

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

DIPLOMOVÁ PRÁCE

2010

Bc. Markéta KALÁBOVÁ

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

**Hodnocení toxicity léčby zářením u chronicky
nemocných s karcinomem prostaty**

Bc. Markéta Kalábová

Diplomová práce

2010

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2009/2010

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE
(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Markéta KALÁBOVÁ**
Studijní program: **N5341 Ošetrovatelství**
Studijní obor: **Ošetrovatelství ve vybraných klinických oborech**
Název tématu: **Hodnocení toxicity léčby zářením u chronicky nemocných s karcinomem prostaty**
Zadávací katedra: **Katedra ošetrovatelství**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Studium soudobých poznatků a novinek v oblasti léčby zářením karcinomu prostaty, studium literatury.
2. Stanovení podmínek, metod, cílů a hypotéz práce.
3. Prokonzultování výběru metod výzkumu a respondentů s vedoucím práce.
4. Stanovení vhodné metodiky a sestavení dotazníků.
5. Výběr vhodných respondentů a rozeslání dotazníků.
6. Analýza a interpretace získaných dat.
7. Kritické zhodnocení a doporučení.

Rozsah grafických prací: **dle doporučení vedoucího**
Rozsah pracovní zprávy: **50 stran**
Forma zpracování diplomové práce: **tištěná/elektronická**

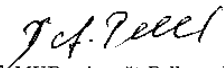
Seznam odborné literatury:

1. KAWACIUK, Ivan. Urologie. 1. vyd. Praha : H&H, 2000. ISBN 80-86022-60-9.
2. DVOŘÁČEK, Jan. Urologie: Obecná a speciální urologie. 1. vyd. Praha : Karolinum, 1999. ISBN 382-138-98.
3. DVOŘÁČEK, Jan; BABJUK, Marko. Onkourologie. 1. vyd. Praha : Galén, 2005. ISBN 80-7262-349-4.
4. ŠLAMPA, Pavel; PETERA, Jiří. Radiační onkologie. 1. vyd. Praha : Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-469-0.
5. NOVOTNÝ, Jan. Klinická a radiační onkologie v praxi. 1. vyd. Praha : Triton, 2005. ISBN 80-7254-736-4.


Vedoucí diplomové práce: **doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.**
Katedra klinických oborů

Datum zadání diplomové práce: **30. listopadu 2009**

Termín odevzdání diplomové práce: **30. dubna 2010**


prof. MUDr. Arnošt Pellant, DrSc.
děkan

L.S.


Mgr. Eva Hlaváčková
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 1. února 2010

Prohlášení

Tuto práci jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 26. 4. 2010

Bc. Markéta Kalábová

Poděkování

Chtěla bych poděkovat doc. MUDr. Jaroslavu Vaňáskovi, CSc. za odbornou pomoc a profesionální přístup. Mé poděkování také patří Mgr. Evě Valentové za ochotu a pomoc při rozdávání dotazníků. Za odborný překlad anotace do angličtiny bych chtěla věnovat toto poděkování PhDr. Ondreji Mikolášikovi a v neposlední řadě všem respondentům za jejich čas, sdílnost a trpělivost při vyplňování.

NÁZEV

Hodnocení toxicity léčby zářením u pacientů s karcinomem prostaty

SOUHRN

Diplomová práce s názvem Hodnocení toxicity léčby zářením u chronicky nemocných s karcinomem prostaty je teoreticko-výzkumná. V teoretické části se seznámíme s diagnostikou a s možnostmi radiologické léčby zhoubného nádoru prostaty. Ale hlavně s účinkem záření na nádor a zdravou tkáň. Cílem výzkumné části bylo zjistit chronické vedlejší účinky a následný zdravotní stav u živých nemocných po ozáření metodou IMRT. Práce zkoumá negativní dopady radiologické léčby na pacienty, kteří byli léčeni v letech 2004-2008.

KLÍČOVÁ SLOVA

toxická, radiologická léčba, prostata,

TITLE

Radiation Therapy Toxicity Evaluation in Prostate Cancer Treated Patients

ANNOTATION

The diploma thesis "Radiation Therapy Toxicity Evaluation in Prostate Cancer Treated Patients" involves theoretical and research parts. The theoretical part deals with the cancerous tumour diagnosis and the radiation therapy options, but primarily with the radiation effects on cancerous and healthy tissues. The research part was aimed at chronic side effects and health condition in the live patients after radiotherapy by IMRT method. The paper examines radiotherapy negative side affects in the patients that were treated in the years of 2004-2008.

KEYWORDS

toxicity, radiotherapy, prostate,

Obsah

Úvod

Cíle práce

I. Teoretická část

1. Anatomie a fyziologie prostaty

2. Epidemiologie

3. Vznik karcinomu prostaty

4. Diagnostika

4.1. TNM klasifikace

5. Radiologická léčba

5.1. Trojrozměrná konformní radioterapie

5.2. Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku

5.3. Vliv radiologické léčby na nádorovou tkáň

5.4. Radiologická léčba karcinomu prostaty

6. Vedlejší účinky radiologické léčby

6.1. Vliv radiologické léčby na zdravou tkáň

6.2. Nežádoucí účinky radioterapie

6.2.1. Akutní toxicita

6.2.2. Chronická toxicita

6.2.2.1. Chronická toxicita gastrointestinální (GI)

6.2.2.2. Chronická toxicita genitourinární (GU)

II. Výzkumná část

7. Cíle výzkumu

8. Výzkumné záměry

9. Metodika výzkumu

10. Prezentace výzkumu

11. Diskuse

Závěr

Seznam zkratk

Soupis bibliografických citací

Přílohy

Úvod

Karcinom prostaty je v současné době považován za jeden z hlavních medicínských problémů v mužské populaci. V ČR zaujímá druhé nebo třetí místo, podle druhu literatury, v pomyslném žebříčku nejčastěji zastoupených onkologických onemocnění.

