



Zdravotně
sociální fakulta
Faculty of Health
and Social Sciences

Jihočeská univerzita
v Českých Budějovicích
University of South Bohemia
in České Budějovice

Radioterapie kostních metastáz

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Studijní program: **RADIOLOGICKÁ ASISTENCE**

Autor: Kristina Šimková

Vedoucí práce: Mgr. Eva Stýblová

České Budějovice 2024

Prohlášení

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci s názvem Radioterapie kostních metastáz jsem vypracoval/a samostatně pouze s použitím pramenů v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské/diplomové práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby bakalářské/diplomové práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé bakalářské/diplomové práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích dne 3.5.2024

.....

Poděkování

Ráda bych poděkovala Mgr. Evě Stýblové za laskavé a odborné vedení a za poskytnutí cenných rad. Rovněž děkuji radiologickým asistentům za jejich trpělivost při mém sběru dat.

Radioterapie kostních metastáz

Abstrakt

Tato bakalářská práce se zabývá problematikou diagnostiky a léčby kostních metastáz. Radioterapie je klíčovým prvkem v léčbě kostních metastáz, často sloužícím k úlevě od bolesti a zlepšení kvality života pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním. V teoretické části je zpracována dostupná literatura na téma struktury kosti, obsahuje popis diagnostiky kostních metastáz a jejich následné léčby.

Cílem bakalářské práce bylo zodpovědět výzkumné otázky. Praktická část byla zaměřena na kvantitativní výzkum. Pro účely výzkumu byly nejprve stanoveny výzkumné otázky, následovalo sesbírání dat potřebných pro jejich zodpovězení na oddělení radioterapie v nemocnici v Českých Budějovicích za roky 2021, 2022 a 2023. K jejich získání byl využit nemocniční informační systém NIS pro výběr informací o pacientovi a povaze jeho onemocnění, a také plánovací systém Aria pro ověření informace o ozařovacích technikách a aplikovaných dávkách. Výzkumné šetření zahrnovalo 224 pacientů. Tato data byla následně vizualizována pomocí tabulek a grafů, aby bylo možné je lépe porovnat.

Z výsledků praktické části vyplynulo, že kostní metastázy pacientů léčených radioterapií v českobudějovické nemocnici nejčastěji postihovaly páteř, pánev a dlouhé kosti. Věkové spektrum je různorodé, ale nejčastěji se problematika kostních metastáz týkala pacientů ve věkovém rozmezí 60-80 let. Aplikovaný hypofrakcionační režim byl vybrán i s ohledem na umístění dané metastázy a aktuální stav pacienta.

Výsledná data a jejich zpracování mohou sloužit jako zpětná vazba pracovníkům daného oddělení. Teoretické zpracování práce může být použito jako rámcový edukační materiál studenty ZSF oboru radiologická asistence.

Klíčová slova

kostní metastázy; paliativní medicína; radioterapie; frakcionace; lineární urychlovač;
terapeutický RTG přístroj; ozařovací techniky

Radiotherapy of bone metastases

Abstract

This bachelor thesis deals with the issue of diagnosis and treatment of bone metastases. Radiotherapy is a key element in the therapy of bone metastases, serving to relieve pain and improve the quality of life of patients with advanced cancer. The theoretical part reviews the available literature on the structure of bone, description of the diagnosis of bone metastases, and their subsequent treatment.

The aim of the bachelor thesis was to answer research questions. The practical part focused on quantitative research. For the purposes of the research, research questions were first established, followed by data collection necessary to answer them at the radiotherapy department of the hospital in České Budějovice for the years 2021, 2022, and 2023. Hospital information system NIS was used to obtain patient information and the nature of their illness, and also the Aria planning system to verify information on irradiation techniques and applied doses. The research study included 224 patients. The collected data were then visualized using tables and graphs to facilitate comparison.

From the results of the practical part, it was apparent that bone metastases of patients treated with radiotherapy at the hospital in České Budějovice most commonly affected the spine, pelvis, and long bones. The age range was diverse, but the issue of bone metastases mostly concerned patients in the age range of 60-80 years. The applied hypofractionation regimen was chosen considering the location of the metastasis and the patient's current condition.

The resulting data and their analysis can serve as feedback to the staff of the respective radiotherapy department. The theoretical processing of the thesis can be used as a framework educational material for students of the field of radiological assistance at ZSF.

Keywords:

bone metastases; palliative medicine; radiotherapy; fractionation; linear accelerator; therapeutic X-ray device; irradiation techniques

Obsah

1	Teoretická část.....	11
1.1	Struktura kosti	11
1.2	Úvod do onkologie.....	12
1.2.1	Nádorový růst.....	12
1.2.2	Šíření metastáz	13
1.3	Kostní metastázy	13
1.3.1	Primární nádory metastazující do skeletu.....	14
1.3.2	TNM klasifikace zhoubných nádorů.....	16
1.4	Diagnostika kostních metastáz.....	17
1.4.1	Rentgenový snímek	17
1.4.2	Počítačová tomografie.....	17
1.4.3	Magnetická rezonance.....	18
1.4.4	Vyšetření nukleární medicíny	18
1.4.4.1	SPECT	18
1.4.4.2	Scintigrafie skeletu	19
1.4.4.3	Třífázová scintigrafie skeletu.....	20
1.4.4.4	PET	21
1.4.5	Bioptické vyšetření.....	22
1.5	Léčba kostních metastáz	23
1.5.1	Systémová léčba	23
1.5.1.1	Analgetická léčba.....	23
1.5.1.2	Léčba stronciem a samariem.....	25
1.5.1.3	Protinádorová chemoterapie	25
1.5.1.4	Hormonální terapie	26
1.5.1.5	Bisfosfonáty	26
1.5.1.7	Biologická léčba	27

1.5.2 Lokální léčba.....	28
1.5.2.1 Chirurgická léčba.....	28
1.6. Radioterapie	28
1.6.1 Plánování	29
1.6.2 Techniky radioterapie.....	29
1.6.3 Frakcionace.....	30
1.6.4 Přístrojová technika.....	32
1.6.5 Paliativní radioterapie	33
1.6.6 Nežádoucí účinky radioterapie	34
1.6.7 Komplikace způsobené kostními metastázami	36
1.6.7.1 Patologická fraktura.....	36
1.6.7.2 Syndrom míšní komprese	36
1.6.7.3 Hyperkalcémie	37
2 Cíle práce a výzkumné otázky.....	38
Cíl práce	38
Výzkumné otázky.....	38
3 Metodika.....	39
4 Výsledky.....	41
5 Diskuse	53
6 Závěr.....	58
7 Seznam literatury	59
8 Seznam použitých obrázků.....	62
9 Seznam použitých tabulek	63
10 Seznam zkratk	64

Úvod

Radioterapie využívá k léčbě ionizujícího záření. Cílem této léčby je poškození nádorových buněk, a tím jejich zánik nebo poškození nádorových buněk do té míry, aby již nebyly schopny dalšího rozmnožování. Metastázy v kostech jsou vážným zatížením pro pacienty, kteří bojují s nevléčitelným onkologickým onemocněním. Především jsou spojovány se silnou bolestivostí, která v počátečních stádiích nemusí být pociťována, avšak s postupnou progresí onemocnění nabývá na intenzitě. Kostní metastázy nejčastěji pocházejí z nádorů prsou, prostaty, plic, ledvin, štítné žlázy nebo gastrointestinálního traktu.

Práce je strukturována do dvou hlavních částí: teoretické a výzkumné. Teoretická část se zaměřuje na základní anatomii kostí a jejich buněk, přičemž další část se věnuje problematice kostních metastáz v onkologii. Zde jsou detailně rozebírány primární nádory a mechanismy šíření metastáz pomocí metastatické kaskády. Třetí část pak mapuje různé diagnostické zobrazovací metody využívané k detekci kostních metastáz.

V rámci výzkumné části byla provedena analýza dat pacientů, kteří byli indikováni k paliativnímu ozáření kostí na Onkologickém oddělení v nemocnici v Českých Budějovicích. Tato analýza je zaměřena na zhodnocení účinnosti a bezpečnosti této léčebné metody u pacientů s kostními metastázami.

1 Teoretická část

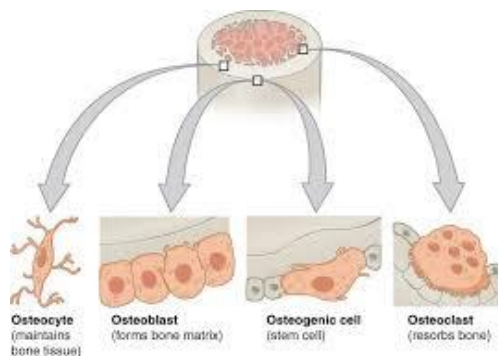
1.1 Struktura kosti

Kost je bílá až nažloutlá, tvrdá pojivá tkáň. Mezi hlavní funkce patří funkce podpurná a ochranná, zejména pro důležité orgány jako srdce, plíce či mozek. Kost je tvořena z kostních buněk (osteocytů), fibril a mezibuněčné hmoty.

Mezibuněčná hmota (tzv. kostní matrix) se vyskytuje ve dvojí formě – ústrojné složky (ossein), která se skládá z komplexu kolagenních fibril a mezibuněčné hmoty. Zajišťuje kosti pružnost a ohebnost do určitého stupně. Hlavními složkami jsou osteoalbumoid a osteomukoid. Druhým typem je složka neústrojná (minerální), která zajišťuje kosti pevnost a tvrdost pro zachování určité pružnosti. Součástí jsou krystaly soli nejprve při povrchu fibril, později uvnitř. Se zvýšeným věkem se procento krystalů zvyšuje a tím se stává kost „křehčí“ a hrozí osteoporóza (řidnutí kostí) s následnou vyšší frekvencí zlomenin (Naňka, 2019).

Buňky kostní tkáně rozdělujeme do 3 typů: osteoblasty, osteocyty a osteoklasty. Osteoblasty jsou buňky kosti, které vznikají z mezenchymálních buněk. Zajišťují činnost a produkují základní hmotu kosti ve formě prekursorů. Postupným obrůstáním okolo kostí vznikají osteocyty. Osteocyty jsou zploštělé, vřetenovité a nepodílejí se na tvorbě kostní hmoty (kostní matrix). Aktivně uvolňují důležité minerály, čím regulují hladinu vápníku v tělních tekutinách. Jejich výběžky vystupují do drobných kanálků canaliculi ossium. Osteoklasty jsou mnohояaderné buňky, které vznikají z buněk kostní dřene. Mezi hlavní funkcí se řadí syntéza a mineralizace mezibuněčné hmoty.

Důležité je také cévní zásobení kosti. Pro dlouhé kosti je jednak arteriae nutriciae, které vstupují do kostní dřene a napojují se na Haversovy kanálky. Druhým zdrojem krevním zásobením jsou periostální tepny, ty zásobují periost – vazivový obal kryjící povrch kosti (Čihák, 2016).



Obrázek 1- Typy kostních buněk, zdroj: (Naňka, 2019)

1.2 Úvod do onkologie

Definice dle NZIP (Národní zdravotnický informační systém)

„Onkologie je lékařský obor, který se zabývá výzkumem, prevencí, diagnostikou a léčbou nádorových onemocnění.“ (NZIP, 2024)

1.2.1 Nádorový růst

Nádorová buňka vzniká pomocí nekontrolovaného buněčného dělení v místech, kde se buňky často obnovují a jsou pod přímým vlivem hormonů. Jejich charakterizací je získaná rezistence vůči apoptóze (programovaná buněčná smrt), kdy problém vzniká v přechodu G1 – fáze do S-fáze. Normální buňky jsou totiž pod kontrolou imunitního systému. Pokud je systém oslabený, může nádorová buňkou uniknout, proto se nádorová onemocnění častěji objevují u starších pacientů (Fehl a Cvek, 2008).

Nádory rozdělujeme na benigní a maligní. Nezhojné nádory vytvářejí zpravidla struktury podobné výchozí tkáni. Mají ostré ohraničení a netvoří metastázy, nejsou životu nebezpečné. Léčba je ve většině případech chirurgická. Zhoubné nádory nemají žádné ohraničení. Pronikají do okolní tkáně a rozšiřují se organismem, kde zakládají vzdálené metastázy. Jsou tím pádem mnohem nebezpečnější, agresivnější a zhoršují kvalitu života pacienta (Patel, 2020).

Metastázy jsou druhotná ložiska pokročilých primárních nádorů. Vyskytují se nejčastěji v plicích, játrech, mozku, kůži nebo mízních uzlinách. Jsou tři způsoby, jakými se metastázy šíří: lymfogenní, hematogenní a implantační (Štefánek, 2011).

1.2.2 Šíření metastáz

Metastatická kaskáda zahrnuje čtyři hlavní fáze:

1. **Intravazace:** Rakovinné buňky se uvolní z primárního nádoru a vstupují do okolní tkáně nebo cév, jako jsou krevní cévy nebo lymfatické cévy. Tento proces může být ovlivněn faktory jako je invazivita nádoru a přítomnost látek, které podporují migraci buněk.
2. **Transportace:** Uvolněné rakovinné buňky putují krevním nebo lymfatickým oběhem do jiných částí těla. Během tohoto procesu mohou být rakovinné buňky vystaveny různým faktorům prostředí, které mohou ovlivnit jejich schopnost přežít a kolonizovat nová místa.
3. **Extravazace:** Rakovinné buňky se odpojují z krevního nebo lymfatického oběhu a invadují cílové tkáně. Tento proces vyžaduje adhezi buněk na povrch tkáně a schopnost proniknout skrze tkáňovou bariéru.
4. **Proliferace:** Po extravazaci se rakovinné buňky začnou dělit a růst v novém místě, čímž vytvářejí sekundární nádor, nazývaný metastáza. Tyto metastázy mohou být lokalizovány v různých orgánech a tkáních a jsou často odpovědné za zhoršení prognózy a komplikace u pacientů s rakovinou (Ondroušková et al., 2016).

