronového svazku se naopak maximum dávky nachází na povrchu kůže, a proto se používá pro léčbu povrchových nádorů. (Kubecová a kol, 2010, s. 15-17 ; Šlampa a kol., 2007, s. 48-49)

4.2.1 Léčebné metody a techniky

Standardní metodou léčby je **konformní radioterapie 3D-CRT**. Přínosem je trojrozměrné zobrazení ložiska, bezpečnostní lem je minimalizován, což snižuje zatížení zdravých tkání a dovoluje použití vyšších dávek. Klíčová je zde imobilizace pacienta. K ozáření se často využívá techniky více polí. (Šlampa a kol., 2007, s. 57).

Stereotaktická léčba – SRT se v minulosti používala pro léčbu intrakraniálních lézí, od 90. let se nevyužívá pouze v neurochirurgii pro léčbu nádorů v oblasti CNS, ale i pro extrakraniální tumory. (Skácelíková, 2014, s. 174). Vhodná je taktéž pro oblast hrudníku, a jako velmi přínosná se ukázala mimo jiné pro terapii nemalobuněčného karcinomu plic.

Stereotaktická radiochirurgie představuje přesné jednorázové fokusované ozáření malého ložiska velmi vysokou dávkou. Současně je šetřena okolní tkáň prudkým poklesem dávky mimo cílový objem. Efekt je mnohem vyšší než při ozáření stejnou celkovou dávkou ve více frakcích. Optimální jsou pouze malé léze, do 3-4 cm.

V případě **stereotaktické radioterapie** se nejedná o jednorázové ozáření jako u radiochirurgie, ale dávka je rozdělena do několika frakcí, na příklad 5x5 Gy nebo 5x 2 Gy a umožňuje tak ozáření většího objemu. (Ricardi a kol., 2015 ; Binarová, 2010, s. 69).

Stereotaxe umožňuje aplikaci velmi vysokých dávek do ložiska a zároveň šetření zdravých tkání, což značně přispívá ke snížení toxicity léčby. (Skácelíková, 2014, s. 175).

Zemanová udává charakteristiky SRT, mezi něž patří nepřítomnost závažných reakcí, pneumonitida se vyskytuje pouze u méně než 5 % případů a smrt v důsledku postradiační toxicity se neobjevuje vůbec. Dále poukazuje na nutnost precizního uložení pacienta během simulace i ozáření a přesnou distribuci dávky za použití více než 10 svazků záření, což chrání zdravé tkáně. (Zemanová, 2009, s. 281).

Možným problémem při léčbě karcinomu plic je měnící se poloha ložiska během dýchacích pohybů, což limituje velikost aplikovaných dávek, které by tak mohly být nedostačující.

Řešení nabízí konstrukce ozařovačů. Jedná se o speciálně upravené lineární urychlovače nebo přístroje CyberKnife. Ozařovač je umístěn na speciálním robotickém rameni schopným pohybovat se kolem pacienta o 358 stupňů a provádět ozáření z 1200 odlišných poloh. Významnou předností CyberKnife je skutečnost, že dovoluje sledovat pohyblivá ložiska a

zároveň korigovat a modifikovat směr ozáření na základě těchto pohybů, přímo během ozařování. (Skácelíková, 2014, s. 175). Výsledky léčby jsou velmi dobré. Pacienti s NSCLC ve stádiu I, kteří nejsou schopni podstoupit operaci, dosahují dlouhodobého přežívání v 80 % případů a lokální kontroly dokonce v 85-95 %. (Zemanová, 2009, s. 282).

V určitých případech s vhodnou nádorovou lokalizací je přínosné použití **IMRT – radioterapie s modulovanou intenzitou svazku záření**. Tato technika umožňuje přesné prostorové rozložení dávky do cílového ložiska. Dosahuje se toho rozdělením plánovaného objemu do více dílčích polí, a jejich postupného ozařování při použití vícelamelového kolimátoru.

Rozlišují se 2 techniky, step-and-shoot, což je postupné ozáření dílčích polí vždy po posunutí lamel anebo metoda sliding-windows, kdy se ozáření a pohyb lamel dějí souběžně. (Šlampa a kol., 2007, s. 62). IMRT využívá inverzního plánování, kdy se vyznačí cílový objem a taktéž kritické struktury a nadefinují se pro ně maximální dávky. Počítač sám pak automaticky navrhne tvar polí, dílčí dávky, úhly ozařování.

Přesná distribuce zajišťuje šetření okolních zdravých struktur, a lze tak navýšit dávku v cílovém objemu, a také ozařovat tumory v těsné blízkosti kritických orgánů. Nevýhodou mohou být vysoké nároky na personál, nutnost naprosto přesného definování objemů a zajištění polohy pacienta, vysoká cena přístroje a složitost softwaru. (Zemanová, 2009, s. 79, 94).