S rozvojem diagnostiky se rozvíjí i léčba. S léčbou se pojí i komplikace, na které je potřeba myslet a minimalizovat je. Úkolem práce bylo zjistit a poukázat na chronické nežádoucí účinky radiologické léčby.

Mimořádná pozornost je věnována dostatečné informovanosti, aby muž mohl vyhledat lékařské vyšetření dříve, než se onemocnění rozvine a léčba se stane problematičtější. Velký důraz se klade i na diagnostiku, kde objevování nových diagnostických metod postupuje mílovými kroky. A u léčby je již mnoho možností invazivních a neinvazivních postupu. Radioterapie je jedna ze základních metod lokální léčby nádorů. Více než 50 % nemocných s maligním nádorem v některé z fází své choroby absolvuje léčbu ionizujícím zářením, kurativně nebo paliativně.

Pro nemocné a také pro lékaře je ovšem velmi důležité eliminovat vedlejší účinky léčby. Proto je důležité zjistit, jaké to jsou účinky a pak se snažit jim předcházet nebo je minimalizovat.

Výzkum vedený v Krajské nemocnici Pardubice byl proveden u ozařovaných pacientů metodou IMRT v letech 2004-2008 a zjišťuje přetrvávající vedlejší účinky radiologické léčby.

Cíl práce

Hlavním úkolem práce bylo zhodnocení toxicity záření u nemocných s karcinomem prostaty, kteří svou léčbu prodělali v letech 2004-2008 a to radioonkologickou metodou IMRT. Formou dotazníků jsem zjišťovala negativní dopady spojené s radiologickou léčbou.

Cílem teoretické části práce je přiblížit čtenáři problematiku spojenou se zhoubným onemocněním prostaty. Poukázat na epidemiologii a to hlavně na vzestupný trend výskytu tohoto onemocnění, na diagnostiku, ale hlavně na radiologickou léčbou a její možnosti, a následně na vedlejší účinky této léčby a to na toxicitu akutní tak chronickou.

I. TEORETICKÁ ČÁST PRÁCE

1. Anatomie a fyziologie prostaty

Jedná se o svalově-žláznatý orgán, který obemyká předstojnicovou část močové trubice (*pars prostatica urethrae*). Své konečné velikosti dosahuje po 20. roce a její průměrná velikost je 4 cm x 3,5 cm x 1,7–2,5 cm, váha 29–40 gramů. Ve stáří involuje. Je uložena asi 1 cm za stydkou sponou.

Prostatu dělíme na základnu (*basis*), hrot (*apex*), přední, zadní a dolněboční plochu (*facies anterior, posterior et inferolaterales*). *Facies posterior* je obrácena ke konečníku, od něhož je oddělena pouze pomocí *fascia rectoprostatica (Dennonvilliersi)* („*fascia prostatoperitonealis*“), a proto je *per rectum* dobře hmatná. Její parenchym můžeme rozdělit na lobus dexter, sinister et medius. Při benigní hyperplazii prostaty ve vyšším věku dochází ke zbytnění hlavně v oblasti lobus medius, který vytváří v močovém měchýři měchýřový čípek (*uvula vesicae*), který se tak stává překážkou v jeho vyprazdňování. Prostatou prochází *pars prostatica urethrae*, na jejíž dorzální straně je podélná vyvýšenina *colliculus seminalis*, na kterou ústí *ductus ejaculatorii* a slepý pozůstatek po *ductus paramesonephricus (Mülleri)* – předstojnicový toulec (*utricleus prostaticus*). Tento úzký vztah umožňuje méně invazivní chirurgickou resekci prostaty – transuretrální resekci prostaty (TURP). Prostata je na povrchu kryta tuhým pouzdrém (*capsula prostatica*), na které naléhá rozsáhlý *plexus venosus prostaticus*, ten je kryt dalším obalem „*capsula periprostatica*“ plynule přecházejícím na okolní orgány. Mezi oběma pouzdry může být prostata tupě vyloupnuta. V případě porušení periprostatických venozních plexů se pro poměrně mohutné krvácení může stát operační terén značně nepřehledný. Prostata je fixována spojením s močovou trubicí, se stydkou sponou je spojena pomocí *ligamentum et mutulus puboprostaticus*, dorzálně je zapojena do *fascia rectoprostatica*.