1.3 Kostní metastázy

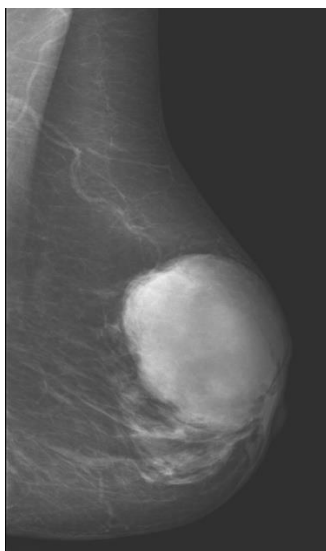
Skelet je třetí nejčastější oblastí, kam metastazují primární nádory, a to hned po metastatickém postižení jater a plic. U 80 % pacientů jsou kostní metastázy zapříčiněny bronchogenním karcinomem, karcinomem prsu, karcinomem prostaty nebo mnohočetným myelomem. Metastázy nejčastěji vznikají v bohatě prokrvené tkáni („červené kostní dřeni“). Z toho důvodu nejčastější ložiska bývají v obratlích, pánvi, žebrech a proximálních partiích dlouhých kostí. Dle histopatologického obrazu se kostní metastázy rozlišují na:

1. **osteolytické** – dochází k převaze kostní absorpce nad novotvorbou, vede ke vzniku ložisek s výrazným úbytkem kostní hmoty a zvýšenému riziku patologické fraktury nebo komprese tkáně
2. **osteoplastické** – převaha aktivity osteoblastů vede k paradoxnímu lokálnímu nárůstu kostní hmoty, která má defektní strukturu
3. **smíšené** – kombinace obou procesů (Sláma a Kabelka, 2022).

1.3.1 Primární nádory metastazující do skeletu

Karcinom prsu

Označením karcinom prsu jsou určovány různé histologické formy maligních nádorů vznikajících z epiteliálních buněk mléčné žlázy. Onemocnění se objevuje hlavně u žen – tvoří až 20 % maligních onemocnění ženské populace. Karcinom prsu můžeme diagnostikovat u 1 % mužů. Výskyt karcinomu se zvyšuje s věkem. U pacientek do 20 let se téměř nevyskytuje, do 30 roku se objevuje velmi zřídka. Po 50. roku je zaznamenám nejvyšší vzestup incidence tohoto nádorového onemocnění. Mezi rizikové příznaky patří genetické a vrozené faktory – mutace supresorových genů (BRCA1, BRCA2 a gen p53). Další jsou faktory hormonální, věk nebo dietní faktory (špatný životní styl). Diagnostikujeme pomocí samovyšetření, ultrazvuku nebo mamografie. V České republice je zaveden tzv. mamografický screening vztahující se na ženy od 45 roku. Mamografické vyšetření mohou ženy podstupovat každé 2 roky (Daneš, 2021).



Obrázek 2- Mamograf s nádorovou lézí, zdroj: (Wikipedie, 2024)

Karcinom prostaty

Karcinom prostaty je charakterizován z patologicko – anatomického hlediska abnormálním nekoordinovaným růstem epitelálních prostatických buněk se ztrátou jejich původní funkce. Z epidemiologického hlediska se karcinom prostaty řadí na 2. místo zhoubných nádorových onemocnění v ČR. Incidenci ovlivňuje genetika, hormonální vliv nebo věk. Mezi diagnostické metody řadíme vyšetření per rektum, krevní testy, kde sledujeme hladinu PSA, transrektální ultrasonografií a biopsii prostaty (Adam et al., 2004).

Bronchogenní karcinom

Termínem bronchogenní karcinomy se označují jak zhoubné nádory průdušek, tak nádory, které vznikají v plicním parenchymu. Jejich klinický obraz je velmi podobný, a proto je nelze od sebe přesně oddělit. Je spojen s rizikovými faktory jako je kouření tabákových výrobků, expozice karcinogenům a genetické predispozice. V České republice se řadí mezi hlavní příčiny úmrtí spojené s rakovinou, s vysokou mírou výskytu především u mužů. Diagnostika zahrnuje RTG plic, bronchoskopii a transtorakální biopsii. Léčba a prognóza jsou ovlivněny rychlostí a účinností terapie, věkem pacienta a dalšími faktory.

Od roku 2022 je v ČR zaveden nádorový screening plic, který se týká lidí, kterým je mezi 55-74 lety a kteří jsou dlouhodobými kuřáky cigaret. Pacient musí pro zahrnutí do screeningu kouřit po dobu 20 let a kouřit 20 a více cigaret denně, nebo za posledních 10 let musel vykouřit alespoň 40 cigaret denně. Cílem programu je zachytit časná stádia karcinomu plic (Tomíšková et al.,2008).

Tab. 1 Incidence kostních metastáz a medián přežití¹⁾

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

Obrázek 3- Incidence kostních metastáz a medián přežití, zdroj: <https://zdravi.euro.cz/>

1.3.2 TNM klasifikace zhoubných nádorů

TNM (TNM Classification of Malignant tumour) je systém potřebný k popisu anatomického rozsahu zhoubných novotvarů. Hodnocení je založeno na třech složkách. Na rozsahu primárního nádoru (T), na nepřítomnosti či přítomnosti a rozsahu metastáz v regionálních lymfatických uzlinách (N), nepřítomnosti či přítomnosti vzdálených metastáz. Pomocí přiřazeného čísla k těmto složkám udáváme rozsah onemocnění. T0-T4, N0-N3, M0, M1. Z následných hodnot je určeno klinické stádium onemocnění.

TNM klasifikace kostních metastáz je klíčová pro stanovení stádia nádoru a plánování léčby. Kombinuje se s klinickými informacemi a diagnostickými vyšetřeními, aby poskytla komplexní hodnocení rozsahu a agresivity nádorového procesu v kostech (Brierley et al., 2018).

1.4 Diagnostika kostních metastáz

1.4.1 Rentgenový snímek

Klasický rentgenový snímek vzniká, když RTG paprsky pronikají tělem pacienta, narážejí na tkáň a interagují s nimi. V rámci zobrazení dochází k detekci míry absorpce těchto paprsků. Pro detekci kostních metastáz není prostý RTG snímek v dnešní době příliš optimální. To je proto, že požadované změny jsou viditelné na rentgenovém snímku až v pozdější fázi poškození kosti, kdy ztráta kostní hmoty a její přestavba dosáhnou 30-50 % objemu kostní tkáň. Poškození spongiózy rozeznáme až od velikosti 1 cm. Rentgenový snímek stále hraje důležitou roli při zobrazení a potvrzení přítomnosti patologické zlomeniny (Seidl, 2012).



Obrázek 4- Osteolytická kostní metastáza, zdroj: <https://www.frontiersin.org>, 2021

1.4.2 Počítačová tomografie

CT (computer tomography) je vyšetřovací metoda, která využívá rentgenové záření, kdy rentgenka obíhá v gantry kolem pacienta a zobrazí jednotlivé části těla v tenkých vrstvách. Řadí se mezi primární vyšetření pro zjištění metastáz. Výhodou bývá přehledná detekce osteolýzy, zjištění míry rizika patologické fraktury a intervenčnímu plánování.

Za zmínku stojí tzv. „fenomén vzplanutí“ (flare phenomenon), je to jev, kdy metastázy na výchozím CT nebyly ještě viditelné, protože nenarušily struktury kostní trámčiny, ač metastázy byly již přítomny.

Při hodnocení CT vyšetření se musí se brát zřetel i na ostatní klinická vyšetření pacienta, aby nevznikl falešně pozitivní nález nebo naopak nedošlo k předčasnému ukončení onkologické terapie. Při opakovaném vyšetření dostává pacient velkou radiační zátěž. V takovém případě je pak lepší zvážit provedení magnetické rezonance i přes její ztíženou dostupnost (Ferda et al., 2015).

1.4.3 Magnetická rezonance

Magnetická rezonance (MR) patří k nejbezpečnějším vyšetření, protože k tvorbě obrazu nevyužívá ionizující záření narozdíl od CT a RTG snímku. Představuje tudíž nulovou radiační zátěž pro pacienta. Pro detekci metastáz MR probíhá ve dvou variantách. Nejprve v klasických sekvencích – T1, T2 vážených obrazech, nebo jako celotělové, difúzně – vážené zobrazení. Viditelné pak bývají metastázy kolem páteře. MR využívá magnetických vlastností zobrazovaných vodíkových jader, a to především absorpci vysokofrekvenční energie ve formě radiofrekvenčních pulzů. Magnetická rezonance je využívána k posouzení rozsahu sekundární akutní komprese míchy, která vzniká v důsledku rozsáhlých kostních metastáz v oblasti obratlů (Válek a Žižka, 1996).

1.4.4 Vyšetření nukleární medicíny

1.4.4.1 SPECT

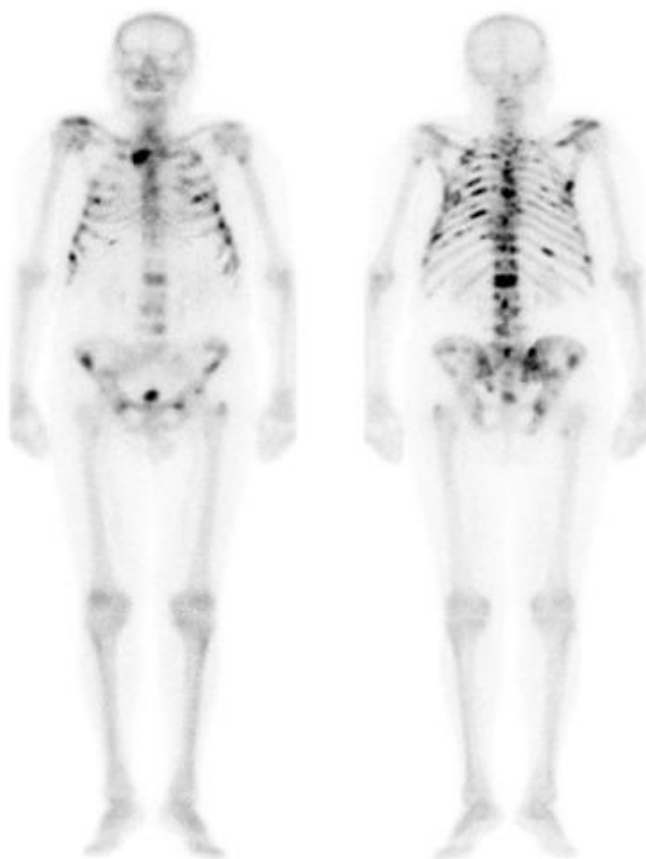
SPECT (z angl. Single photon emission computer tomography, neboli jednofotonová emisní tomografie) je diagnostická zobrazovací metoda v nukleární medicíně, která se používá jako doplňkové vyšetření k celotělové scintigrafii. Zobrazujeme rozložení radiofarmaka v těle pacienta. Využívá se gamakamera, která podobně jako rentgenka rotuje okolo vyšetřované oblasti. Díky rotaci můžeme nasnímat rozložení radiofarmaka v těle pacienta z různých úhlů. Z výsledných snímků se pak mohou vytvořit 3D zobrazení patologických ložisek (Koranda, 2014).

1.4.4.2 Scintigrafie skeletu

Scintigrafie skeletu (celotělová scintigrafie skeletu) se nejčastěji využívá k zobrazování kostních metastáz. Radiofarmaka nejvíce využívané ^{99m}Tc bisfosfonáty nebo $^{18}\text{F-NaF}$. S vysokou citlivostí detekují ložiska zvýšeného kostního metabolismu. Bisfosfonáty (MDP, HDP) slouží k časně detekci kostních metastáz.

Před vyšetřením je důležité, aby pacient oznámil alergie, těhotenství nebo kojení. V případě kojení musí pacientka přerušit na 12 hodin. Pacientovi je podáno radiofarmakum a čeká se dvě až tři hodiny. Mezitím radiofarmakum cirkuluje v krevním oběhu a hromadí se v místech kostní tkáně s vysokou aktivitou. Poté, co je radiofarmakum dostatečně distribuováno v těle, je pacient umístěn pod scintilační kameru. Tato kamera zaznamenává emitované záření z radiofarmaka a vytváří obrazy kostí a jejich aktivit.

Pozitivní nález na scintigrafii se objevuje nejčastěji u metastáz karcinomu prostaty, prsou a plic. Oproti RTG snímku se pozitivní scintigrafický nález objevuje dříve v řádech měsíců. Zvýšení prokrvení se objevuje i v případě zánětu či úrazu, proto se v odůvodněných případech výsledek scintigrafie potvrzuje pomocí MR (Koranda, 2014).



Obrázek 5 - Celotělová scintigrafie skeletu v přední a zadní projekci,

zdroj: <https://www.klinika.kcsolid.cz/>

1.4.4.3 Třífázová scintigrafie skeletu

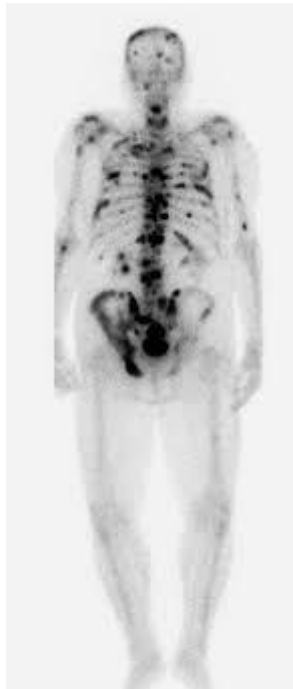
Třífázová scintigrafie skeletu je metodou, která umožňuje posoudit intenzitu prokrvení měkkých tkání v okolí kostní léze. Kombinací dynamické a statické kostní scintigrafie zvyšuje specifitu vyšetření. Pozorujeme tzv. „horká ložiska“, které se objevují díky akumulaci radiofarmaka.

1. První fáze (angiografická) probíhá ihned po podání radiofarmaka. Sledujeme průtok krve v dané oblasti kostí.
2. Druhá fáze (blood pool) je fáze, kdy je sledována distribuce radioaktivní látky v měkkých tkáních a probíhá po 5 minutách od podání radiofarmaka.
3. Třetí fáze (kostní) je klasická kostní scintigrafie a probíhá s odstupem 1,5 hodiny (Koranda, 2014).