Riziko pohybu orgánu zohledňuje metoda **IGRT- obrazem řízená radioterapie**, kdy je poloha cílového objemu verifikována přímo před ozařováním a případné odchylky je možno ihned řešit korekcí nastavení pacienta nebo ozařovacího plánu. K potvrzení anatomické informace se využívá RTG systému a conebeam CT. Pro korekci pohybů během dýchání může být IGRT doplněn systémem RespiratoryMotion Technology nebo Real-TimePositionManagement.

Další novinkou při léčbě je zavedení **4D radioterapie**, která taktéž zohledňuje dýchací pohyby během ozařování a bere v úvahu pohyby orgánů. Během metody RespiratoryControl je ozáření provedeno, jakmile pacient zadrží dech. To vyžaduje dobrou spolupráci s pacientem, která často není snadná.

Mezi další techniky patří **breath-gating radioterapie**, u níž pacient může přirozeně dýchat, vše je pečlivě snímáno a ozáření je provedeno pouze v určitém cyklu, fázi.

Všechny takové moderní metody umožňují bezpečnější ozáření se šetřením zdravých tkání a eskalaci dávky. (Zemanová 2009, 84 ; Čoupek a kol., 2009).

4.2.2 Provnání 3D CRT a SRBT

Kołodziejczyk a kol. uvádí ve svém článku výsledky retrospektivní studie porovnávající léčbu pacientů v I stádiu nemalobuněčného karcinomu plic, kteří nebyli schopni podstoupit chirurgickou resekci. Zkoumalo se 132 pacientů v období 1998-2009. V rámci velkého počtu získaných dat a výsledků byl významný rozdíl v 3letém přežívání. U pacientů léčených metodou 3D CRT to bylo 35%, zatímco při využití stereotaktické radioterapie 58%. Na základě této studie autoři tedy v indikovaných případech doporučují použití SRBT. (Kołodziejczyk a kol., 2009, s 326-336).

4.3 Brachyterapie

Označuje ozáření, kdy je zdroj záření v úzkém kontaktu s nádorovým ložiskem, je zaveden přímo do těla pacienta anebo do jeho bezprostřední blízkosti. Tímto způsobem lze aplikovat vysokou dávku při současném šetření okolních tkání. (Šlampa a kol., 2007, s. 52 ; Kubecová, 2011, s. 28).

Rozlišují se LDR a HDR přístroje. U LDR přístrojů jsou zdrojem záření kuličky obsahující césium¹³⁷Cs a vyznačují se nízkým dávkovým příkonem 0,4-2 Gy/hod. Zdrojem záření u HDR je iridium ¹⁹²Ir, kde je dávka vyšší než 12 Gy/hod. Nejdříve jsou do těla zavedeny aplikátory a po kontrole jejich uložení se do nich z odstíněného trezoru zasouvají zdroje záření - automatický afterloading. Toto vše je řízeno dálkově, a proto zde není nebezpečí expozice personálu.

Použití HDR terapie pomocí iridia se jeví jako velmi efektivní při paliativní léčbě, a to především u stenóz bronchů. Zde se aplikátory pomocí flexibilního bronchoskopu zavádějí přímo do místa stenózy.

Téměř třetinu pacientů s diagnostikovaným karcinomem provázejí potíže v podobě kašle, dušnosti nebo hemoptýzy, využití paliativní brachyterapie výrazně napomáhá k jejich zmírnění a zlepšení kvality života.

Komplikacemi spojenými se zaváděním aplikátorů mohou být poškození stěny bronchů, jejich perforace anebo i pneumotorax. Mezi nežádoucí účinky ozáření pak řadíme bronchitidu, stenózy a píštěle.

Brachyterapii lze také uplatnit spolu s konvekčním zevním ozářením, označuje se jako boost, endobronchiální cílené ozáření. (Šlampa a kol., 2007, s. 52, 180).

4.4 Paliativní ozáření

Hraje velmi důležitou roli v případech, kdy není možné aplikovat kurativní dávku, a to z důvodu rozsahu nebo lokalizace nádoru. Zpravidla je voleno u pacientů s velmi pokročilým onemocněním anebo ve špatném celkovém zdravotním stavu. (Šlampa a kol., 2014, s. 125). Bývá uplatněno v případech, kdy není možná kurativní léčba. Primárním cílem je odstranění nebo stabilizace symptomů a zlepšení kvality pacientova života. Slouží ke zmírnění obtíží a komplikací, které jsou způsobeny expanzí tumoru či metastazováním, a k léčbě syndromu horní duté žíly. (Binarová, 2010, s. 192).

Jednotlivé frakcionační režimy se liší, od jednorázové aplikace dávky 8-10 Gy až po ozáření 10krát 3 Gy. (Vojtíšek a Fínek, 2012, s. 153). Zemanová uvádí, že důležitým kritériem při rozhodování o dávce a frakcionaci je předpokládaná doba přežití, protože ozáření vysokou dílčí dávkou v krátké době sebou nese vyšší riziko pozdní toxicity. (Zemanová, 2009, s. 283).