Tepenné zásobení představují větve z *arteria rectalis media* a *arteria vesicalis inferior* dorzálně a po stranách, ventrálně jsou to větve z *arteria pudenda interna*. Žíly z *plexus venosus prostaticus* odvádějí krev do *vena iliaca interna*. Míza odtéká do *nodii lymphoidei, iliaci interni, iliaci externi et promontorii*. Inervaci představuje autonomní *plexus prostaticus* z *plexus hypogastricus inferior*. Po inferolaterálních stranách sbíhá směrem k

trubicí periprostatický nervový svazek, který ovlivňuje erekci, a který je podle recentní literatury nezbytné při radikální prostatektomii zachovat.

(Báča, 2008, Kawaciuk, 2000, Dvořáček, 1999)

2. Epidemiologie

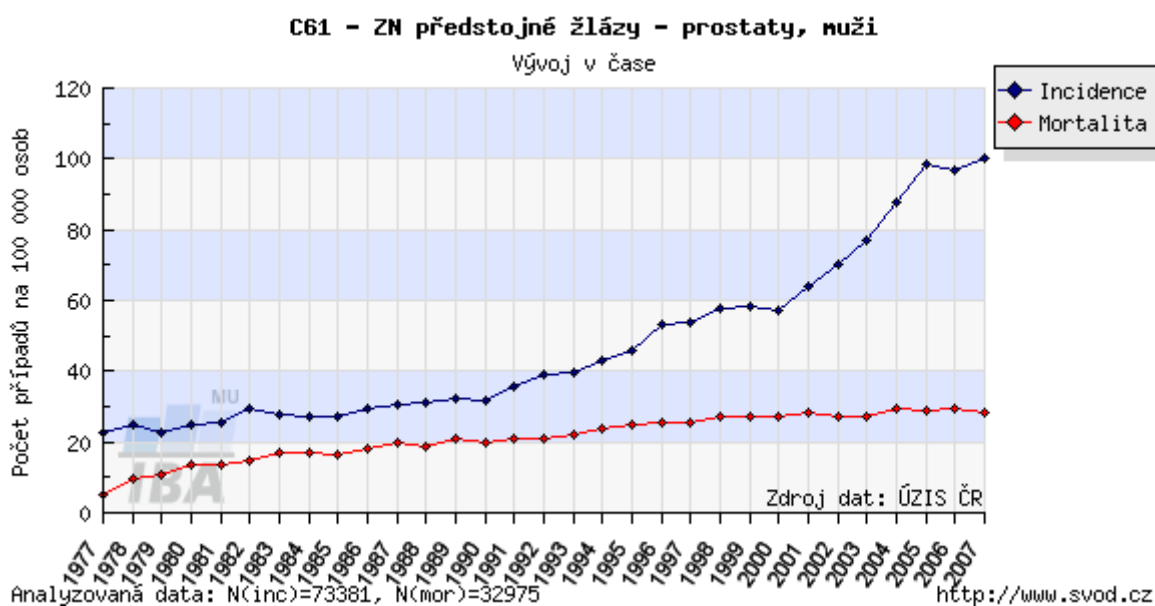
V posledních letech došlo k významnému nárůstu incidence karcinomu prostaty. V Evropě tvoří 11 % všech karcinomů u mužů, v EU umírá na karcinom prostaty 9 % ze všech pacientů, kteří na karcinom umírají. Je však třeba zmínit, že existují poměrně velké regionální odlišnosti. Karcinom prostaty je nejčastěji pozorován všeobecně v socioekonomicky vyspělých zemích. Také je pozorován u Afroameričanů a ve Skandinávii. Na druhé straně je nejnižší výskyt této malignity diagnostikován u Asiatů.

Rakovina prostaty je v ČR vedena jako druhá či třetí (dle literatury) nejčastější malignita, hned za kožními nádory či nádory tlustého střeva a nádory plic. V České republice byl karcinom prostaty v roce 2003 u 12 % z celkového počtu hlášených novotvarů. Z celkové mortality na zhoubné novotvary zaujímal karcinom prostaty 9 %. Incidence mužské populace na toto onemocnění stoupá. Podle dat uvedených v Národním onkologickém registru z roku 2003 se incidence karcinomu prostaty od roku 1970 do roku 2003 zvýšila ze 17,7/100000 obyvatel na 75/100000 obyvatel. Současně s incidencí má vzestupný trend i mortalita na tento novotvar. Od roku 1970 vystoupala tato mortalita ze 14/100000 na 29,3/100000 zemřelých obyvatel v roce 2003. Dle údajů ÚZIS se incidence za posledních 10 let téměř zdvojnásobila, přičemž mortalita zůstala téměř identická (V roce 1997 byla incidence 54,03/100000 mužů a mortalita 25,62/100000 mužů.) - viz obrázek 1. Index mortalita/incidence poklesl díky tomu za posledních 10 let z 0,474 na 0,283.

Na takovém nárůstu se jistě podílí i vývoj nových diagnostických vyšetření např. rozvoj zobrazovacích metod a přesnější laboratorní přístroje, např. zavedení testů na detekci prostatického specifického antigenu (PSA) do běžné praxe. To značně napomohlo v odhalení skrytého onemocnění.