1.4.4.4 PET

Pozitronová emisní tomografie (Photon Emission Tomography) je zobrazovací metoda, která je stejně jako scintigrafie součástí nukleární medicíny. Vyšetřovací metoda je založena na detekci anihilačních fotonů, vznikající při interakci pozitronu s elektronem v těle pacienta, kterému byl podán radionuklid emitující pozitrony. Při přeměně pozitronového zářiče je z jádra vyzářena kladná částice – pozitron e^+ . Pozitron mění svůj směr. Postupným zpomalením až zastavením dochází k interakci s elektronem e^- a dochází k anihilaci a k přeměně na dva fotony gama o energii 522 keV. Vlastností těchto fotonů je, že od sebe odlétají opačným směrem (v úhlu 180 stupňů) a tento pár fotonů detekujeme na detektorech uložených proti sobě. PET bývá spojen s CT, kde PET zajišťuje obraz funkční a CT obraz anatomický. Výsledné obrazy můžeme vzájemně překrýt přes sebe (tzv. fúze obrazů).

Pro diagnostiku kostních metastáz je praktikováno vyšetření s použitím $[^{18}\text{F}] \text{NaF}$, které je výhodné k rozeznání osteoblastických (později sklerotických) a osteoklastických (onkologických) změn (Šabata, 2019).



Obrázek 6- PET vyšetření kostních metastáz; zdroj: Ces Radiol, 2011

1.4.5 Bioptické vyšetření

Perkutánní biopsie kostních metastáz řízená zobrazením je minimálně invazivní diagnostická technika, která se využívá pro charakterizaci a identifikaci podezřelé léze. Popularita biopsie vzrostla z důvodu spolehlivé histologické diagnózy. Druhým typem je otevřená biopsie, u které hrozí riziko destabilizace nemocného segmentu (například u páteře). U karcinomu prsu lze využít biopsii k odebrání vzorku metastatického onemocnění a porovnat s nálezem ve skeletu. Před biopsií je nutné mít alespoň jedno zobrazovací vyšetření (CT, MR, PET/CT) pro posouzení vhodné trajektorie jehly pro odebrání vzorku na základě zjištěné stávající anatomie pacienta. Při odebírání vzorku by pacient měl být v pohodlné poloze (v závislosti na zvolené přístupové cestě) (Filippiadis et al., 2018).

1.5 Léčba kostních metastáz

U léčby kostních metastáz je primárním cílem snížit bolest doprovázející onemocnění, zabránit dalšímu vzniku či šíření metastáz a zkvalitnit život pacienta. Vždy je výhodou, když pacient dobře reaguje na jednu z léčebných metod nebo je diagnostikována pouze solitární metastáza. Ve spoustě případech dochází ke kombinaci lokální a systémové léčby. Do lokální léčby zahrnujeme zevní radioterapii a chirurgickou léčbu. Do systémové léčby řadíme léčbu bisfosfonáty, chemoterapii a hormonální terapii dle primárního nádoru (Adam, 2004).

1.5.1 Systémová léčba

Mezi systémovou léčbu řadíme analgetickou léčbu, protinádorovou chemoterapii, hormonální léčbu, která závisí na primárním nádoru, farmakologickou léčbu (bisfosfonáty, denosumab) a biologickou léčbu (Šlampa a Petera, 2007).

1.5.1.1 Analgetická léčba

Charakteristika bolesti

Definice bolesti dle WHO:

„Nepříjemný smyslový a emocionální zážitek spojený se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně organismu.“

Onkologičtí pacienti často trpí bolestí, která může být ovlivněna jejich psychickým stavem a umístěním nádoru. Správná analýza a léčba bolesti jsou klíčové pro zlepšení kvality života pacientů. U kostních metastáz se symptomy objevují až v pozdních stádiích. Proces bolesti má důsledek na fyzické, ale i na psychické zdraví a může se měnit den ode dne. Záleží, jak pacient vnímá bolest (nocicepce). Nocicepce je výsledkem stimulace nocireceptorů.

Bolest není vždy důsledkem samotného nádorového onemocnění. Na bolest mohou mít vliv útlak, invaze nebo obstrukce tkáně nádorem. Typy nádorové bolesti rozdělujeme do čtyř kategorií:

- Nociceptivní – objevuje se, když škodlivé podněty aktivují nocireceptory spojené s primárními aferentními neurony. Podněty mohou být chemické, tepelné nebo tlakové.

- Somatická – objevuje se, když se nociceptory aktivují v kůži, kostech nebo svalech. Bolest bývá stálá, bušivá nebo ostrá. Objevuje se právě u kostních metastáz.
- Viscerální – objevuje se, pokud jsou aktivována aferentní nociceptivní vlákna v orgánech a okolo nich. Objevuje se například u zánětu jater či u obstrukce způsobené nádorem. Bolest bývá hluboká, hlodavá až křečovitá.
- Neuropatická – objevuje se, pokud je narušená senzorická část nervového systému a která vysílá impulzy do mozku, ačkoliv žádné poranění není přítomné. Může být způsobena pronikáním tumoru do periferního nervu.

Bolest u každého pacienta je velmi subjektivní. Rozlišujeme u ní různý práh bolesti a individuální toleranci. Práh bolesti nám oznamuje intenzitu podnětů, které jsou třeba, aby člověk intenzitu cítil. Naopak tolerance je trvání a intenzita bolesti, kterou pacient přečká, než si otevřeně začne stěžovat. Dynamika bolesti v průběhu času je klíčová pro identifikaci charakteru bolesti – zda je trvalá a neustávající, či se postupně mírní a má spíše epizodický charakter, zda je akutní nebo chronická, nebo je přítomné náhlé zhoršení. Kromě zobrazovacích vyšetření je tato informace zásadní pro detekci případných patologických zlomenin obratlů, které mohou vést k nebezpečné kompresi míchy (Vše o léčbě bolesti, 2006).

Farmakoterapie

U pacientů s kostními metastázami se jedná o paliativní léčbu, proto je důležité se zaměřit především na léčbu bolesti, nebo alespoň její zmírnění. Pro analgetickou léčbu je zapotřebí specifického přístupu, který zohledňuje charakteristiku bolesti spojenou s danými lézemi. Pro léčbu onkologických i neonkologických pacientů onemocnění jsou základem neopioidní analgetika. Nejčastější skupinou léků jsou nesteroidní antiflogistika (NSA). Mají účinek analgetický, ale i protizánětlivý. U některých typů léků (diclofenak, piroxicam) se mohou objevit nežádoucí účinky jako jsou poškození ledvinných funkcí nebo ovlivnění agregace červených destiček. Nežádoucí účinky nezpůsobuje paracetamol, který ale postrádá protizánětlivé účinky.

Další skupinou analgetik jsou slabé opioidy (kodein, tramadol). Výrazného zesílení účinku můžeme docílit jejich kombinací s neopioidními analgetiky. U pacientů s neuropatickou bolestí hraje důležitou roli právě Tramadol, který snižuje vychytávání serotoninu a noradrenalinu v centrální nervové soustavě. Poslední skupinou jsou silné

opioidy (morfin, fentanyl, oxycodon). Používání opioidních analgetik je spojeno s rizikem vedlejších účinků, jako jsou zácpa, nevolnost, ospalost, závislost a deprese. Je důležité užívat tyto léky pouze pod lékařským dohledem a dodržovat přesné dávkování a pokyny k užívání (Doležal et al., 2007).

1.5.1.2 Léčba stronciem a samariem

Nitrožilní aplikace radiofarmaka držícího se v místech kostních metastáz byla dříve testována s radioaktivním fosforem, ale léčba neměla velkou účinnost. Účinek naopak zaznamenaly radioaktivní beta zářiče stroncia a samaria, které se vychytávaly podobně jako vápník v místě osifikace. Největší vliv mají tyto zářiče na osteoplastické metastázy, protože právě v místech nejintenzivnějšího kostního metabolismu se vychytají. Principem léčby je kumulace radioaktivního prvku v místě metastázy a ozáření patologických a fyziologických buněk. Tato terapie se většinou provádí ambulantně a má pozitivní analgetickou odpověď u zhruba 70–80 % pacientů (Adam, 2005).

1.5.1.3 Protinádorová chemoterapie

Tento druh léčby využívá léky nazývané cytostatika a cytotoxické látky, které jsou schopné zabít rakovinné buňky nebo bránit jejich růstu a šíření. Cílem protinádorové chemoterapie je eliminovat nádorové buňky v těle a zastavit jejich další šíření. Chemoterapie může být použita jako primární léčba u pacientů s pokročilým nádorem nebo jako adjuvantní léčba po chirurgickém odstranění nádoru k prevenci recidivy. Může také být použita jako neadjuvantní léčba k zmenšení nádoru před chirurgickým zákrokem. U kostních metastáz má systémová chemoterapie primárního nádoru obvykle omezený účinek.

Protinádorová chemoterapie může být podávána samostatně nebo v kombinaci s dalšími léčebnými modalitami, jako jsou chirurgie, radioterapie, imunoterapie nebo cílená terapie, v závislosti na typu nádoru, jeho stadiu a individuálních charakteristikách pacienta.

Mezi cytostatika řadíme alkylační látky (busulfan, fotemustin), antimetabolity (decitabin, cytarabin), antitubulární látky (paclitaxel, docetaxel) (Klener a Klener, 2010).

1.5.1.4 Hormonální terapie

Hormonální terapie má v paliativní léčbě kostních metastáz významně pozitivní vliv u těch případů, kdy je i primární nádor hormonálně závislý. U karcinomů prsu i metastázy pozitivně reagují na antiestrogeny, které snižují proliferaci a indukují apoptózu nádorových buněk. Zařazujeme sem přípravky SERM (selective estrogen receptor modulators) jako například Tamoxifen, účinné mohou být také inhibitory aromatáz (aromsin, fermestan). U karcinomů prostaty mají největší uplatnění antiandrogeny (flutamid), které zabraňují kompetitivní inhibici vazbě testosteronu na buněčné receptory. Využívá se také kombinovaná léčba, která zahrnuje kombinaci hormonu a cytostatikum (Estracyt, kdy je na estradiol navázán dusíkatý yperit). Příznivý účinek také může přinést ablativní léčba, kdy dojde k odstranění žláz produkujících inkriminovaný hormon nebo eliminace hormonální sekrece (orchiektomie, ovarektomie) (Klener a Klener, 2010).

1.5.1.5 Bisfosfonáty

Bisfosfonáty jsou léky na útlum kostní resorpce inhibicí aktivity, zrání (maturace) a přežití osteoklastů. V dnešní době mají nezastupitelnou roli v léčbě kostních metastáz. Kostní tkáň neustále přebudovává, na čemž se dominantě podílejí osteoblasty a osteocyty. Naopak odbourávání kostní tkáně mají na starost osteoklasty. Patologický úbytek kostní tkáně (osteolýza) způsobují metastázy primárních nádorů. Hlavním cílem léčby bisfosfonáty je snížit počet aktivních osteoklastů a tím zastavit nebo zmírnit proces kostních destrukcí.

Jsou dva typy těchto léků – nedusíkaté bisfosfonáty a dusík obsahující bisfosfonáty. Nedusíkaté bisfosfonáty spočívají v intracelulárním začlenění do ATP (adenosintrifosfát). Tyto sloučeniny vedou k omezení dalších metabolických pochodů kostních buněk a mohou vést až k její apoptotické smrti. Mezi ně patří například klodronat nebo etidronat. Druhý typ léků vede k inhibici metabolismu kyseliny mevalonové a ke snížení přenosu řetězců mastných kyselin na proteiny, což má za následky sníženou funkci osteoklastů až jejich apoptózu. Mezi dusíkaté bisfosfonáty řadíme pamidronat, alendronat nebo ibandronat. Oba typy léků se podávají perorálně nebo intravenózně.

Nežádoucími účinky bisfosfonátů mohou být zvracení, selhání ledvin nebo ostenekróza čelisti. Pacienti na dialýze můžou léčbu bisfosfonáty podstoupit, ale musí se redukovat

podaná dávka. Léky mohou být podávány i preventivně, pokud pacientovi hrozí například patologická fraktura, podávají se i v případě osteoporózy (Adam et al., 2003).

1.5.1.7 Biologická léčba

Biologická léčba, známá také jako imunoterapie, je specifickým typem léčby rakoviny, který využívá schopnosti imunitního systému pacienta k boji proti nádorovým buňkám. Léčba se zaměřuje na stimulaci nebo zesílení přirozených obranných mechanismů těla, aby účinněji rozpoznávaly a ničily rakovinné buňky. Existuje několik druhů biologických léků používaných v imunoterapii:

1. Inhibitory kontrolních bodů: Tyto léky blokují proteiny nazývané kontrolní body, které brzdí aktivitu imunitního systému. Tím umožňují imunitním buňkám lépe rozpoznat a účinněji ničit nádorové buňky. Příkladem jsou inhibitory PD-1 (programed cell death 1) a CTLA-4 (cytotoxický T-lymfocytární antigen 4).
2. Cytokiny: Tyto proteiny jsou přirozeně produkovány buňkami imunitního systému a mohou být syntetizovány a použity jako léky k posílení imunitní reakce. Příkladem je interleukin-2 (IL-2), který stimuluje aktivitu imunitních buněk.
3. Monoklonální protilátky: Tyto uměle vytvořené protilátky jsou navrženy tak, aby se vázaly na specifické cílové proteiny na povrchu rakovinných buněk nebo v jejich okolí. To může způsobit přímo smrt rakovinných buněk nebo aktivaci imunitního systému k jejich zničení.

Biologická léčba se stala důležitou součástí léčby mnoha typů rakoviny a přinesla značné pokroky v léčbě pokročilých nádorových onemocnění. Vedlejší účinky biologické terapie se liší podle použitého léku a mohou zahrnovat reakce v místě podání, autoimunitní reakce nebo obecnější vedlejší účinky spojené s aktivací imunitního systému (Klener a Klener, 2013).

Denosumab

Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátku, která se váže na RANKL (klíčový faktor potřebný k diferenciaci a aktivaci nových generací osteoblastů), nestimuluje osteoklasty a není aktivována osteolýza. Má podobné účinky jako bisfosfonáty. Oproti bisfosfonátům mají tu výhodu, že nezpůsobují nežádoucí účinky v gastrointestinálním traktu (zvracení, nauzea) a mohou být využívány i u pacientů s renálním selháním. Podávají se injekčně subkutánně 1x za 6 měsíců (Hrdý, 2011).

1.5.2 Lokální léčba

Mezi lokální léčbu řadíme chirurgickou léčbu a radioterapii.