4.5 Možnosti potenciace terapie

Kyslíkový efekt

Pro dostatečný terapeutický efekt je potřeba, aby byly tkáně dostatečně zásobeny kyslíkem. Rychle proliferující nádorové buňky vytvářejí své vlastní kapilární síť, které však nejsou dostatečné, a tak vznikají hypoxické buňky. Jejich metabolický cyklus se zpomaluje, přetrvávají ve fázi G₀, a jsou tak radiorezistentní. Senzitivitu buněk k záření lze zvýšit hyperbarickou radioterapií, která k dosažení vyššího okysličování krve využívá přetlak. Bohužel v praxi je nesnadné skloubit současnou aplikaci radioterapie a zvýšení tlaku.

Hypoxie

Jelikož nedostatek kyslíku vede k radiorezistenci, metodou, která by podporovala radioprotekci zdravých tkání a omezení nežádoucích účinků, je navození u nich umělé hypoxie. U končetin toho lze docílit na příklad zaškrcením a následným ochlazováním. (Binarová, 2010, s 175).

Hypertermie

Je známo, že teplota nad 42 °C působí na buňky toxicky. Zvláště citlivé na vysoké teploty jsou hypoxické nádorové cévní síť, kdy vlivem tepla dochází k jejich poruše a destrukci. K ohřevu tkání se používá ultrazvuk nebo mikrovlnná diatermie. Byl prokázán účinek kombinace hypertermie a radioterapie, kdy se po dobu 30-60 min aplikují teploty 41-43 °C, a to 2-4 hodiny po radioterapii. (Šlampa a kol., 2007, s. 46).

Synchronizace

Každá buňka se v určité době nachází v jiné fázi svého cyklu a je tak rozdílně citlivá na záření. Ideálním případem by bylo, kdyby se buňky současně nacházely ve stejné fázi, toho lze docílit podáním určitých cytostatik, na příklad 5-fluorouracilu - 5-FU, který způsobí, že buňky přetrvávají ve fázi S a poté všechny společně přecházejí do G₂, kde jsou senzitivnější k záření. (Binarová, 2010, s. 175).

4.6 Biologicky cílená léčba

Kolek uvádí, že se pravděpodobně jedná o nejperspektivnější metodu léčby nemalobuněčného karcinomu. Cílenost léčby spočívá v působení na kapilární síť maligních buněk anebo bezprostředně na nádorovou buňku, kde tlumí dělení, zastavují kaskádové reakce, brání tvorbě specifických bílkovin a vyvolávají apoptózu.

Mezi nejčastěji používané léky patří inhibitory tyrozinkinázpodávané per os ve formě tablet nebo monoklonální protilátky.

Zkoumá a prověřuje se veliké množství molekul a léčiv, v praxi se zatím používají hlavně léky inhibující receptor epidermálního růstového faktoru – EGFR a růstový faktor cévního endotelu - VEGF.

EGFR mimo jiné spouští karcinogenezi, vede ke zvýšené proliferaci a potlačení apoptózy. Mezi inhibiční léky patří erlotinib (Tarceva), gefitinib (Iressa), používané jsou pro II a III linií léčby a nevykazují závažné nežádoucí účinky.

Spolu s proliferací nádorových buněk dochází k rozvoji jejich vlastních kapilárních sítí, což umožňuje právě růstový faktor cévního endotelu VEGF. Tyto cévy jsou však nedostatečné a chaotické. Podané léky blokují VEGF, dochází k přerušení vývoje vlastních kapilár, což ve velké míře omezuje další růst nádoru a pronikání metastáz. Naopak přispívají k obnově původních sítí, což podporuje pronikání cytostatik. Léčba je bezpečná, ale bohužel krátkodobá, po jejím ukončení nastupuje další tvorba sítí, proto je vždy podávána spolu se standardní protinádorovou terapií a pokračuje až do ústupu nádoru. Mezi léky patří například bevacizumab (Avastin).

Jedná se o nejperspektivnější léčbu, stále probíhá řada výzkumů a klinických studií prověřujících celou škálu chemických látek a nových léků. (Kolek, 2010).

Dendritické buněčné vakcíny

Zkoumán byl rovněž terapeutický účinek dendritických buněčných vakcín, které mají schopnost aktivovat imunitní systém proti rakovině. Ve velké míře jsou obsaženy v periferní krvi nebo kostní dřeni. I když prozatím není k dispozici velké množství studií, ty, které již proběhly, prokázaly aplikace dendritických buněk za bezpečné a u řady pacientů také klinicky přínosné, a proto jsou i nadále testovány metody jejich nejefektivnějšího využití při léčbě. (Mendoza, 2014, s. 294-297).

5 Nežádoucí účinky

Klener uvádí, že každá léčebná metoda sebou nese riziko nežádoucích účinků.

U **chirurgické léčby** jsou časté funkční a anatomické poruchy. Běžnými komplikacemi jsou bolesti, stahování v okolí jizvy anebo otoky končetin. To vše představuje zvýšené nároky na psychiku člověka, často je třeba vyhledat pomoc psychologa nebo psychiatra.