(Báča, 2008, Šlampa, Petera, 2007, Odrážka, 2002, www.uzis.cz)

Obr. 1 – vývoj incidence a mortality u karcinomu prostaty



3. Vznik karcinomu prostaty

Žlázová tkáň prostaty se skládá z buněk, kdy některé buňky se organizovaně množí a některé zanikají. Vznikne-li při množení buněk nenormální buňka, dojde k jejímu organizovanému zániku. Vymkne-li se však tento proces kontrole, dojde k nekontrolovanému množení těchto nenormálních buněk. Tento neorganizovaný a nekontrolovaný proces množení je typický pro tvoření novotvarů, to znamená i karcinom prostaty. Přímý mechanismus vzniku karcinomu prostaty není ještě přímo do hloubky znám, i když je známo, že adrogeny hrají roli v karcinogenezi prostatické tkáně.

Jelikož je adenokarcinom hormonálně dependentní nádor, tak základním hormonálním stimulem replikace prostatické buňky je testosteron, který je konvertován 5- α -reduktázou na dihydrotestosteron (DHT). Sekreční epiteliální a stromální buňky obsahují intracelulární androgenní receptory. Dihydrotestosteron vytváří s DHT-vazebnou doménou komplex, který se díky změně struktury může reverzibilně vázat na DNA sekvence – promotory či androgen-regulovatelné geny, což ve výsledku vede k dělení buněk, inhibici apoptózy či buněčné diferenciaci. V sekrečních epiteliálních buňkách způsobuje stimulace

testosteronem produkci prostatické tekutiny. Charakteristickým znakem luminálních buněk prostaty je produkce prostatického specifického antigenu (PSA).

Hlavní rizikové faktory jsou věk, příslušnost k černé rase a pozitivní rodinná anamnéza. Přímý rodinný příbuzný s karcinomem prostaty je 2x vyšší riziko vzniku a dva příbuzná 9x vyšší riziko. K relativním rizikovým faktorům můžeme připojit i špatné stravovací návyky moderní doby jako je vyšší obsah tuků ve stravě a nízkým obsahem zeleniny.

Adenokarcinom vznikající z acinárních buněk tvoří 95% zhoubných nádorů prostaty, které vychází z luminálních buněk prostatických acinů (acinózní, kribriformní, solidní). Okolo 70% adenokarcinomů vychází z periferní zóny žlázy, 20% z přechodné zóny a 10% ze zóny centrální. Adenokarcinomový histologický grading se stanovuje na konvenční stupnici G1-4. V nynější době se však dává přednost Gleasonově skórovacímu systému (GS). To využívá klasifikace nádorů dle diferenciaci do 5 kategorií. GS je tvořeno součtem dvou nejvíce zastoupených stupňů diferenciaci. (Může tedy být 2 až 10).

Zbývajících 5% adenokarcinomů se vyskytují z periuretrálních ductů, ductální adenokarcinomy, sarkomatosní karcinomy, karcinom z přechodného epitelu, neuroendokrinní nádory, sarkomy a primární lymfom prostaty.

(Jarolím, 2000, Šlampa, Petera, 2007)

4. Diagnostika

Největším problémem je častý asymptomatický průběh růstu karcinomu, který je způsoben často pomalým růstem. Proto je dlouhodobě bez klinických známek. Klinické projevy jsou vždy podle toho, kam karcinom progreduje. Jestliže roste centrálním směrem, projevem je obstrukce močení. Při postižení trigona si pacienti stěžují na symptomy iritovaného močového měchýře. O mikroskopické či makroskopické hematurii, o erektilních dysfunkcích a hemospermatu hovoříme spíše jako o pozdním příznaku karcinomu. Také se mohou objevit subileózní až ileózní stavy (objemné lokální šíření do rekta). U karcinomu prostaty není výjimkou, že se diagnostikuje ve chvíli metastáz ve skeletu, což se projevuje algických syndromem, hyperkalcemií, anemií, patologickými

zlomeninami. Ke karcinomu prostaty patří i nespecifické příznaky – únava, nechutenství, úbytek hmotnosti, febrilní stavy, kachexie.

Z fyzikálních vyšetření je důležité vyšetření per rektum a z laboratorních je vyšetření hladiny PSA (prostatického specifického antigenu), i když nejsou prokazatelné, ale mohou vyvolat podezření na přítomnost karcinomu prostaty.

Nejprokazatelnější je histologické vyšetření s biopsií. Staging onemocnění je určen dalšími vyšetřeními (UZ jater, CT panve, RTG plic, scintigrafie skeletu).

(Šlampa, Petera, 2007)

4.1. TNM klasifikace

Pro všechny druhy novotvarů je důležitá jednotná klasifikace, aby bylo možné porovnávat a hodnotit průběh onemocnění, výsledky léčby a také prognózu. Nejrozšířenější je klasifikace pro popis klinického stádia nádoru TNM klasifikace.

T - primární nádor

TX - primární nádor nelze hodnotit

- | | |
|-----|----------------------------------------------------------------------------|
| T0 | nejsou známky primárního nádoru |
| T1 | klinicky neprůkazný nádor, nehmatný, nezobrazitelný |
| T1a | náhodný histologický nález v 5% nebo méně resekované tkáně |
| T1b | náhodný histologický nález ve více než 5% resekované tkáně |
| T1c | tumor zachycený v jehlové biopsii |
| T2 | tumor omezený na prostatu |
| T2a | tumor postihuje polovinu laloku a méně |
| T2b | tumor postihuje více než polovinu laloku, ale ne oba laloky |
| T2c | tumor postihuje oba laloky |
| T3 | tumor se šíří přes pouzdro prostaty |
| T3a | extrakapsulární šíření (jednostranné nebo oboustranné) |
| T3b | tumor se šíří do semenných váčků |
| T4 | tumor je fixovaný nebo se šíří do okolních tkání jiných než semenné váčky: |

hrdlo měchýře, zevní svěrač, rektum, mm. levatores, stěna pánevní
invaze do apexu prostaty nebo do pouzdra prostaty (ale ne přes) se klasifikuje T2.