1.5.2.1 Chirurgická léčba

Hlavním cílem chirurgické léčby je předcházet patologickým frakturám. Po posudku ortopeda se rozhoduje o stabilizaci pomocí osteosyntetického kovového materiálu případně o vyplnění dutiny cementem (exkochleace). Chirurgické výkony se využívají poměrně málo, častěji u solitárních metastáz. Cílem léčby je v konečném důsledku zajištění lepší kvality života pacienta a zachování jeho mobility. V oboru klinické onkologie je dávana přednost spíše paliativní nebo analgetické radioterapii, která zpomalí růst metastatického ložiska a současně jej stabilizuje (Adam et al., 2003).

1.6. Radioterapie

Definice radioterapie podle Praktického slovníku medicíny:

„Radioterapie je léčba ozařováním. Nejčastěji jako terapie zhoubných nádorů ionizujícím zářením (beta, gama, paprsky X a protony), jehož zdrojem jsou buď radioaktivní izotopy nebo fotony X užívané v radioterapeutických přístrojích určených k ozařování z dálky, nebo místně používané zářiče vkládané do tělních dutin.“ (Vokurka a Hugo, 2023)

Radiosenzitivita nádorů

U různých typů nádorů sledujeme rozdílné reakce na účinek ionizujícího záření na základě struktury a povahy původní tkáně. Odlišná radiosenzitivita nádorových a zdravých buněk je dána zejména rozdíly v jejich reparační schopnosti. Druhým důležitým aspektem je skutečnost, v jaké fázi buněčného cyklu se ozářená buňka nachází. Nejvyšší citlivost buněk je v pozdní fázi G1 a na konci fáze G2. Pokud je buňka ozářena před vstupem do kontrolního bodu, je velmi pravděpodobné, že poškození buněčné DNA zářením bude vyhodnoceno jako neopravitelné a buňka zahyne apoptickou smrtí. Mezi senzitivní zařazujeme nádory ze zárodečné tkáně a lymfatické tkáně. Naopak rezistentní jsou nádory mozku nebo prostaty (Havránková, 2020).

1.6.1 Plánování

Cílem je zajištění optimálního rozložení vysoké dávky do přesně určeného cílového objemu při minimálním poškození okolní zdravé tkáně. Ideálním výsledkem je pak kompletní remise nádoru, lokoregionální kontrola onemocnění. Důležité je dobře stanovit rozsah nádoru a správně určit stádium onemocnění, k tomu slouží např. stanovení klasifikace TNM nebo FIGO. Velikost nádoru, resp. cílového objemu pro potřeby plánování radioterapie, je nutné vymezit s co nejvyšší přesností. S makroskopickými hranicemi pomůže CT, MR, izotopové vyšetření, ultrasonografie nebo skiagrafické vyšetření.

Cílovým objemem v radioterapii není jen samotný objem nádoru, ale i oblast mikroskopického rozsevu onemocnění a případně postižených lymfatických uzlin. Mikroskopické rozsevy jsou určovány podle vlastností primárního nádoru a jeho schopnosti šířit se do okolních tkání (lymfatických uzlin a přilehlých zdravých tkání). Konečný cílový objem se tak zakládá na anatomii a topografii konkrétního pacienta, pro výpočet ozařovacího plánu je použito lokalizační CT vyšetření. Pacient na rozdíl od diagnostického vyšetření leží již v ozařovací poloze včetně fixačních pomůcek. Přesnou polohu při zaměřování zajistíme pomocí jednoho centrálního a dvou bočních laserů. (Šlampa a Petera, 2007).

1.6.2 Techniky radioterapie

3D konformní radioterapie

Ke standardní léčebné metodě i v případě ozařování kostních metastáz se řadí trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT). Pomocí tvarování ozařovaného pole mnoholistým kolimátorem lze ozářit cílový objem s minimální lemem a tím šetřit okolní zdravé tkáně. Pro 3D plánování je nutné použití trojrozměrných zobrazovacích vyšetření – CT, popřípadě fúzované obrazy s MR. Ke zvýšení kvality při provádění ozařování pomáhá použití zobrazovacích metod zabudovaných přímo v ozařovacím přístroji, kdy je kontrolována pozice cílového objemu klidně před každou ozařovanou frakcí.

IMRT

IMRT (intensity – modulated radiation therapy) je radioterapie s modulovanou intenzitou svazku, při které se svazek záření přizpůsobuje cílovému objemu nejen tvarově, ale

proměňuje se současně i intenzita fotonového svazku (fluence). Proměnlivost intenzity svazku je dána řízeným pohybem lamel mnoholistového kolimátoru. Z toho důvodu se využívá pro ozařování geometricky složitějších cílových objemů, nebo u objemů v těsné blízkosti kritických orgánů (mícha, rektum). Umožňuje také ozáření objemu s rozdílným rozložením dávky – SIB (simultánní integrovaný boost). Používá se u nádorů ORL oblasti, prostaty, mozku, konečníku nebo gynekologických malignit.

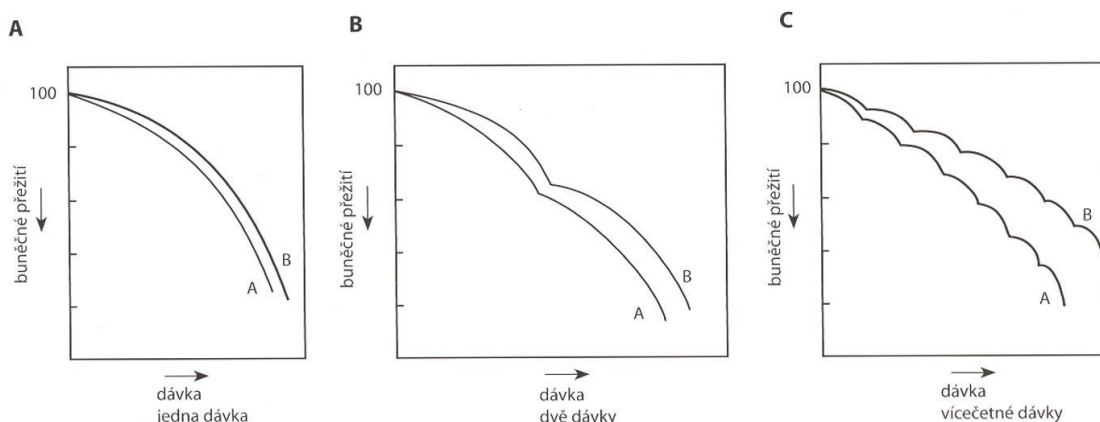
Stereotaktická radioterapie

Stereotaktická radioterapie je forma radioterapie, která využívá přesného zacílení násobně vysokých dávek radiace na malou oblast cílové tkáně. Metoda umožňuje dodávat dávku záření s extrémní přesností, což minimalizuje poškození okolních zdravých tkání a zároveň maximalizuje účinek na nádorové buňky. Stereotaktická radioterapie je používána k léčbě malých nádorů nebo metastáz v mozku, plicích nebo játrech. Specializovanými ozařovacími přístroji primárně určenými k realizaci stereotaxe jsou gamanůž (pro léze v oblasti hlavy a horní části krku) a cyberknife (reprezentuje stereotaktické ozáření v extrakraniální lokalizaci). V léčbě kostních metastáz se stejně jako IMRT techniky uplatňuje spíše výjimečně.

1.6.3 Frakcionace

Celková dávka radioterapie je pro potřeby aplikace léčby rozdělena do dílčích dávek – frakcí. Frakcionační režim je zaveden proto, aby ozářené zdravé tkáně mohly regenerovat, navíc čas potřebný k jejich reparaci je kratší než čas potřebný k regeneraci nádorových buněk. Rozlišujeme tři základní frakcionační režimy. První je normofrakcionace s dávkou 1,8-2 Gy na frakci, 5x týdně do celkové dávky 60–70 Gy. Druhým typem je hypofrakcionace, kdy snižujeme celkový počet frakcí nebo počet frakcí na týden a zvyšujeme jednotlivou denní dávku, současně je snížena celková aplikovaná dávka. Největší využití má v paliativní léčbě např. u kostních metastáz. Nejčastěji používané hypofrakcionace jsou 10 x 3 Gy, 16x 2,5 Gy nebo 5x4 Gy. Posledním typem je hyperfrakcionace, kdy zvyšujeme počet frakcí na den (obvykle 2-3 na den). Využívá se u vybraných rychle rostoucích nádorů hlavy a krku. Důležité je dodržovat pauzu minimálně 6 hodin od předcházejícího ozáření. Běžná aplikovaná dávka na frakci se pohybuje okolo 1,15 Gy (Adam et al., 2011).

U kostních metastáz rozdělujeme paliativní léčbu na dlouhodobou a krátkodobou. Z dlouhodobého hlediska kontrolujeme symptomy, stabilizaci nádorového procesu, případně prodloužení života pacienta. Aplikujeme také vyšší dávky záření. U krátkodobé paliace je cílem zmírnit určitý konkrétní symptom (Adam, 2005).



Obrázek 7-Patersonův graf; zdroj: MUDr. Luboš Tuček, 2017

Polotělové ozařování

Polotělové ozáření může být indikováno při mnohočetném metastatickém kostním postižení. Na horní polovinu těla podáváme 6-8 Gy/ 1 frakci. Záření v dávce 8-10 Gy/ 1 frakci aplikujeme na spodní část těla. V dnešní době už se tento způsob ozáření nepraktikuje příliš často z důvodu rozšíření systémové léčby a léčby osteotropními radiofarmaky. Metoda je však velice účinná z analgetického hlediska. Pozitivní odpověď se objevuje až u 80 % pacientů a úleva od bolesti se může dostavit už za 48 hodin. Polotělové ozáření může vyvolat nežádoucí účinky např. radiační pneumonitidu, myelotoxicitu nebo nauzeu (Adam, 2005).

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	
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	jednorázové ozáření

Obrázek 8-Dávkové a frakcionační schéma pro paliativní ozařování kostních metastáz, (Zdroj: Šlampa a Petera, 2007)

1.6.4 Přístrojová technika

Lineární urychlovač

Základním přístrojem pro zevní ozařování je lineární urychlovač. Magnetron produkuje mikrovlny o vysoké frekvenci a ty jsou vyzařovány do vlnovodu. Paralelně s tím jsou elektrony vstříkovány do vlnovodu elektronovým dělem. Při působení mikrovln dochází k urychlení elektronů na energie blízké rychlosti světla. Zrychlené elektrony dopadají na wolframový terčik za vzniku vysokoenergetického fotonového záření. Fotonový svazek vystupuje z hlavice přístroje a je ohraničen clonami kolimátoru. Duální urychlovače umožňují produkovat dvě různé energie fotonů (např. 6 MeV a 15 MeV). Urychlovače jsou konstruovány tak, že jejich centrální paprsek směřuje do jednoho bodu (izocentra), který leží ve vzdálenosti jednoho metru při jakékoliv poloze gantry přístroje. Pacient je při léčbě umístěn pod urychlovačem a je tak řízeně vystaven paprskům, které cíleně ničí rakovinné buňky. Díky precizní aplikaci ozáření je možné minimalizovat poškození okolní zdravé tkáně. Lineární urychlovače umožňují efektivní léčbu nádorů s minimálními vedlejšími účinky pro pacienta. Z toho důvodu radioterapie patří mezi jednu z neúčinnějších metod léčby onkologických onemocnění (Šlampa a Petera, 2007).

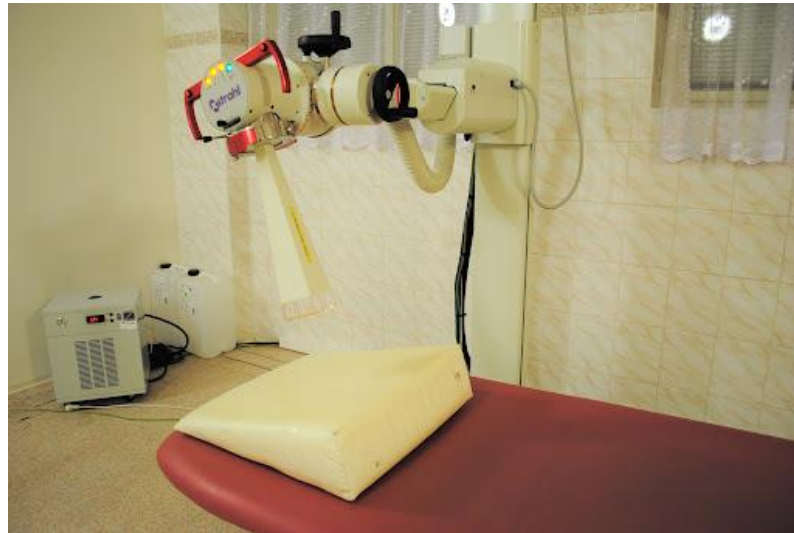


Obrázek 9-Lineární urychlovač, Zdroj: Siemens-healthineers, 2022

Rentgenový ozařovač

Rentgenové ozařovače jsou schopny produkovat záření o energii 5-10kV do 400keV, energii volíme podle hloubky uloženého ložiska. Terapii rozdělujeme na povrchovou, polohlubkovou (do 5 cm) a hlubkovou (více než 5 cm). Nejčastěji se v současné praxi

uplatňuje rentgenová terapie např. při ozařování kůže, dále v nenádorové radioterapii (např. pro léčbu patních ostruh) nebo méně často v terapii vybraných kostních metastáz (např. v lokalitě žeber). Je charakteristická ozařováním z krátké vzdálenosti a prudkým poklesem dávky směrem do hloubky (Šlampa a Petera, 2007).



Obrázek 10-Rentgenový ozařovač; zdroj: Oblastní nemocnice Kladno, a.s

1.6.5 Paliativní radioterapie

Definice paliativní medicíny podle WHO (Světová zdravotnická organizace):

„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 psychologických, sociálních a duchovních problémů nemocných. Cílem paliativní medicíny je dosažení co nejlepší kvality života nemocných a jejich rodin.“

Paliativní medicína je nedílnou součástí oboru radiační onkologie/radioterapie a její indikace je součástí rozhodnutí multidisciplinárního týmu. Paliativní tým se skládá z lékařských i nelékařských pracovníků, odborníků v psychologické, duchovní či jiné sféře. Důležitou roli zde zastávají členové rodiny nebo přátelé při podpoře pacienta v jeho utrpení, psychických i sociálních problémech. Primárním cílem paliativní medicíny je prodloužit přežití (zpomalení progresu nádoru) a zajistit pacientovi důstojné umírání pomocí úlevy od bolesti nebo zachování jeho mobility.