Nežádoucí účinky během **chemoterapie** jsou naprosto běžné, objevují se v důsledku inhibice proliferace zdravých buněk. Mezi časné reakce patří nevolnost, zvracení, průjemy, anemie, leukopenie nebo trombocytopenie, dále také poškození kůže a alopecie. Pozdními účinky mohou být sterilita, osteoporóza nebo i sekundární malignity. (Klener, 2011, s. 67-68).

Po **radioterapii** se v dnešní době již méně často setkáváme s postradiačními účinky, nežli tomu bylo v minulosti, a to hlavně díky technickému vývoji a nahrazení rentgenových ozařovačů. (Klener, 2011, s. 67-68). I tak se jim ale zcela nelze vyhnout a jsou limitujícím faktorem terapeutické dávky.

Během ozáření dochází k poškození nejen maligních, ale i zdravých buněk. Nežádoucí účinky jsou zapříčiněny apoptózou anebo také reparačními procesy probíhajícími uvnitř buňky. Vznikají již během ozáření, ale klinicky se mohou projevit někdy až po několika měsících či létech. (Binarová, 2010, s. 200).

5.1 Akutní nežádoucí účinky

Označujeme tak reakce, které vznikají maximálně do 3 měsíců po ozáření, ty nejčasnější se mohou objevit již bezprostředně po ozáření, většinou přetrvávají několik týdnů a po čase odeznívají. Ve velké většině případů bývají reparační a nejsou život ohrožující. (Spurný a Šlampa, 1999, s. 107).

Nejvíce se projevují v těch tkáních, kde mají buňky schopnost rychle se dělit, což jsou například kůže, sliznice nebo epitel trávicího ústrojí. (Binarová, 2010, s.200).

Akutní postradiační reakce lze ovlivnit prodloužením času mezi jednotlivými frakcemi, a tím i celkové doby ozáření. Buňky mají větší šanci k proliferaci a náhradě za poškozené. (Spurný a Šlampa, 1999, s. 107).

5.2 Chronické nežádoucí účinky

Existují však i chronické následky, které se objevují až později po ozáření, v rozmezí 6-18 měsíců. Mohou se objevit náhle, anebo se vyvíjet postupně, podporou jejich vzniku mohou být neléčené akutní změny. Tyto reakce jsou už nebezpečnější. V jejich důsledku mohou vznikat fibrózy, nekrózy nebo i sekundární malignity.

Nejčastěji se projevují ve tkáních s pomalou buněčnou proliferací, jako jsou pojivová tkáň, cévy, svaly, tuková tkáň, mozek, játra. (Binarová, 2010, s.201).

Pro jejich předcházení by neměla jednotlivá dávka přesáhnout 2 Gy, a také by měl být dostatečně dlouhý interval mezi dvěma frakcemi. (Spurný a Šlampa, 1999, s. 111).

5.3 Velmi pozdní nežádoucí účinky

Někdy se prokážou až desítky let po ukončení terapie, a proto je těžké posoudit, zda se jedná o následek právě ozařování. Mezi ty nejzávažnější patří kardiotoxicita, ta se projevuje fibrotickým poškozením myokardu a perikardu, poruchou vedení rytmu, aterosklerózou chlopní a koronálních tepen. Ateroskleróza a stenózy se objevují i u dalších cév. Onemocnění mívají progresivní charakter a následkem mohou být ischemie, cévní mozkové příhody, embolizace, což podporuje vzrůst mortality z kardiovaskulárních příčin. Mezi další konsekvence řadíme různá orgánová poškození jako pneumotoxicita, renální toxicita, dysfunkce štítné žlázy nebo sekundární malignity. (Kubeš a kol., 2014, s. 162).

5.4 Souhrn akutních a chronických nežádoucích účinků a jejich předcházení

Pro přehlednost jsou zde rozděleny podle orgánových systémů.

Kůže

Změny na kůži se nazývají radiodermatitis a nastupují velmi brzo po ozáření. Jsou závislé na velikosti dávky, frakcionaci a použité technice. Díky technickému vývoji a používání megavoltážních přístrojů nejsou reakce tak výrazné, jak tomu bývalo u rentgenových přístrojů, kde maximum dávky bylo na povrchu kůže. (Binarová, 2010 s. 201).

Mezi akutní klinické projevy patří erytém – zčervenání, které zpravidla po 3-4 dnech vymizí, dále suchá deskvamace a vlhká deskvamace, která bývá doprovázená puchýřky. K preventivním opatřením patří vyhýbat se slunečnímu záření, dráždivým chemickým přípravkům, volba nedráždivého oblečení a pro suchou deskvamaci použití indiferentních mastí.

Alopecie – vypadávání vlasů - se většinou objeví po 3 týdnech radioterapie, a zase odezní po 3 měsících, pokud se ovšem tak nestane, jedná se o nevratné změny.