N – regionální uzliny

- NX regionální mízní uzliny nebyly hodnoceny
- N0 žádné metastázy v regionálních mízních uzlinách
- N1 metastázy v regionálních mízních uzlinách

Regionální mízní uzliny jsou uzliny v pánvi pod úrovní bifurkace společných ilických tepen: pánevní, hypogastrické, obturatorní, ilické a sakrální.

M – vzdálené metastázy

- MX vzdálené metastázy nelze hodnotit
- M0 nepřítomnost vzdálených metastáz
- M1 vzdálené metastázy

Rozdělení do stádií

Stadium I T1 a N0 M0,

Stadium II T1b – T2 N0 M0

Stadium III T3 N0 M0

Stadium IV T4 a/nebo N1 a/nebo M1

(Šlampa, Petera, 2002, s. 288)

5. Radiologická léčba karcinomu prostaty

V současné době existují tři standardní metody využívané v aktivní léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty – radikální prostatektomie, zevní radioterapie a intersticiální brachyterapie. Vzájemné porovnávání účinnosti vyjmenovaných metod je obtížné, neboť randomizované srovnání neexistuje. Komparativní studie vycházející z retrospektivních údajů jsou zatíženy nepřesnostmi (rozdílná úroveň prezentovaných dat, vliv selekce, rozdílná dávka).

Výsledkem ideální léčby zářením je kompletní eradikace nádoru při minimálním strukturálním nebo funkčním poškození zdravým tkání. Při volbě celkové dávky, doby záření a frakcionačního režimu je proto rozhodující stanovený léčebný cíl.

Při kurativní radioterapii je našim hlavním cílem úplná eradikace nádoru. Ale musíme předpokládat, že radikální přístup je možný pouze u nemocných v dobrém celkovém stavu. (Klener, Vorlíček, 1998)

V dnešní době se používají hlavně dvě moderní metody 3D-CRT a IMRT.

5.1. Trojrozměrná konformní radioterapie

Za průkopníky konformní radioterapie jsou považováni Umegaki a Takahashi, kteří na počátku 60. let 20. století jako první vyvinuli rotační konformní techniku. Sterling jako první provedl prostorovou kalkulaci dávky a 3D zobrazení anatomických struktur pomocí počítačem generované filmové smyčky. Konformní radioterapie v užším slova smyslu je spojena se zavedením počítačové tomografie (CT) do klinické praxe v 70. letech.

3D-CRT je označena pro trojrozměrnou konformní radioterapii, která spočívá na komplexním přístupu obsahující plánovací CT, zakreslení cílového objemu a kritických orgánů pro vhodné uspořádání tvarovaných polí vícelistovým kolimátorem (MLC), následuje simulace ozařovací technikou, kterou doplňuje verifikace přímo v ozařovací místnosti. Do širší klinické praxe se tato technika dostává v 80. letech, ale k jejímu plnému využití dochází v letech 90. 20. století.

(Dvořák, 2007, Šlampa, Petera, 2007)

„MLC je zařízení tvořené mnoha páry lamel z těžkého kovu, jejichž pozice je individuálně ovládaná počítačově řízeným motorkem. MLC tak umožňuje definici obecně libovolného tvaru radiačního pole s omezením, které je dáno počtem párů lamel a jejich šířkou. Moderní, tzv. konformní radioterapie je charakterizována kombinací většího počtu radiačních polí, které jsou tvarově optimalizovány pomocí MLC.“

(Dvořák, 2007, s. 11)