Paliativní radioterapii u kostních metastáz využíváme u generalizovaného onemocnění. Ozáření metastáz tvoří 50-80 % případů celkového počtu indikovaného paliativního

ozáření. Pozitivní vliv má až u 80 % pacientů, kdy dojde k úlevě od bolesti. Ozařováním můžeme předcházet dalším komplikacím, jako jsou patologické fraktury nebo míšní komprese (Adam, Vorlíček a Pospíšilová, 2004).

Plánování a poloha pacienta

Plánování cílového objemu provádíme na simulátoru pomocí CT, kdy do objemu zahrnujeme metastázu s bezpečnostním lemem 3-5 cm. Ve většině případech je pacient vleže na zádech. Volba ozařovací polohy by měla být vedena i snahou, aby pacient necítil téměř žádnou bolest, obzvláště u využití frakcionovaného ozáření. Ozařovací poloha tak má umožnit co největší pohodlí pacienta, ale zároveň musí dovolit nastavení vstupního pole a reprodukovatelnost pro každou frakci záření. Fixační pomůcky jsou voleny individuálně.

Zdrojem záření bývá nejčastěji brzdný svazek lineárního urychlovače. V případě ozáření oblasti, kdy je ložisko blízko povrchu těla, je používáno jedno přímé pole (např. žebra, sternum). Pro ozáření hlouběji uložených ohnisek jsou využívány s výhodou dvě protilehlá nebo sbíhavá (konvergentní) pole (např. pánev nebo kyčelní kloub) (Šlampa a Petera, 2007).

1.6.6 Nežádoucí účinky radioterapie

Při radioterapii se mnohdy setkáváme s nežádoucími účinky na zdravé tkáně, a to i přes využití nejmodernějších ozařovacích technik a novějších procesů léčby. Paliativní radioterapie je však vždy vedena snahou o jejich naprostou minimalizaci. Nežádoucí účinky rozdělujeme podle jejich rozsahu na systémové a lokální.

U systémových změn se jedná o záření větších objemů. Mezi nežádoucí účinky těchto změn řadíme symptomy jako jsou např. únava, nechutenství, nevolnost nebo psychické potíže. Při ozařování kostní dřeně může dojít k hematologické toxicitě.

Lokální změny jsou závislé na ozařované oblasti. Nežádoucí účinky hodnotíme podle doby jejich nástupu:

1. Časné – projevují se během léčby a do tří měsíců po jejím ukončení (např. radiodermatitida, alopecie, pneumonitida).

2. Pozdní – nástup těchto změn může být půl roku až několik let po ukončení radioterapie (atrofie a suchost pokožky, nefropatie, chronický vřed).
3. Velmi pozdní – objevují se po 5–15 letech od proběhlé léčby a zahrnují genetické změny a případné sekundární malignity (Šlampa a Petera, 2007).

Symptomatická léčba

Symptomatická péče v paliativní fázi se týká komplexního přístupu k řešení symptomatických obtíží a poskytování pohodlí pacientům čelícím pokročilým nebo terminálním onemocněním. Tento typ péče se zaměřuje na zlepšení kvality života a řešení fyzických, emocionálních, sociálních a duchovních potřeb jednotlivců a jejich rodin. V paliativní fázi pacienti často prožívají řadu symptomů, jako jsou bolest, únava, nevolnost, dušnost, úzkost a deprese. Symptomatická péče si klade za cíl tyto symptomy zmírnit prostřednictvím různých intervencí, včetně léků, fyzioterapie, poradenství a doplňkových terapií, jako je masáž nebo hudební terapie. Cílem symptomatické péče je pomoci pacientům žít co nejpohodlněji a zachovat jejich důstojnost a autonomii (Vorlíček et al., 2012).

Organizační formy poskytování paliativní péče

„Dnes je zřejmé, že základní principy a praktické postupy paliativní péče (celostní přístup k nemocnému, respekt k autonomii a jedinečnosti každého pacienta, účinná léčba tělesných symptomů, psychosociální a duchovní podpora, efektivní komunikace, snaha o kontinuitu péče) by si měli osvojit všichni lékaři, kteří přicházejí do styku s onkologicky nemocnými“ (Vorlíček et al., 2012, str. 163).

Lůžkový hospic je klasickou formou poskytování paliativní péče. Součástí hospice je 20–30 lůžek. Důraz je kladen i na intimitu pacienta. Kromě léčby obtěžujících symptomů je velký důraz kladen na psychologické a sociální aspekty. Domácí hospicová péče (mobilní hospic) se odehrává v domácnosti. Denní hospicový stacionář nabízí denní péči o vážně nemocné pacienty. Stará se o důležité denní postupy jako jsou podání infuzí, fyzioterapie nebo případná psychologická intervence (Vorlíček et al., 2012).

1.6.7 Komplikace způsobené kostními metastázami

1.6.7.1 Patologická fraktura

Patologická fraktura je zlomenina kosti, které vznikne bez odpovídajícího násilí či pádu. Za příčinu může difuzní osteoporóza nebo vzniklé metastázy z primárního nádoru. K patologické osteolýze dochází nejčastěji u karcinomů plic, prsu, ledvin či prostaty. Ne vždy musí být příčinou maligní onemocnění, fraktury mohou způsobovat i kostní cysty, osteomyelitida či osteoporóza. Možnost patologické fraktury je třeba také zvážit u pacienta s rostoucí bolestí při námaze. Při narušení pevnosti kosti dochází k mechanické deformaci a k dráždění receptorů. Mezi obvyklé klinické známky fraktury patří spontánní bolest, otok, hematom až významné porušení hybnosti končetiny.

Preventivně lze předejít fraktuře pomocí podání bisfosfátů, největší účinek mají, pokud se podávají už při prvních známkách postižení skeletu maligní chorobou. Indikace k léčbě závisí na velikosti ložiska, jeho umístění a radiosenzitivitě. Na základě těchto faktorů se dále rozhoduje mezi radioterapií, ortopedickou operací nebo jejich kombinací (Adam et al., 2003).

1.6.7.2 Syndrom míšní komprese

Syndrom míšní komprese je označení pro neurologické komplikace vzniklé náhlým nebo postupně narůstajícím útlakem míchy nebo míšních nervů. Za příčinu považujeme expanzi maligní tkáně nebo kostní úlomky při dislokované patologické fraktuře páteře. Léčbu je nutné zahájit akutně do 24 hodin od vzniklé parézy nebo alogie končetin. Pacient pocítí prudkou bolest v postižené části páteře, dochází až k poruše hybnosti a citlivosti. Při postižení bederní oblasti dochází k narušení funkce svěračů (retence, afunkce rektálního svěrače). U postupně vznikající komprese dochází ke kompresi nervových struktur, která expanduje do páteřního kanálu. Zhoršuje se motorika a rovnováha. Při progresi onemocnění může vzniknout zmíněná paréza či paraplegie.

Léčba závisí na faktu, zda došlo k dislokaci obratle či nikoli. V případě dislokace je jedinou možností chirurgická dekomprese a případná stabilizace páteře. U krční páteře je pak odstraněno obratlové tělo a nahrazeno kostním cementem, který je posléze zafixován s pomocí kirschnerových drátů. U hrudní a bederní páteře je při špatné prognóze indikována dekomprese nervových struktur. Pokud nedošlo k dislokaci obratle, v léčbě

bude rozhodováno mezi ortopedickou dekompresí a radioterapií (Adam et al., 2003).

1.6.7.3 Hyperkalcémie

Hyperkalcémie je stav charakterizovaný nadměrně vysokou hladinou vápníku v krvi (více než 2,7 mmol/l), který může mít široké spektrum klinických projevů a závažných důsledků pro zdraví pacienta. Klinické příznaky hyperkalcémie zahrnují např. slabost, únavu, zažívací potíže, polyurii. Tyto symptomy mohou být mírné až těžké a závisí na úrovni hyperkalcémie a rychlosti jejího vývoje. Patofyziologie hyperkalcémie spočívá v narušení homeostázy vápníku v těle, často způsobené nadměrným uvolňováním vápníku z kostí, nadměrnou absorpcí vápníku z trávicího traktu nebo nedostatečnou eliminací vápníku ledvinami.

Léčba hyperkalcémie zahrnuje hydrataci, diuretickou terapii, omezení příjmu vápníku v potravě a léky jako jsou bisfosfonáty nebo denosumab, které snižují resorpci kostí. V závažných případech může být nutná hemodialýza nebo chirurgický zákrok k odstranění příčiny hyperkalcémie. Správná diagnóza a léčba hyperkalcémie jsou klíčové pro minimalizaci rizika komplikací a zlepšení prognózy pacienta (Mirrakhimov, 2015).

2 Cíle práce a výzkumné otázky

Cíl práce

Cílem mé bakalářské práce bude porovnat vybraná data pacientů ozařovaných pro metastatický proces skeletu na onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s. Bude proveden kvantitativní výzkum zahrnující sběr a analýzu dat, formulaci výzkumných otázek a jejich následné zkoumání a porovnávání.

Do výzkumného šetření bude zařazeno celkem 224 pacientů léčených v úseku ozařoven v období od ledna 2021 do prosince 2023. U pacientů bude mj. pozorován jejich věk v době indikace ozáření, o jakou oblast metastatického postižení se jednalo a jaký frakcionační režim byl u pacientů aplikován. Dalším cílem bude zjistit procentuální zastoupení pacientů, kteří absolvovali současně i jinou formu léčby metastatického procesu kostí.

Výzkumné otázky

Na základě zvoleného cíle práce byly stanoveny následující výzkumné otázky:

- *Na jakou část skeletu bylo nejčastěji indikováno paliativní ozáření kostí?*
- *Jaké je věkové spektrum pacientů ozařovaných pro metastatický proces kostí?*
- *Jaké frakcionační režimy jsou nejčastěji uplatňovány na ONO Nem. Č.B.?*
- *Jaké % paliativně ozařovaných pacientů zároveň absolvovalo jinou variantu léčby kostních metastáz?*

Před započítáním sběru dat pro účely zpracování praktické části práce bylo nutné se věnovat problematice také ve studijní rovině. Při tom vyplynuly další, dílčí otázky, které by měly být v práci zodpovězeny.

A sice:

- *Jaké primární nádory nejčastěji metastazovaly do skeletu u pacientů léčených radioterapií v Nemocnici České Budějovice, a.s.?*
- *Jaké ozařovací techniky byly použity pro ozařování kostních metastáz u pacientů léčených radioterapií v Nemocnici České Budějovice, a.s.?*

3 Metodika

V rámci zpracování teoretické části práce jsem se seznámila s literaturou věnovanou problematice nádorových onemocnění s tendencí metastazovat do skeletu, literatura částečně korespondovala s oblastí stanovených výzkumných otázek. Ke studiu jsem použila dostupnou literaturu zapůjčenou z Jihočeské vědecké knihovny v Českých Budějovicích. Dále jsem se řídila doporučeními své vedoucí bakalářské práce.

Výzkumná část bakalářské práce byla založena na sběru dat ze zdravotnické dokumentace pacientů ozařovaných pro kostní metastázy. Jednalo se o kvantitativní výzkum. Všechna data byla shromážděna na úseku radioterapie onkologického oddělení v nemocnici v Českých Budějovicích pod odborným dohledem Mgr. Evy Stýblové.

K získání dat pro účely kvantitativního šetření byl využit seznam paliativních pacientů vedený pro potřeby oddělení a NIS (nemocniční informační systém). Dále byl použit plánovací systém Aria pro ověření aplikovaného frakcionačního režimu, ozařované oblasti a zjištění konkrétní použité ozařovací techniky.

Konkrétní sběr dat probíhal následujícím způsobem. Pro výzkum bylo čerpáno z databáze pacientů onkologického oddělení za období posledních tří kalendářních let, tedy období let 2021-2023. Oddělení si vede jednoduchou databází v Excelu, kam uvádí ke každému pacientovi rok narození, číslo diagnózy a zda léčba byla kurativní nebo paliativní. Neuvádí se v ní, jaká konkrétní oblast byla ozařována a jakou technikou. Proto jsem nejdříve vyfiltrovala pacienty s paliativní léčbou. Celkem jsem takto anonymně zaznamenala 774 paliativně ozařovaných pacientů.

Všechny tyto respondenty jsem poté prověřila v plánovacím systému Aria, abych pak z celkového nasbíraného vzorku mohla vybrat jen ty pacienty, kteří byli ozařováni pro metastatická ložiska ve skeletu. Současně jsem si doplnila rodná čísla, abych pacienty mohla dále dohledat v NISu. Výsledný vzorek nakonec tvořil 224 pacientů.

U těchto pacientů jsem pak v NISu prověřila jejich ostatní informace o léčbě, především o jejich další souběžně aplikované terapii, o konkrétní diagnóze (vyskytla se i nádorová duplicita), doplnila jsem informace o věku pacienta, jaká postižená oblast metastázou byla indikovaná k ozáření a jaký byl použit frakcionační režim.

V další části byla data zpracována v programu Microsoft Windows Excel do tabulek a grafů pro lepší přehlednost.