K pozdním následkům patří suchá méně pružná pokožka, teleangiektázie neboli rozšíření drobných cévek. (Binarová, 2010, s. 200-202 ; Zatloukal a Petružela, 2001, s. 183).

Mozek

Ozáření mozku se provádí jako prevence vzniku metastáz u malobuněčného karcinomu anebo vždy při jejich prokázání. V souvislosti s tím se objevují neurologické problémy jako bolesti hlavy, únava, nevolnost.

Pro předcházení těmto obtížím jsou většině pacientů podávány kortikoidy.

Mícha

Mícha je na záření senzitivnější nežli mozek, je třeba dodržovat maximální dávky ve vztahu k délce míchy. Při ozáření vyšší dávkou může dojít k poškození, které se projeví brněním a mravenčením v končetinách zejména při předklonu hlavy, označuje se jako Lhermittův syndrom a většinou odezní v rozmezí měsíců.

Chronickým následkem může být myelopatie – nekróza bílé hmoty. (Zatloukal a Petružela, 2001, s 183-184).

Plíce

Jedná se o jeden z nejcitlivějších orgánů na záření. Pokud celková dávka na obě plíce přesáhne 20 Gy anebo 40 Gy v případě třetiny plíce, následkem může být akutní radiační pneumonitida. Projevuje se suchým dráždivým kašlem, dušností, horečkou. Jako preventivní opatření je stanoven přísný zákaz kouření a nekombinování radioterapie s toxickými cytostatiky. Pro zmírnění obtíží se podávají kortikoidy.

Chronické fibrotické změny a záněty se v plicích mohou projevovat v rozmezí měsíců až let. Ty jsou viditelné na rentgenových snímcích. (Binarová, 2010, s 203).

Srdce

Akutní poškození není běžné, z chronických následků se může objevit perikarditida, a to při překročení celkové dávky 40 Gy. Stejně jako v případě plic, projevuje se po měsících až létech. Dlouhou dobu nemusí být přítomny vůbec žádné příznaky anebo nespecifické jako dušnost a bolesti. (Zatloukal a Petružela, 2001, s 185).

Krvetvorná tkáň

Nejsenzitivnější na záření jsou leukocyty, při jejich významném poklesu je třeba radioterapii přerušit, aby nedošlo k imunosupresi a infekčním komplikacím. Erytrocyty a trombocyty jsou rezistentnější. (Spurný a Šlampa, 1999, s. 110).

Postradiační syndrom

Jedná se o celkovou systémovou odpověď organismu na léčbu zářením. Závisí na celkové souhrnné dávce a objemu ozařovaného ložiska. Projevuje se podobně jako akutní nemoc z ozáření, a to únavou, ospalostí, ztrátou chuti k jídlu, průjmy a změnou krvetvorby. (Binarová, 2010, s. 204).

Mezi nejčastější komplikace spojené s ozařováním hrudníku patří zejména poškození průdušnice a bronchů, které se často projevují záchvaty suchého dráždivého kašle. Více závažná bývá pneumonitida, která se může projevit za 1-3 měsíce po ukončení terapie anebo plicní fibróza, rozpoznatelná často až po půl roce. Obě diagnózy lze ověřit na RTG snímku, a bohužel obě mohou vést až ke smrtelným komplikacím. (Šlampa a kol., 2007, s. 181).

5.5 Radioprotekce

I když není možné se zcela vyhnout ozáření zdravých tkání, snahou je toto minimalizovat. Klíčová je přesná distribuce dávky, k tomuto ve velké míře přispívá používání moderních konformních přístrojů, mnoholamelových kolimátorů a stínících bloků.

Dále je možno využít chemické látky, jako například amifosfin. Ten se rozdílně distribuuje ve zdravé a v patologické tkáni. Jeho ochranné působení spočívá v inaktivaci volných radikálů a opravě poškozených DNA, tím snižuje riziko vzniku mutagenního a karcinogenního účinku radioterapie. Lze ho i využít jako protektivum proti nežádoucím účinkům při chemoterapii. (Zatloukal a Petružela, 2001, s. 186).

ZÁVĚR:

Hlavním cílem této přehledové bakalářské práce bylo shrnutí doposud publikovaných poznatků o bronchogenním karcinomu a možnostech jeho léčby.

Práce byla rozdělena do pěti kapitol.

První kapitola předkládá informace o charakteristice karcinomu plic a jeho rozdělení podle biologického chování na malobuněčný a nemalobuněčný typ. Klade důraz na častý výskyt tohoto onemocnění, a zejména na nárůst incidence v populaci žen, což velmi úzce souvisí se zvyšujícím se počtem kuřáček. Mezi nejvýznamnější rizikové faktory patří právě kouření, dále genové mutace nebo expozice chemickým látkám.

Druhá kapitola se zaměřuje na diagnostiku této malignity. Zásadní je, aby byla provedena včas a přesně, tomuto napomáhají nejmodernější metody jako je PET/CT nebo virtuální bronchoskopie. V závěru je představena klasifikace TNM a její nejnovější aktualizace.