5.2. Radioterapie s modulovanou intenzitou

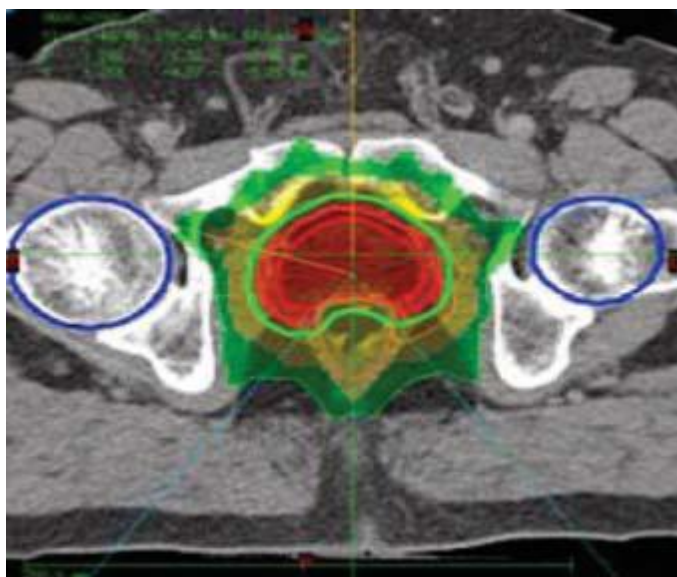
Je to nová metoda, která zvyšuje konformitu ozařování a tím umožňuje zmenšit plánovaný cílový objem tak, že lem zdravých okolních tkání je redukován z 10mm na 5mm a méně. Metoda IMRT je radioterapie s modulovanou intenzitou svazku záření (intensity modulated radiation therapy IMRT), která se dostává do klinické praxe v 90. letech 20. století. Mluvíme o pokročilé metodě konformní radioterapie, kdy dochází nejen k modulaci tvaru svazku záření, ale můžeme modulovat intenzitu. Z hlediska technického provedení IMRT je možno k modulaci záření použít kompenzační filtry či vícelistové kolimátory (MLC). Užití kompenzačních filtrů představuje nejstarší a nejjednodušší metodu IMRT, která je klinicky využívána již po řadu desetiletí. Modulace dávky je způsobena vložením kompenzačního filtru přímo do svazku záření. Ozáření z více polí s využitím kompenzačních filtrů tak lze docílit vhodné rozložení dávky.

A nebo lze intenzitu svazku modulovat jinak a to nejčastěji a nejvíce používanými dvěma metodami. „Technik mnoha statických polí (multiple-field MSF), označovaná také jako step-and-shoot technika, spočívá v tom, že superpozicí několika (5-20) dílčích polí (segmentů) rozdílně tvarovaných pomocí MLC se dosáhne požadované modulace svazku. Během posunu lamel MLC mezi jednotlivými segmenty je ozáření přerušeno. Dynamická technika IMRT pracuje s dynamickým MLC (DMLC), jehož lamely se v průběhu ozáření pohybují napříč svazkem. Řídící software určuje sekvenci a rychlost pohybu lamel. Ozáření pole probíhá bez přerušování.“ Můžeme také říct, že tam, kde je cílový objem hrubší, je intenzita větší a kde je tenčí, tam je intenzita menší.

(Šlampa, Petera, 2007, Odrážka, 2002, s. 34, Dubinský, 2008)

Metoda IMRT nám umožňuje dosáhnout lepší prostorové dodávání dávky než 3D-CRT a to hlavně u cílových objemů konkávního tvaru, viz obrázek 1.

Obrázek 2. Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku při léčbě prostaty

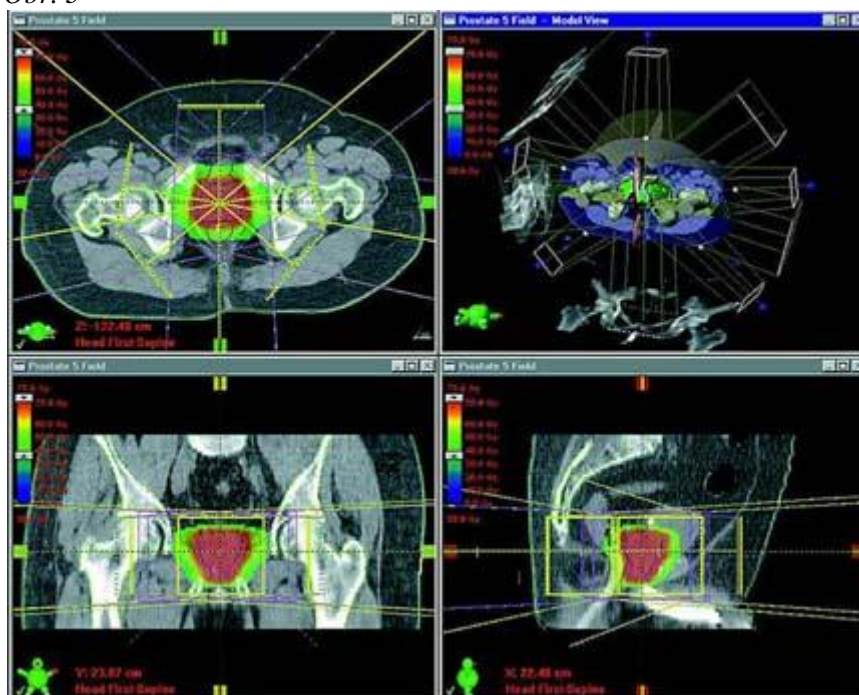


Díky výraznějšímu šetření zdravých tkání skýtá IMRT potenciál pro další eskalaci dávky záření. Schopnost vytvářet konkávní obrysy ozářených objemů je možno využít u celé řady diagnóz. Jedna z klinicky nejvýznamnějších a nejčastějších radiačních indikací je právě karcinom prostaty, viz. obrázek č. 3.

Technika IMRT umožňuje nejen díky konformnějšímu způsobu ozáření redukovat radiační zatížení okolních rizikových orgánů, ale přináší možnost ozáření různých cílových objemů různou dávkou při jediné frakci. Tato technika se nazývá Simultánní integrovaný boost (SIB). Při této technice jsou radiační onkologové schopni ozářit objemy s rozdílným rizikem recidivy či perzistence tumor-letální dávkou bez nutnosti eskalace dávky pomocí postupně se zmenšujících cílových objemů.