4 Výsledky

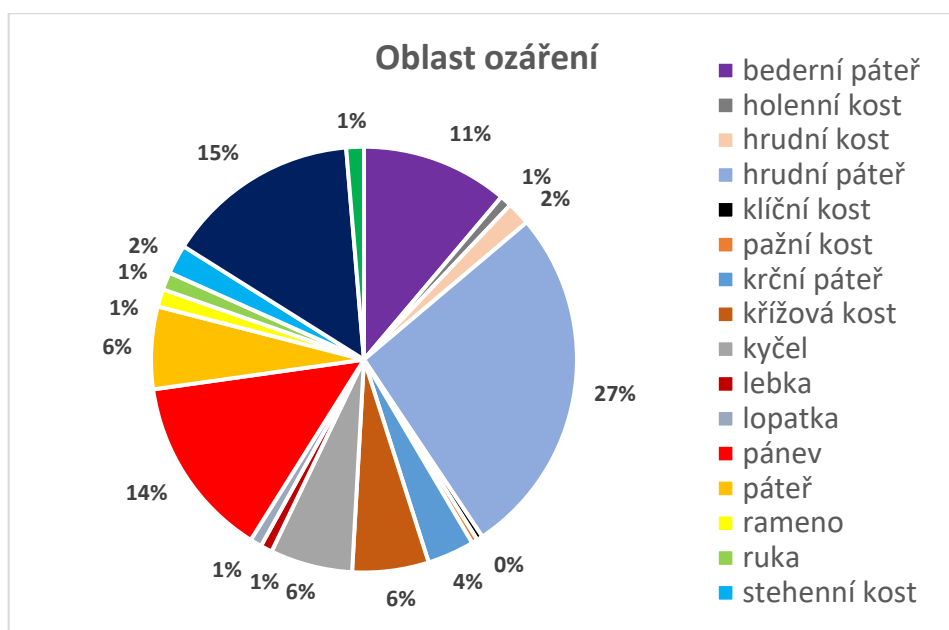
Otázka č. 1 - Na jakou část skeletu je nejčastěji indikováno paliativní ozáření kostí?

První výzkumná otázka se zaměřovala na oblast, kam bylo aplikováno záření. Z příložené tabulky a grafu jasně vyplynulo, že na radioterapeutickém oddělení v Českých Budějovicích byli nejčastěji léčeni pacienti s metastatickým postižením hrudní páteře (26,8 %) a pánve (13,8 %). Metastázy dále často postihovaly oblast bederní páteře (celkem 25krát), naopak nejmenší výskyt byl zaznamenán v oblasti klíční kosti a kosti pažní.

U 14 pacientů se současně ozařovaly různé části páteře, jednalo se tedy o vícečetné postižení páteře, např. u pacienta č. 5 se ozařovala krční a bederní páteř zároveň. U 33 pacientů bylo detekováno vícečetné postižení skeletu, např. u pacienta č. 114 se ozařovala pažní kost, hrudní páteř a pravá lopata kosti pánevní.

Tabulka 1-Oblast paliativního ozáření; zdroj: vlastní

Oblast záření	Absolutní četnost	Relativní četnost %
bederní páteř	25	11,2 %
holenní kost	2	0,9 %
hrudní kost	4	1,8 %
hrudní páteř	60	26,8 %
klíční kost	1	0,4 %
pažní kost	1	0,4 %
krční páteř	8	3,6 %
křížová kost	13	5,8 %
kyčel	14	6,3 %
lebka	2	0,9 %
lopatka	2	0,9 %
pánev	31	13,8 %
páteř	14	6,3 %
rameno	3	1,3 %
ruka	3	1,3 %
stehenní kost	5	2,2 %
více oblastí	33	14,7 %
žebro	3	1,3 %
celkem	224	100,0 %



Obrázek 11- Graf znázorňující oblasti záření, zdroj: vlastní

Otázka č. 2 - Jaké je věkové spektrum pacientů ozařovaných pro metastatický proces kostí?

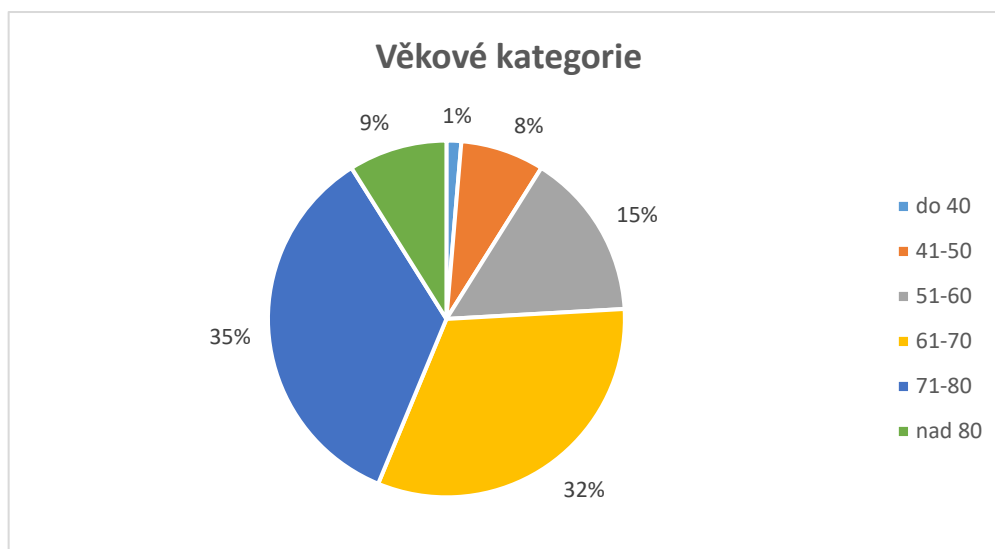
Druhá výzkumná otázka byla směřována na zjištění věkového spektra pacientů ozařovaných pro kostní metastázy. Z celkových 224 pacientů bylo nejvíce z nich ve věkovém rozmezí 61-70 let (32 %) a 71–80 let (35 %). Celkem 23 % pacientů podstoupilo léčbu v podstatě ve středním věku (41-60 let).

Nejméně často se metastatické postižení skeletu vyskytovalo u pacientů mladších 40 let, úplně nejmladšímu ozařovanému pacientovi bylo pouhých 31 let. U věkové skupiny nad 80 let bylo záření indikováno u 9 % pacientů, nejstaršímu pacientovi bylo 89 let.

Tabulka 2-Věkové spektrum pacientů

Věková kategorie	Absolutní četnost	Relativní četnost %
do 40	3	1 %
41-50	17	8 %
51-60	34	15 %
61-70	72	32 %
71-80	78	35 %
nad 80	20	9 %
celkem	224	100 %

zdroj: vlastní



Obrázek 12- Graf znázorňující věkové kategorie pacientů, zdroj: vlastní

Otázka č. 3 - Jaké frakcionační režimy jsou nejčastěji uplatňovány na ONO

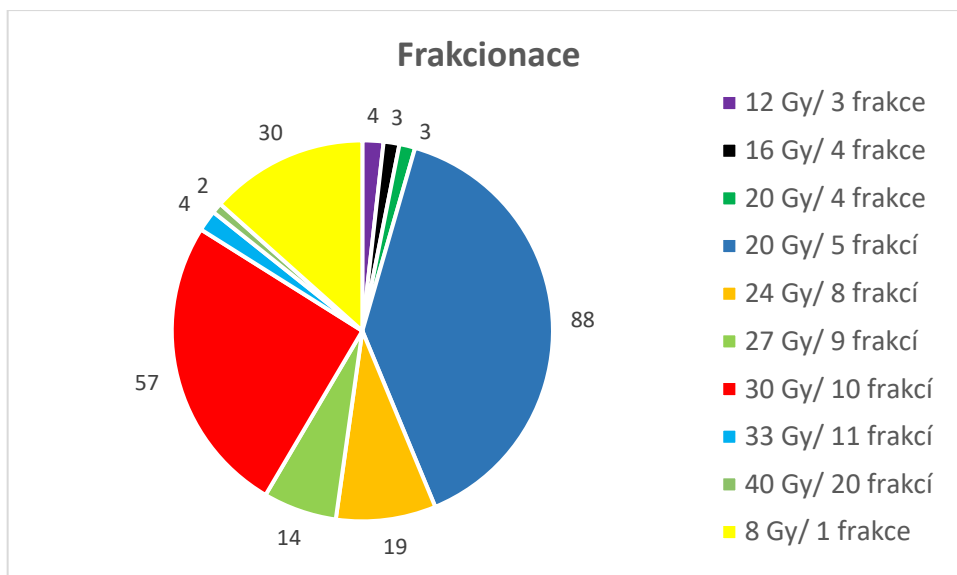
Nemocnice České Budějovice?

Otázka číslo 3 zkoumá nejčastěji používanou frakcionaci při ozařování kostních metastáz na daném oddělení. U 87 pacientů se jednalo o dávku 20 Gy aplikovanou během 5 frakcí. Tato frakcionace se nejvíce objevovala u ozařování metastáz páteře. Velké zastoupení mělo také použití frakcionované dávky 30 Gy v 10 frakcích, jednalo se o 57 pacientů. Tento frakcionační režim se nejčastěji používal k ozařování pánevní oblasti a v některých případech také páteře. Z jednorázových ozáření byla nejčastěji využívána dávka 8 Gy na jednu frakci, jednalo se o pacienty ve vyšším věku. Z konzultace s lékařkou daného oddělení jsem se dozvěděla, že pokud pacient do týdne nepocítí analgetický efekt ozáření, je mu po týdnu tato výše dávky aplikována ještě jednou.

Tabulka 3- Frakcionační režimy

Frakcionace	Absolutní četnost	Relativní četnost %
12 Gy/ 3 frakce	4	1,8 %
16 Gy/ 4 frakce	3	1,3 %
20 Gy/ 4 frakce	3	1,3 %
20 Gy/ 5 frakcí	88	39,3 %
24 Gy/ 8 frakcí	19	8,5 %
27 Gy/ 9 frakcí	14	6,3 %
30 Gy/ 10 frakcí	57	25,4 %
33 Gy/ 11 frakcí	4	1,8 %
40 Gy/ 20 frakcí	2	0,9 %
8 Gy/ 1 frakce	30	13,4 %
Celkem	224	100,0 %

Zdroj: vlastní



Obrázek 13- Graf znázorňující použité frakcionační režimy pro ozařování kostních metastáz, zdroj: vlastní

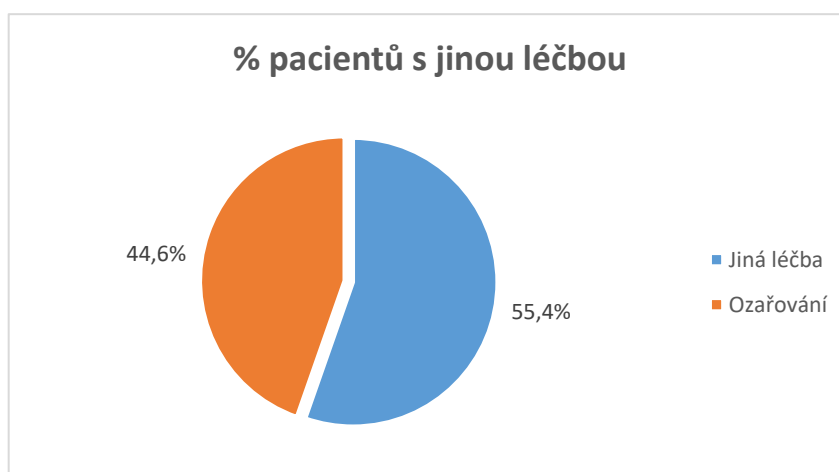
Otázka č. 4 - Jaké % paliativně ozařovaných pacientů zároveň absolvovalo jinou variantu léčby kostních metastáz?

Pro zodpovězení 4. výzkumné otázky bylo nutné zjistit procento pacientů, kteří zároveň s ozařováním absolvovali ještě jinou variantu léčby kostních metastáz. Celkem 124 pacientů absolvovalo ještě další léčbu (55,4 %), jednalo se tedy o více než polovinu všech pacientů paliativně ozařovaných pro metastatické postižení kostí. Zbýlých 44,6 % pacientů podstoupilo samotné ozáření.

Tabulka 4- Procento pacientů s další variantou léčby

	Počet pacientů	Relativní četnost
Jiná léčba	124	55,4 %
Ozařování	100	44,6 %
Celkem	224	100,0 %

zdroj: vlastní



Obrázek 14- Graf znázorňující procento pacientů s jinou variantou léčby, zdroj: vlastní

Pro zajímavost jsem u každého pacienta dohledala, jakou z dalších možností léčby pacient podstupoval. Výsledky jsou prezentovány v tabulce č. 5. Dle předchozího studia literatury jsem očekávala čtenější využití bisfosfonátů. Naopak se ukázalo, že není výjimkou

kombinace ozařování s dalšími dvěma terapeutickými možnostmi, tento jev se týkal 13 % léčených pacientů.

Tabulka 5- Porovnání dalších aplikovaných možností léčby

Zdroj: vlastní

Jiná varianta léčby	Absolutní četnost	Relativní četnost
bisfosfonáty	5	2,2 %
imunoterapie	16	7,1 %
chemoterapie	39	17,4 %
hormonální léčba	13	5,8 %
samotné ozáření	100	44,6 %
biologická léčba - denosumab	19	8,5 %
chirurgická léčba	3	1,3 %
kombinace hormonální léčby a imunoterapie	3	1,3 %
kombinace hormonální léčby a bisfosfonátů	8	3,6 %
kombinace chemoterapie a hormonální léčby	6	2,7 %
kombinace chemoterapie a bisfosfonátů	7	3,1 %
kombinace chemoterapie a imunoterapie	5	2,2 %
celkem	224	100,0 %

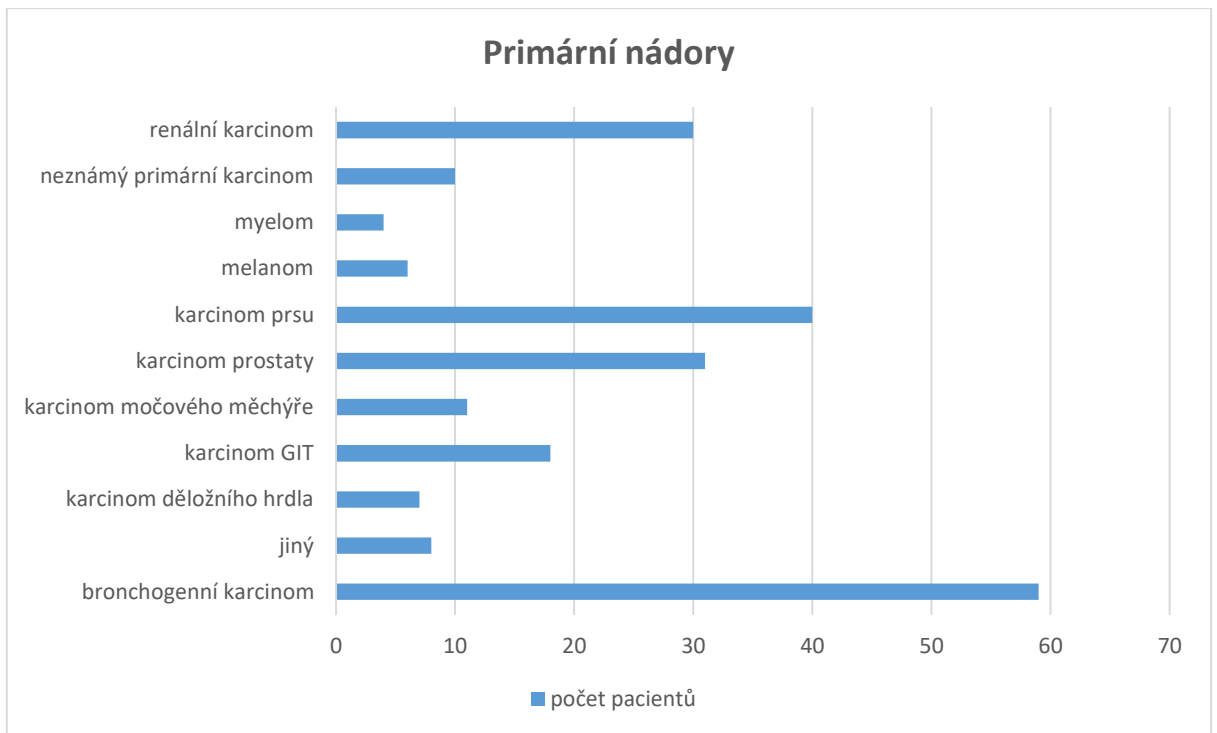
Otázka č. 5 - Jaké primární nádory nejčastěji metastazovaly do skeletu u pacientů léčených na ONO v Českých Budějovicích?