Ve třetí kapitole jsou shrnuty různé léčebné postupy a taktiky terapie na základě toho, o jaký typ a stádium karcinomu se jedná. Strategie léčby jednotlivých druhů se významně liší.

Čtvrtá kapitola se soustřeďuje na radioterapii, která hraje klíčovou roli při léčbě nemalobuněčného karcinomu plic, zejména u pokročilých stádií III a IV, kde je chirurgická resekce nereálná. Často se volí kombinace radioterapie a chemoterapie, která přispívá ke zvýšení účinků léčby a snížení rizika recidivy a diseminace. Je zde přehledně popsán postup plánování ozařování, cílové objemy, frakcionační režimy a dávky. Dále prezentuje přehled nejmodernějších metod radioterapie, mezi něž patří IMRT, IGRT, 4D terapie, breath-gating a na základě studie porovnává účinnost konformní a stereotaktické radioterapie.

Poslední kapitola připomíná riziko nežádoucích účinků, které jsou bohužel s léčbou zářením spojené. Je možné je rozdělit na časně a pozdní. Nejvíce se projevují ve tkáních, které obsahují buňky se schopností rychle se dělit. Důležité je dodržet všechny standarty a snažit se nežádoucím účinkům předcházet.

BIBLIOGRAFICKÉ A ELEKTRONICKÉ ZDROJE:

ADAM, Zdeněk, VORLÍČEK, Jiří. Speciální onkologie. Brno: MU Brno, 2002. ISBN 80-
<http://www.linkos.cz/files/onkologicka-pece/10/99.pdf>210-2826-2.

ADAM, Zdeněk, VORLÍČEK, Jiří. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob.
Praha: GradaPublishing, 2004. ISBN 80-2470-896-5.

BABIČKOVÁ, Lenka, SKŘIČKOVÁ, Jana. 2008. Bronchogenní karcinom. Onkologická
péče (on line). 2008, roč. 12, č. 4., s. 1-4. (cit. 21.10. 2015). ISSN 1214-5602. Dostupné z:
<http://www.linkos.cz/files/onkologicka-pece/10/98.pdf>.

BABIČKOVÁ, Lenka, SKŘIČKOVÁ, Jana. 2008. Malobuněčný karcinom plic. Onkologická
péče (on line). 2008, roč. 12, č. 4, s. 4-5. (cit. 29.10. 2015). ISSN 1214-5602. Dostupné z:.

BINAROVÁ, Andrea. 2010. Radioterapie. 1. vyd. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě,
Fakulta zdravotnických studií, 2010. ISBN 978-80-7368-701-4.

COLLINS, Lauren G., HAINES, Christopher, PERKEL, Robert, ENCK, Robert E. Karcinom
plic. Diagnostika a léčba. *Medicina po promoci*, 2007, Roč. 8, č. 3, s. 46-53. (cit. 21.10.2015)
ISSN: 1212-9445. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/10900>.

ČERNOVSKÁ, Markéta, ABRAHÁMOVÁ, Jitka. 2009. Etiologie karcinomu plic. Jihočeské
onkologické dny (on line). 2009, s. 5-6. (cit. 21. 10. 2015). Dostupné z:
[http://www.linkos.cz/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickykh-konferencnich-
abstrakt/abstrakta/cislo/3481/](http://www.linkos.cz/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickykh-konferencnich-abstrakt/abstrakta/cislo/3481/).

ČOUPEK, Petr, ČOUPKOVÁ, Irena, KUDLÁČEK, Aleš, PRINC, Denis, ONDROVÁ,
Barbora, HUBNEROVÁ, Petra. 2009. Cílové objemy, frakcionace a technika ozáření u
nádorů plic. XVI. Onkologické dny (on line). 2009, s. 75-77. (cit. 7.1.2016). Dostupné z:

<http://www.linkos.cz/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/abstrakta/cislo/3507/>.

DOSTALÍK, Jan. 10. ostravské dny miniinvazivní chirurgie – Komplikace laparoskopie a torakoskopie. *Rozhledy v chirurgii*, 2014, roč. 93, č. 1, s. 31-32. ISSN: 0035-9351.

DUŠEK, Ladislav, MUŽÍK, Jan, MALÚŠKOVÁ, Denisa, a kol. Cancer Incidence and Mortality in the Czech Republic. *Klinická onkologie*, 2014, roč. 27, č. 6, s. 406-423. (cit. 28.10.2015). ISSN: 0862-495X. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/klinicka-onkologie-journal/archive/detail/cislo/2014-12-15-6/>.

HOMOLKA, Jiří. 2001. Pneumologie. Vnitřní lékařství, Svazek III. 1.vyd. Praha: Galén, 2001. ISBN 80-7262-131-9.