(Odrážka, Petera, 2005)

Obr. 3



5.3. Vliv radiologické léčby na nádorovou tkáň

Velmi důležité při radiologické léčbě myslet na různou citlivost nádorů. Pravděpodobnost zničení nádorových buněk souvisí s celkovou podanou dávkou záření, protože každá dávka záření zabíjí dané procento buněk. Z toho vyplývá, že větší nádory potřebují větší dávku než nádory malé. Tohoto efektu se využívá u techniky postupného zmenšování polí při radioterapii, tzv. *shrinking field technika*. Následné zmenšování ozařovaného objemu je velmi důležité k minimalizaci komplikací, protože zde existuje závislost mezi velikostí ozářeného objemu, dávkou a komplikacemi.

Teoreticky všechny nádory jdou lokálně vyléčit radioterapií, ale problém je však limitovaná tolerance zdravých tkání na ozáření.

(Šlampa, Petera, 2007)

5.4. Radiologická léčba karcinomu prostaty

Z hlediska možnosti léčby ozářením jsou indikována stádia karcinomu prostaty T1a-c a T2a-b podle klasifikace TNM (tumor nodus metastazis) viz kapitola 4.1. Všechny studie poukazují na to, že pravděpodobnost biochemické kontroly při dávce nad 70 Gy stoupá výrazně i při relativně malém zvýšení dávky. Výhoda zvyšování dávky je všeobecně akceptovaná a doporučuje se zvýšení dávky alespoň na 72-74 Gy v konvenci frakcionace 2 Gy. Největší zvětšení výsledků léčby můžeme očekávat ve skupině se středním a vysokým rizikem, při nízkém riziku je výsledek nejednoznačný. Rizikové skupiny viz. tab. 1. Při vyšší dávce se musí vždy uvažovat s ohledem na vyšší toxicitu a technologické možnosti dostupné na pracovišti.

(Dubinský, 2008)

Tab. 1 Rizikové skupiny pro všechny M0 pacienty

riziko	TNM	Gleason	PSA
nízké	T1–T2a	≤ 6	< 10
střední	T2b–T2c	7,1-7,9	10–20
vysoké	T3a	8–10	8–10
velmi vysoké	T3b–T4 , N1		

6. Vedlejší účinky radioterapie

6.1. Vliv radioterapie na zdravou tkáň

U aplikace ionizujícího záření z důvodu léčby na nádorovou tkáň, musíme vždy myslet a počítat s určitým ozářením zdravých orgánů. V radiologii nejsou schopni onkologové ozářit pouze nádorové buňky, ale ozařují jednak zdravé buňky a tkáně v samotném nádoru (*gross tumor volume, GTV*) nebo lůžku nádoru, ale zdravou tkáň určitě ozáří při zvětšení objemu o bezpečnostní lemy z důvodu ohrožení mikroskopickou invazí nádoru (*clinical tumor volume, CTV*) a nepřesností nastavení (*planning target volume, PTV*). K dalšímu

ozáření zdravých tkání nedochází jenom vinou PTV, ale i průchodem svazku záření tkáněmi před nebo za cílovým objemem.

Celkové množství dávky aplikované do plánovacího cílového objemu při radikálním ozařování je závislá na ***toleranci zdravých tkání***. Stupeň rizika poškození zdravých tkání a dávku potřebnou k eradikaci tumoru musí zhodnotit radiační onkolog. Pro snížení rizika postižení zdravých tkání a orgánů rozhoduje mnoho faktorů a kritérií, které ovlivňují indikaci radioterapie, její volbě způsobu aplikace (brachyterapie nebo zevní ozáření), druhu ionizujícího záření (rentgenové záření, γ záření izotopových ozařovačů či brzdné záření lineárních dávkovačů, záření elektrony) a jeho energie. Riziko poškození může ovlivnit také tvorba ozařovacího plánu (počet ozařovaných polí a jejich úhly, přetížení polí, vykrytí zdravých tkání a rizikových orgánů), poloha pacienta a volba fixačních pomůcek, volbě výše dávky, indikací a typu eventuální radipotenciace či radioprotekce.

(Šlampa, Petera, 2007, Dvořáček, Babjuk, 2005)

Jestliže ionizující záření zasáhne tkáň, dochází k ionizaci molekul uvnitř i vně buňky. Klíčovou molekulou je z hlediska biologického účinku záření DNA. V důsledku poškození vazeb DNA dochází k nemožnosti mitózy a smrti buněk. Některé buňky mají rychlejší proliferaci a proto se některé nežádoucí účinky projeví dříve za 1-2 týdny od začátku ozařování (dobře prokrvená sliznice) a u buněk s pomalejší proliferací se komplikace objevují až za několik měsíců (CNS).

(Šlampa, 2005, Dvořáček, 1999)

6.2. Nežádoucí účinky radioterapie

Nežádoucí účinky radioterapie jsou limitující faktorem na zdravou tkáň pro dosažení terapeutické dávky záření. Musíme počítat s tím, že obvykle akutní účinky odeznějí během několika týdnů, ovšem pozdní komplikace se mohou objevit i v odstupu několika let.

Zda-li se jedná o radioterapii paliativní, kde je cílem ulevit nemocnému, nesmějí nežádoucí účinky v tomto případě být horší než projevy samotného onemocnění.