Na základě shromážděných dat bylo možné odpovědět i na otázku týkající se výskytu primárních nádorů. U sledovaného vzorku 224 pacientů měl suverénně největší zastoupení bronchogenní karcinom (60 pacientů). Pomyslné druhé místo v metastazování do kostí připadá na karcinom prsu (40 pacientů). Další časté zachycené primární nádory byly karcinom prostaty (31 pacientů) a renální karcinom (30 pacientů). U 8 % pacientů se primární nádor nacházel v gastrointestinální oblasti, kam byly zařazeny nádory jícnu, střev a konečníku. U 4,5 % sledovaných pacientů nebyl bohužel zjištěn konkrétní primární nádor. Mezi jiné nádory byly zařazeny nádory s nízkým zastoupením ve vzorku, jako byl nádor štítné žlázy nebo liposarkom pánve.

Tabulka 6- Primární nádory léčených pacientů

Primární nádor	Absolutní četnost	Relativní četnost %
bronchogenní karcinom	59	26,3 %
jiný	8	3,6 %
karcinom děložního hrdla	7	3,1 %
karcinom GIT	18	8,0 %
karcinom močového měchýře	11	4,9 %
karcinom prostaty	31	13,8 %
karcinom prsu	40	17,9 %
melanom	6	2,7 %
myelom	4	1,8 %
neznámý primární karcinom	10	4,5 %
renální karcinom	30	13,4 %
Celkem	224	100,0 %

Zdroj: vlastní



Obrázek 15- Graf znázorňující počet primárních nádorů metastazujících do skeletu;
zdroj: vlastní

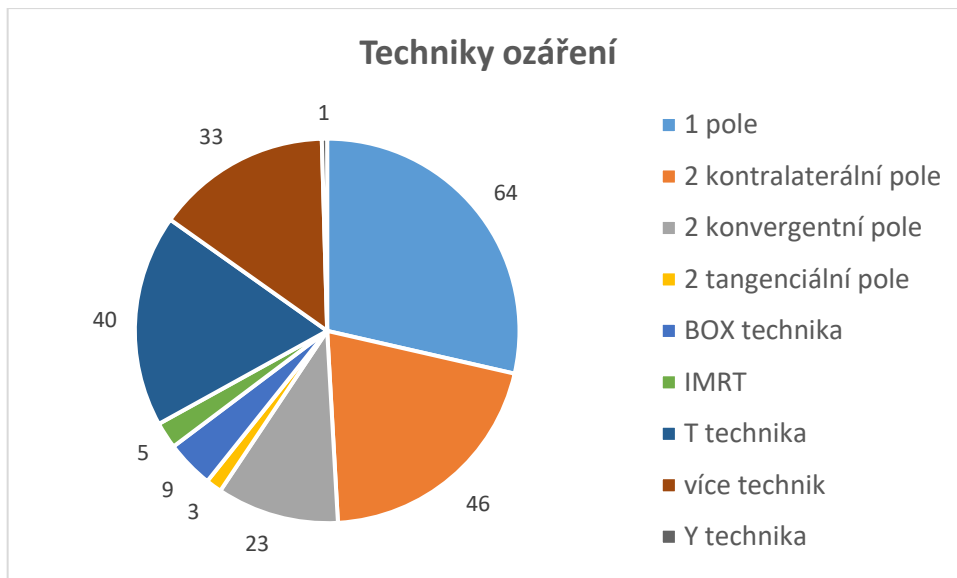
Otázka č. 6 - Jaké ozařovací techniky byly nejčastěji používány při ozařování kostních metastáz na ONO Nemocnice České Budějovice?

Předmětem poslední výzkumné otázky bylo zjistit, jaké ozařovací techniky se v paliativní léčbě kostí používají na oddělení radioterapie v Českých Budějovicích nejčastěji. U největšího počtu pacientů byla využívána jednoduchá technika 1 pole (AP nebo PA, tzn. předozadní nebo zadopřední pole), která byla aplikována u 28,6 % pacientů. Dalšími hojně využívanými technikami byly technika 2 kontralaterálních polí (20,5 %), T technika (17,9 %) nebo technika 2 konvergentních polí (10,3 %). U 33 pacientů (necelých 15 %) bylo použito více technik ozáření z důvodu ozařování vícero oblastí postižených metastázou. Naprosto minoritně bylo využíváno techniky 2 tangenciálních polí, techniky Y nebo techniky IMRT.

Tabulka 7- Použité techniky ozařování u kostních metastáz

Techniky ozáření	Absolutní četnost	Relativní četnost %
1 pole	64	28,6 %
2 kontralaterální pole	46	20,5 %
2 konvergentní pole	23	10,3 %
2 tangenciální pole	3	1,3 %
BOX technika	9	4,0 %
IMRT	5	2,2 %
T technika	40	17,9 %
více technik	33	14,7 %
Y technika	1	0,4 %
Celkem	224	100,0 %

Zdroj: vlastní



Obrázek 15- Graf znázorňující používané ozařovací techniky;
zdroj: vlastní

5 Diskuse

Výzkumná otázka č. 1: Na jakou část skeletu bylo nejčastěji indikováno paliativní ozáření kostí?

Podle Adama (Adam, 2005, str. 30) se kostní metastázy nejčastěji objevují v bohatě prokrvených oblastech z důvodu nahromadění imobilizovaných růstových faktorů. Tyto růstové faktory, uvolňované a aktivované v průběhu kostní resorpce, představují kvalitní kultivační médium pro růst nádorových buněk. Metastázy se pak často vyskytují v páteři, pánvi nebo dlouhých kostech. Tato tvrzení byla v rámci proběhlé výzkumné části práce potvrzena i u pacientů daného oddělení. Ve zkoumaném vzorku se metastázy nejčastěji objevovaly v páteři (u 50,1 % pacientů) nebo v pánvi (u 13,8 % pacientů). Poměrně vysoké zastoupení (14,7 %) měli také pacienti s mnohočetným metastatickým ložiskem. Naopak minimální zastoupení v četnosti metastáz měla oblast klíční kosti (pouze u jednoho pacienta) nebo kosti pažní (0,4 %).

Dle článku z Journal Article hraje důležitou roli umístění primárního nádoru a přítomnost viscerálních metastáz. Karcinom plic a prsu metastazuje hematogenní cestou, proto se kostní metastázy nejčastěji objevují v hrudní páteři. U karcinomu prostaty je tomu podobně, metastázy se objevují v bederně – sakrální oblasti páteře a pánve. Některá místa skeletu jsou patognomická pro specifický primární nádor. Například postižení lopatky je častější u renálních nádorů, zatímco metastázy v lebce se vyvíjejí častěji z karcinomu prsu.

Výzkumná otázka č. 2: Jaké je věkové spektrum pacientů ozařovaných pro metastatický proces kostí?

Výsledky provedeného výzkumu demonstrovaly, že kostní metastázy nejčastěji postihují pacienty ve věkovém rozmezí 71-80 let, což představuje 35 % všech případů. Dále bylo zjištěno, že 32 % pacientů s kostními metastázami spadá do věkové kategorie 61-70 let. Věková skupina 51-60 let zahrnovala 34 pacientů, tzn. 15 % sledovaných pacientů. Nejnižší výskyt kostních metastáz byl pozorován u pacientů ve věkovém rozmezí 30-40 let, kde se jednalo pouze o tři případy. Oproti tomu dalších 20 indikací k paliativnímu ozáření bylo zaznamenáno u pacientů ve věku 81-90 let. Tato data potvrzují, že výskyt

kostních metastáz je obvyklý u pacientů seniorského věku, s vrcholem výskytu v populaci ve věkovém rozmezí 71-80 let.

Výzkumná otázka č. 3: Jaké frakcionační režimy jsou v léčbě metastatického postižení kostí nejčastěji uplatňovány na ONO Nem. Č.B.?

Podle Šlampa (Šlampa, 2007, str. 380) jsou v léčbě metastáz kostí nejčastěji využívány frakcionační režimy s celkovou dávkou 30 Gy aplikovanou v 10 frakcích, dále 20 Gy v 5 frakcích a jednorázové ozáření 8 Gy na frakci. Dle provedeného výzkumu se v paliativní medicíně kostí tyto frakcionační režimy opravdu využívají nejvíce. V nemocnici v Českých Budějovicích se nejčastěji uplatňuje režim celkových 20 Gy podaných v 5 frakcích (87 pacientů, 39 %). Druhým nejčastějším frakcionačním režimem bylo 30 Gy aplikovaných v 10 frakcích, týkal se 25,4 % pacientů. Obvyklá jednorázová dávka záření pro zajištění analgetického účinku je 8 Gy. Všechny tři zmíněné používané frakcionace se plně shodují s údaji uváděnými v literatuře. Všechny uvedené režimy také reprezentují formu hypofrakcionace, kdy je nižší celková podaná dávka, nižší celkový počet frakcí a vyšší aplikovaná dávka na frakci.

V teoretické části je zmíněna možnost polotělového ozáření, které se v současnosti využívá spíše výjimečně. U pacientů podrobených zkoumání v rámci praktické části práce nebyla tato varianta vůbec pozorována. Ozařovací technika umožňuje současné paliativní ozáření případných maligních lézí buď v horní, nebo dolní polovině těla současně. Přednost se v dnešní době dává ozáření každé metastatické oblasti zvláště kvůli nižšímu celkovému objemu ozářené tkáně a tím i větší šetrnosti ozařování pro zdravou tkáň.

Při přípravě zpracování teoretické části práce jsem narazila na bakalářskou práci s názvem Paliativní ozáření, její autorkou je Jolana Mikulcová. Porovнала jsem své zjištěné výsledky s autorkou, která prováděla sběr obdobných dat v pardubické nemocnici. Nejčastěji používaným frakcionačním schématem v pardubické nemocnici bylo aplikování 20 Gy v 5 frakcích, což plně odpovídá i mému zjištění v českobudějovické

nemocnici. V rámci aplikace jednorázových dávek záření jsem zaznamenala odlišný přístup, nemocnice v Českých Budějovicích používá dávku 8 Gy na 1 frakci, zatímco v pardubické nemocnici se používá dávka 10 Gy na 1 frakci. Protože se jednalo vždy o paliativní ozařování, osobně bych se i na základě přečtené literatury klonila spíše k využití nižší výše dávky z důvodu minimalizace vedlejších účinků.

Výzkumná otázka č. 4: Jaké % paliativně ozařovaných pacientů zároveň absolvovalo jinou variantu léčby kostních metastáz?

Čtvrtá výzkumná otázka se zabývala % pacientů, kteří podstoupili i jinou léčbu než ozáření. Ve výsledku se jednalo o více než polovinu pacientů a to 55,4 % (124 pacientů). Nejčastější léčba, která byla s radioterapií současně indikovaná, byla chemoterapie (17,4 %), dále imunoterapie (7,1 %) a hormonální léčba (5,8 %), samozřejmě indikovaná v závislosti na primárním nádoru. Poslední roky se do popředí dostává léčba denosumabem. V mém šetření byla tato léčba indikována u 19 pacientů. U 13 % pacientů byla indikována kombinace dvou terapeutických možností léčby, např. kombinace chemoterapie a hormonální léčby (2,3 %), kombinace hormonální léčby s bisfosfonáty (3,6 %) nebo kombinace chemoterapie s bisfosfonáty (3,1 %).

Nelze samozřejmě opomenout medikamentózní analgetickou léčbu, která byla indikována u 96 % pacientů. Je nutné zdůraznit, že analgetická léčba včetně ozařování hraje klíčovou roli v paliativní medicíně a je nezbytná pro poskytování kvalitní péče pacientům s pokročilými onemocněními v jejich posledních týdnech a dnech života.

Poslední roky je v zahraničí kladen větší důraz na léčbu bisfosfonáty, hlavně kyselinou zoledronovou, při jejímž použití bylo prokázáno množství kladných účinků. V klinické studii od Hatice Kipnere bylo zjištěno, že kyselina zoledronová se podílí na indukci apoptózy nádorových buněk, modulaci imunitního systému a snížení proliferace nádorových buněk. Bylo tedy prokázáno, že hraje důležitou roli ve zlepšení kvality života

v kombinaci s chemoterapií či hormonální léčbou. V České republice má tento léčebný postup zatím méně četné využití, což dokládají i předložené výsledky.

Výzkumná otázka č. 5: Jaké primární nádory nejčastěji metastazují do skeletu?