CHUDÁČEK, Zdeněk. HRCT plic - technika vyšetření, CT anatomie, základní typy patologických nálezů. *Medicina pro praxi*, 2010, roč. 7, č. 6-7, s. 299-302. (cit. 27.10.2015). ISSN: 1214-8687. Dostupné z: <http://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2010/06/14.pdf>.

KADLEC, Bohdan, SKŘIČKOVÁ, Jana. Malobuněčný karcinom plic. *Lékařské listy*, 2012, roč. 61, č. 2, s. 27-29. (cit. 9.11. 2015). ISSN 0044-1996. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/archiv/priloha-lekarske-listy/covers>.

KLENER, Pavel. 2011, Základy klinické onkologie, 1.vyd. Praha: Galén, 2011. ISBN 978-80-7262-716-5.

KOLEK, Vítězslav. Karcinom plic - doba pomalých, ale optimistických proměn. *Onkologie*, 2009, roč. 3, č. 5, s. 275-276. (cit. 22.10.2015) ISSN: 1802-4475.

KOLEK, Vítězslav. Karcinom plic - současná léčebná strategie z pohledu pneumoonkologa. *Postgraduální medicína*, 2010, roč. 12, č. 3, s. 338-352. (cit 22.10.2015). ISSN: 1212-4184. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/karcinom-plic-soucasna-lecebna-strategie-z-pohledu-pneumoonkologa-450125>.

KOLEK, Vítězslav, KAŠÁK, Viktor. *Pneumologie: vybrané kapitoly pro praxi*. Praha: Maxdorf, 2010. Jesenius. ISBN 978-80-7345-220-9.

KOŁODZIEJCZYK, Milena, KEPKA, Lucyna, TYC-SZCZEPANIAK, Dobromira, WIERZCHOWSKI, Marek. Wynikikonformalnej radioterapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płucawewczesnymstopniuzaawansowaniaspełniającychkryteria oraz niespełniającychkryteriówkwalifikacji do napromieniastereotaktycznego. *Pneumonologia i Alergologia Polska*, 2011, roč. 79, č.5, s. 326–336. (cit.18.1.2016). ISSN: 0867-7077. Dostupné z: http://journals.indexcopernicus.com/issue.php?id=936&id_issue=853435.

KORANDA, Pavel. *Nukleární medicína*. 2014. 1.vydání. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci. ISBN 978-80-244-4031-6.

KOUBKOVÁ, Leona. Úloha histologie ve výběru léčby pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic. *Studia pneumologica et phthiseologica*, 2010, roč. 70, č. 3, s. 106-108. ISSN: 1213-810X.

KUBECOVÁ, Martina, a kol. *Onkologie:Učební texty pro studenty 3. LF*. 1. vyd. Praha : Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Radioterapeutická a onkologická klinika, 2011. ISBN: 978-80-254-9742-5. Dostupné z: <http://www.lf3.cuni.cz/cs/pracoviste/onkologie/skripta/>.

KUBEŠ, Jiří, VÍTEK, Pavel, DĚDEČKOVÁ, Kateřina, ONDROVÁ, Barbora. Velmi pozdní následky radioterapie – limitující faktor současných radioterapeutických technik. *Klinická onkologie*. 2014, roč. 27, č. 3, s. 161-165. ISSN: 0862-495X.

MACHÁČEK, Jindřich, CWIERTKA, Karel. 1996. *Základy radiační a klinické onkologie*. 1. vyd. Olomouc: Vydavatelství Univerzity Palackého. 1996. ISBN 80-7067-661-2.

MENDOZA, Luis. Dendritic cell vaccines against non-small cell lung cancer – an emerging therapeutic alternative. *Klinická onkologie*, 2014, roč. 27, č. 4, s. 294-298. (cit. 15.1.2016). ISSN: 0862-495X. Dostupné z: <http://www.prolekare.cz/klinicka-onkologie-clanek/dendriticke-bunecne-vakciny-proti-nemalobunecnemu-karcinomu-plic-nova-terapeuticka-alternativa-49389>.

PETERA, Jiří. 2009. Nové technologie v radioterapii nemalobuněčného plicního karcinomu. *Postgraduální medicína (on line)*. 2009, roč. 11, č. 3, s. 312-314. (cit. 18.11.2015). ISSN 1212-4184. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/nove-technologie-v-radioterapii-nemalobunecneho-plicniho-karcino-414591>.

PETRUŽELA, Luboš, KONOPÁSEK, Bohuslav. 2003. *Klinická onkologie*. Praha: Karolinum, 2003. ISBN: 80-246-0395-0

PEŠEK, Miloš. 2009. Bronchogenní karcinom a jeho prognostické a prediktivní faktory. *Onkologie (on line)*. 2009, roč. 3, č. 5, s. 299-302. (cit. 26.10.2015). ISSN 1802-4475. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2009/05/07.pdf>.

RICARDI, Umberto, BADELLINO, Serena, FILIPPI, Andreea, Ricardo. Stereotactic radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer. *Radiation Oncology Journal*. 2015;33(2):57-65. doi:10.3857/roj.2015.33.2.57.

SKÁCELÍKOVÁ, Eva. Stereotaktická léčba nádorů plic. *Studia pneumologica et phthiseologica*, 2014, roč. 74, č. 5, s. 174-177. ISSN: 1213-810X.

SKŘIČKOVÁ, Jana. Léčba karcinomu plic. *Postgraduální medicína*, 2014, roč. 16, č. 2, s. 152-158. ISSN: 1212-4184.

SKŘIČKOVÁ, Jana, TOMÍŠKOVÁ, Marcela, KAPLANOVÁ, Jana. 2008. Nermalobuněčný karcinom plic. Onkologická péče (on line). 2008, roč. 12, č. 4, s. 5-9. (cit.26.10.2015) ISSN 1214-5602. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/files/onkologicka-pece/10/100.pdf>.

SKŘIČKOVÁ, Jana, TOMÍŠKOVÁ, Marcela, BABIČKOVÁ, Lenka, KADLEC, Bohdan, ŠPELDOVÁ, Jana. Karcinom plic - aktuální stav léčby. *Lékařské listy*, 2010, roč. 58, č. 1, s. 25-27. (cit. 9.11.2015). ISSN 0044-1996. Dostupné z: <http://www.zdn.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/karcinom-plic-aktualni-stav-lecby-449238>.

SPURNÝ, Vladimír, ŠLAMPA, Pavel. 1999. Moderní radioterapeutické metody, VI.díl Základy radioterapie. 1.vyd. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví. 1999. ISBN 80-7013-267-1.

STOLZ, Alan J., LISCHKE, Robert. Karcinom plic z pohledu chirurga. *Rozhledy v chirurgii*, 2012, roč. 91, č. 10, s. 574-578. ISSN: 0035-9351.

ŠLAMPA, Pavel, PETERA, Jiří a kol. Radiační onkologie. 1. vyd. Praha: Galén: Karolinum, 2007. ISBN 978-80-246-1443-4.

ŠLAMPA, Pavel a kol. Radiační onkologie v praxi. 4. vyd. Brno: Masarykův nakladatelský ústav, 2014. ISBN 978-80-86793-34-4.

VOJTÍŠEK, Radovan, FÍNEK, Jindřich. Aktuální doporučení pro plánování radioterapie nemalobuněčných plicních karcinomů. *Studia pneumologica et phthiseologica*, 2012, roč. 72, č. 3, s. 151-158. ISSN: 1213-810X.

VOMÁČKA, Jaroslav, NEKULA, Josef, KOZÁK, Jiří. Zobrazovací metody pro radiologické asistenty. 2012. 1.vydání. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci. ISBN 978-80-244-3126-0.

VORLÍČEK, Jiří, ABRAHÁMOVÁ, Jitka, VORLÍČKOVÁ, Hilda. *Klinická onkologie pro sestry*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2006. Sestra (Grada). ISBN 80-247-1716-6.

ZATLOUKAL, Petr. Bronchogenní karcinom - léčba. *Postgraduální medicína*, 2011, roč. 13, č. 6, s. 673-679. (cit 22.10.2015). ISSN: 1212-4184. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/bronchogenni-karcinom-lecba-460143>.

ZATLOUKAL, Petr, PETRUŽELA, Luboš. Karcinom plic. 1. vyd. Praha: GradaPublishing, 2001. ISBN 80-7169-819-9.

ZEMANOVÁ, Milada. Místo radioterapie v léčbě karcinomu plic. *Onkologie*, 2009, roč. 3, č. 5, s. 281-284. (cit. 17.11.2015) ISSN: 1802-4475. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2009/05/04.pdf>

SEZNAM ZKRATEK:

3D – CRT – trojrozměrná konformní radioterapie

5-FU - 5-fluorouracil

Cm – centimetr

CNS – centrální nervová soustava

CT- výpočetní tomografie

CTV - klinický cílový objem (clinicaltargetvolume)

DNA - deoxyribonukleová kyselina

EGFR- receptor epidermálního růstového faktoru

FDG - fluorodeoxyglukóza

Gy – Gray

HDR – vysokodávková - high dose rate

Hod - hodina

IMRT – modulovaná intenzita svazku záření

IGRT- obrazem řízená radioterapie

keV – kiloelektron volt

LDR – nízkodávková - low dose rate

MeV – megaelektronvolt

Min - minuta

mln – milión

MLC - mnoholamelový kolimátor

MR - magnetická rezonance

NSCLC - nemalobuněčný bronchogenní karcinom

PET - pozitronová emisní tomografie

PTV - plánovací cílový objem

PS – stav pacienta - performance status

RTG - rentgen

SCLC - malobuněčný bronchogenní karcinom

SRBT – stereotaktická radioterapie

TNM – klasifikace zhoubných novotvarů

UICC – Union for International CancerControl

VALG – VeteransAdministrationLungCancer Group

VEGF - růstový faktor cévního endotelu.

WHO – Worldhealthorganisation