Pátá výzkumná otázka byla zaměřena na primární nádory, ze kterých metastatické postižení kosti pocházelo. Ze zpracování teoretické části vyplynulo, že mezi primární nádory nejčastěji metastazující do skeletu patří bronchogenní karcinom, karcinom prostaty, karcinom prsu a myelom. Na základě sesbíraných dat a výsledků toto tvrzení mohu potvrdit s výjimkou myelomu, který měl ve vzorku zastoupení pouze 1,8 %. Naopak bych ráda připomněla renální karcinom, který měl ve vzorku významné zastoupení a objevil se u 30 pacientů, tzn. u 13 % z celkového počtu pacientů.

Výzkumná otázka č. 6: Jaké ozařovací techniky byly nejčastěji používány při ozařování kostních metastáz na ONO Nemocnice České Budějovice?

Na daném oddělení se pro paliativní ozáření kostních metastáz nejčastěji využívalo ozáření z 1 pole, kdy je postižená oblast kosti ozářena z jednoho úhlu (AP nebo PA, tzn. předozadní nebo zadopřední pole) podle umístění léze. Tato technika byla využita u 64 pacientů (28,6 %) a týkala se nejčastěji metastatického postižení bederní páteře. Z technik využívajících dvě ozařovaná pole byla nejčastěji využita 2 kontralaterální pole (46 případů, 20,5 %) a 2 konvergentní pole (23 případů, 10,3 %). Z technik využívajících 3 polí se nejčastěji aplikuje T technika (40 pacientů, 17,9 %). Byla využita pro ozařování bederní páteře, křížové kosti a pánve. U pacientů, kteří měli více oblastí metastatického postižení, bylo využito většího počtu technik na základě umístění metastáz.

Zjištěné výsledky potvrdily informace dostupné z literatury včetně faktu, že na výběr zvolené ozařovací techniky kromě vhodnosti jejího využití pro danou lokalitu má vliv i aktuální stav pacienta a jeho schopnost setrvání v ozařovací poloze po dobu aplikace záření. U pacientů, kteří v době přípravy ozařovacího plánu i přes farmakologickou léčbu

a snahu o úlevnou pozici při ozáření nejsou schopni řádově deset minut vydržet v relativně nehybném stavu, by tak měly být standardně voleny jednoduché a časově nenáročné techniky. Tomu odpovídaly i informace o ozařovacích technikách zjištěné při sběru dat o daném vzorku 224 pacientů.

Pouze u 2 % pacientů byla využita modernější technika ozáření s modulovanou intenzitou svazku, IMRT, která je na přípravu i realizaci časově náročnější, doprovází ji nutnost každodenního verifikačního snímkování a není neobvyklé, že je rozdělena do 7-9 polí nebo několika kyvů. Proto její využití v rámci oddělení mělo spíše sporadický charakter.

V současnosti probíhají další klinické studie, které porovnávají výsledky ozáření metastáz kostí variantou SBRT (stereotactic body radiotherapy) s konvenčním přístupem 3D konformní radioterapie. V žádné z proběhlých studií zatím nebylo jasně prokázáno, že by metoda SBRT měla lepší výsledky. Stále tak zůstává v této problematice řada otázek, např. jaká je optimální dávka, pro jaké pacienty je tato léčba nejvhodnější, jakou frakcionaci využít, nebo za jak dlouho musí pacient podstoupit SBRT od momentu zjištění metastatického procesu, aby z léčby stereotaxí skutečně více profitoval.

6 Závěr

Cílem mé bakalářské práce bylo porovnat vybraná data pacientů ozařovaných pro metastatický proces skeletu na onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s. a najít odpovědi na stanovené výzkumné otázky.

V rámci zpracování teoretické části jsem se nejdříve seznámila s dostupnou literaturou českých i zahraničních autorů. V praktické části jsem pomocí grafů a tabulek zpracovala výsledky mého šetření potřebné pro nalezení odpovědí ke stanoveným výzkumným otázkám. V této fázi jsem se opírala o data, která jsem osobně získala z databáze onkologického oddělení nemocnice České Budějovice.

Jak už bylo řečeno, radioterapie má nezastupitelnou roli v kurativní i paliativní léčbě onkologických onemocnění. Radioterapie kostních metastáz je důležitou součástí léčby pacientů s pokročilými nádorovými onemocněními. Během zpracování této bakalářské práce jsme se zaměřili na zhodnocení účinnosti a vedlejších účinků radioterapie kostních metastáz, přičemž jsem se opírala o dostupnou literaturu a klinické studie. Na základě analýzy jsem zjistila, že radioterapie je účinnou metodou pro zmírnění bolesti a stabilizaci kostních lézí u pacientů s kostními metastázami. Vedlejší účinky této léčby, jako jsou únava, kožní reakce nebo neuropatie, jsou obvykle dobře tolerovány a mohou být úspěšně řízeny.

Důležité je také zdůraznit individuální přístup k léčbě, který zohledňuje specifika každého pacienta, včetně místa a rozsahu metastáz, celkového stavu pacienta a jeho předchozí léčby. Vzhledem k rostoucímu významu paliativní péče a lepšímu pochopení biologie kostních metastáz je důležité nadále zkoumat a rozvíjet strategie léčby, které maximalizují kvalitu života pacientů v této obtížné fázi jejich onemocnění.

Tato práce přináší přehled současného stavu výzkumu a klinické praxe v oblasti radioterapie kostních metastáz a poskytuje základ pro další diskusi a výzkumné aktivity v této důležité oblasti onkologie. Domnívám se, že zvolená metoda šetření mé práce vedla k zodpovězení stanovených výzkumných otázek a byly nalezeny požadované odpovědi, cíle práce tak byly naplněny.

7 Seznam literatury

1. ADAM, Z., 2005. *Kostní nádorová choroba*. Praha: Grada. ISBN 80-247-1357-8.
2. ADAM, Z., KOPTÍKOVÁ, J., VORLÍČEK, J., 2003. *Obecná onkologie a podpůrná léčba*. Praha: Grada. ISBN 80-247-0677-6.
3. ADAM, Z., KREJČÍ, M., VORLÍČEK, J., c2011. *Obecná onkologie*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-715-8.
4. ADAM, Z., VANÍČEK, J., VORLÍČEK, J., 2004. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. 2., aktualiz. a dopl. vyd.* Praha: Grada. ISBN 80-247-0896-5.
5. ADAM, Z., VORLÍČEK, J., POSPÍŠILOVÁ, Y., ed., 2004. *Paliativní medicína. 2., přeprac. a dopl. vyd.* Praha: Grada. ISBN 80-247-0279-7.
6. BRIERLEY, J. et al., ed., 2018. *TNM: klasifikace zhoubných novotvarů. Česká verze 2018*. Přeložil Kristýna MATUŠKOVÁ, přeložil Miroslav ZVOLSKÝ. Praha: [Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky]. ISBN 978-80-7472-173-1.
7. ČIHÁK, R., 2016. *Anatomie*. Třetí, upravené a doplněné vydání. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-3817-8.
8. DANEŠ, J., 2021. *Screening a diagnostika karcinomu prsu: pro každodenní praxi*. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-271-1239-5.
9. DE FELICE, F., PICCIOLI, A., MUSIO, D., TOMBOLINI, V., 2017. *The role of radiation therapy in bone metastases management* [online]. [cit. 2024-5-1]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5421962/>
10. DOLEŽAL, T. et al., 2007. Metodické pokyny pro farmakoterapii akutní a chronické nenádorové bolesti. *Practicus: odborný časopis lékařův 1. kontaktu*. Bratislava: Practicus, 1(2), 16-24.
11. FELTL, D., CVEK, J., 2008. *Klinická radiobiologie*. Havlíčkův Brod: Tobiáš. ISBN 978-80-7311-103-8.
12. FERDA, J., MÍRKA, H., BAXA, J., MALÁN, A., [2015]. *Základy zobrazovacích metod*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7492-164-3.
13. FILIPPIADIS, D., MAZIOTI, A., KELEKIS, A., 2018. *Percutaneous, Imaging-Guided Biopsy of Bone Metastases*. [online]. Oncbi.nlm.nih.gv. [cit. 2024-4-22]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6023375/>

14. GROSINGER, A., ALCORN, S., 2024. *An Update on the Management of Bone Metastases*. [online]. LINK. [cit. 2024-5-1]. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11912-024-01515-8>
15. HAVRÁNKOVÁ, R., ed., 2020. *Klinická radiobiologie*. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-247-4098-0.
16. HRDÝ, P., NOVOSAD, P., 2011. *Denosumab*. [online]. Farmaciepropraxi.cz. [cit. 2024-4-19]. Dostupné z: <https://farmaciepropraxi.cz/pdfs/lek/2011/04/02.pdf>
17. JAYARANGAIAH, A., KEMP, A., KARIYANNA, P., 2023. *Bone metastases*. [online]. NCBI. [cit. 2024-5-1]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507911/>
18. KLENER, P., KLENER, P., 2010. *Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-2808-7.
19. KLENER, P., KLENER, P., 2013. *Principy systémové protinádorové léčby*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-4171-0.
20. KOLEKTIV AUTORŮ, 2006. *Vše o léčbě bolesti: příručka pro sestry*. Praha: Grada. Sestra (Grada). ISBN 80-247-1720-4.
21. KORANDA, P., 2014. *Nukleární medicína*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci. ISBN 978-80-244-4031-6.
22. LORANGE, J.-P., ROSENZWEIG, D., WEBER, M., 2023. *Management kostních metastáz kyselinou zoledronovou: Systematický přehled a metaanalýza Bayesovské sítě*. [online]. Přímá věda. [cit. 2024-5-1]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212137423000039#b0085>
23. MIRRAKHIMOV, AE, 2005. *Hyperkalcémie malignity: Aktualizace o patogenezi a managementu*. [online]. North American Journal of Medical Sciences. [cit. 2024-4-22]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4683803/pdf/NAJMS-7-483.pdf>
24. NAŇKA, O., ELIŠKOVÁ, M., [2019]. *Přehled anatomie*. Čtvrté vydání. Praha: Galén. ISBN 978-80-7492-450-7.
25. NZIP, 2024. [online]. NZIP. [cit. 2024-4-28]. Dostupné z: <https://www.nzip.cz>
26. ONDROUŠKOVÁ, E., SOMMEROVÁ, L., HRSTKA, R., 2016. *Vícetupňový proces vzdálených metastáz*. [online]. Linkos.cz. [cit. 2024-4-18]. Dostupné z:

<https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/418/5066.pdf>

27. PATEL, A., 2020. *Benign vs malignant tumors*. [online]. Jamanetwork.com. [cit. 2024-4-22]. Dostupné z:
<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2768634>
28. SEIDL, Z., 2012. *Radiologie pro studium i praxi*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-4108-6.
29. SLÁMA, O., KABELKA, L., [2022]. *Paliativní medicína pro praxi*. Třetí, přepracované a rozšířené vydání. Praha: Galén. ISBN 978-80-7492-627-3.
30. ŠABATA, L., 2019. *Nukleární medicína – technické základy: přístrojová a výpočetní technika v nukleární medicíně, základy radiofarmak a specifika radiační ochrany v nukleární medicíně*. České Budějovice: Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta. ISBN 978-80-7394-734-7.
31. ŠLAMPA, P., PETERA, J., 2007. *Radiační onkologie*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-469-0.
32. ŠTEFÁNEK, J., 2011. *Metastázy*. [online]. Stefajir.cz. [cit. 2024-4-18]. Dostupné z: <https://www.stefajir.cz/metastazy>
33. TOMÍŠKOVÁ, M., SKŘIČKOVÁ, J., KAPLANOVÁ, J., JAKUBÍKOVÁ, L., 2008. *Bronchogenní karcinom*. [online]. Linkos.cz. [cit. 2024-4-18]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/bronchogenni-karcinom-2/>
34. VÁLEK, V., ŽIŽKA, J., 1996. *Moderní diagnostické metody*. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví. ISBN 80-7013-225-6.
35. VOKURKA, M., HUGO, J., [2023]. *Praktický slovník medicíny*. 12. aktualizované vydání. Praha: Maxdorf. ISBN 978-80-7345-770-9.

8 Seznam použitých obrázků

Obrázek 1- Typy kostních buněk.....	12
Obrázek 2- Mamograf s nádorovou lézí	14
Obrázek 3- Incidence kostních metastáz a medián přežití.....	15
Obrázek 4- Osteolytická kostní metastáza.....	17
Obrázek 5 - Celotělová scintigrafie skeletu v přední a zadní projekci	20
Obrázek 6- PET vyšetření kostních metastáz	21
Obrázek 7-Patersonův graf	31
Obrázek 8-Dávkové a frakcionační schéma pro paliativní ozařování kostních metastáz	31
Obrázek 9-Lineární urychlovač	32
Obrázek 10-Rentgenový ozařovač.....	33
Obrázek 11- Graf znázorňující oblasti záření	42
Obrázek 12- Graf znázorňující věkové kategorie pacientů	44
Obrázek 13- Graf znázorňující použité frakcionační režimy pro ozařování kostních metastáz	46
Obrázek 14- Graf znázorňující procento pacientů s jinou variantou léčby	47
Obrázek 15- Graf znázorňující používané ozařovací techniky.....	52

9 Seznam použitých tabulek

Tabulka 1-Oblast paliativního ozáření.....	41
Tabulka 2-Věkové spektrum pacientů	43
Tabulka 3- Frakcionační režimy	45
Tabulka 4- Procento pacientů s další variantou léčby	47
Tabulka 5- Porovnání dalších aplikovaných možností léčby	48
Tabulka 6- Primární nádory léčených pacientů	49
Tabulka 7- Použité techniky ozařování u kostních metastáz	51

10 Seznam zkratek

$^{18}\text{F NaF}$ – fluorcholin

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ – technecium 99m

BRCA 1 – mutace genu

BRCA 2- mutace genu

CT – počítačová tomografie

Gy – Gray

HDP – oxidronát

IMRT – radioterapie s modulovanou intenzitou

MDP – methyldifosfonát

MeV – megaelektronvolt

MR – magnetická rezonance

NSA – nesteroidní antiflogistika

NZIP – Národní zdravotnický informační portál

p53 – transkripční faktor

PET – pozitronová emisní tomografie

PSA – prostatický specifický antigen

RTG – rentgen

RANKL – receptory aktivující NF- κ B ligandy

SIB – simultánní integrovaný boost

SPECT – jednofotonová emisní výpočetní tomografie

TNM – klasifikace tumor, nodus, metastáza

WHO – Světová zdravotnická organizace