(Klener, Vorlíček, 1998)

6.2.1. Akutní toxicita

Akutní radiační reakce je reakcí zdravých tkání na přímé poškození parenchymálních buněk. Akutní reakce se objevují během léčby nebo do 3 měsíců po jejím ukončení.

Pro dobré vysvětlení akutní toxicity je dobré použít skórovací systém hodnotící symptomy gastrointestinální (viz tab. č 1) a gastrouretrární (viz. tab. č 2) podle společnosti European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) a Radiation Therapy Oncology Group (RTOG).

„Výzkum byl prováděn u nemocných během léčby zářením kontrolování 1x za týden, po jejím ukončení za 4 týdny, posléze za 8 týdnů a dále v intervalu 3 měsíce během prvních 2 let. V období 3-5 let po léčbě byli nemocní kontrolováni každých 6 měsíců. Do hodnocení akutní toxicity byly zahrnuty obtíže, které se objevily během radioterapie a do 90 dnů od ukončení léčby zářením.“

(Odrážka, 2002, s. 34)

Tab. 2 EORTC/RTOG skórovací systém pro akutní gastrointestinální (GI) radiační toxicitu dolního typu

Stupeň	Symptomy
1	Zvýšená frekvence nebo změna kvality stolice nevyžadující medikamentózní léčbu, nepříjemné pocity v konečniku nevyžadující medikamentózní léčbu
2	Průjem vyžadující parasimpatikolytika; odchod hlenu nevyžadující vložky; bolesti v konečniku nebo v břiše vyžadující Analgetika
3	Průjem vyžadující parenterální výživu; výrazný odchod hlenu nebo krve vyžadující vložky; subileozní stav nevyžadující chir. Výkon
4	Akutní nebo subakutní obstrukce, píštěl nebo perforace; GI krvácení vyžadující transfúzi; bolest břicha nebo tenesmy vyžadující dekompresi rektální rourkou nebo stomií

Tab. 3 EORTC/ RTOG skórovací systém pro akutní genitourinární (GU) radiační toxicitu

Stupeň	Symptomy
1	Frekvence močení nebo nykturie dvakrát vyšší než před léčbou; dysurie nebo nucení na močení nevyžadující medikamentózní léčbu
2	Frekvence močení nebo nykturie méně často než každou hodinu; dysurie, nucení na močení nebo křeče měchýře vyžadující medikamentózní léčbu
3	Frekvence močení a nykturie každou hodinu nebo častěji; dysurie, bolesti v pánvi nebo křeče měchýře vyžadující pravidelné a časté podávání narkotik; významná hematurie (ne)provázená odchodem koagul
4	Hematurie vyžaduje transfúzi; akutní obstrukce měchýře, která není způsobená odchodem koagul; ulcerace a nekróza

Akutní radiační reakce jsou velmi nepříjemné pro pacienta, ale *obvykle se zcela upraví* po ukončení ozařování. Vždy je nutná řádná podpůrná péče, přerušení ozáření umožňuje zotavení normálních tkání, ale i repulaci kmenových nádorových buněk.

(Odrážka, 2002, Šlampa, 2005)

Ale také můžeme říct, že teleterapie je pacienty relativně dobře tolerována, přestože se akutní gastrointestinální či genitourinární toxicita 2. a vyššího stupně vyskytují u přibližně 60% pacientů léčených konvenční či konformní radioterapií.

6.2.2. Chronická toxicita

Chronické poškození jsou závažnější, hůře zvládnutější a odeznívají pomalu. Stupňování hodnocení závažnosti se dělá nejčastěji podle RTOG/EORTC.

Jako chronické označujeme komplikace vyskytující se za 90 a více dní od ukončení radioterapie. Pro ozáření prostaty je typické postižení genitourinární (GU) a gastrointestinální (GI).

6.2.2.1. Chronická toxicita gastrointestinální (GI)

V oblasti gastrointestinální se pak ve většině případů jedná o postižení rekta – radiační proktitidu. Méně často se při ozáření samotné prostaty setkáme s postižením anu a sigmatu a jen výjimečně s postižením tenkého střeva (na rozdíl od ozáření celé pánve).

Chronické změny jsou způsobeny zejména prohlubujícím postižením cév. Vlivem záření dochází k uvolňování růstových a inhibičních faktorů, dysregulaci na buněčné úrovni, apoptóze buněk i změnám genové exprese. Rozvíjí se zánětlivá odpověď s převažující fibrotickou aktivitou. Mikroskopické změny se nachází v mukóze a submukóze, v pojivové tkáni se objevují atypické fibroblasty, přibývá kolagenních vláken, dochází k zeslabení stěny arterií a teleangiektaziím cév. Zvýšená trombogenní aktivita endotelu vede k tvorbě fibrinových trombů v drobných arteriolách, ischemii, případně ulceraci a krvácení.

Časem začínají převažovat fibrotické změny, dochází k jizvení, mohou se objevit striktury, píštěle, vzácně obstrukce. Projevem chronické radiační proktitidy je nejčastěji odchod stolice s příměsí čerstvé krve - enteroragie, vzácněji se projevují průjmy, časté stolice, nutkavé nucení na stolicí, při níž neodejde adekvátní množství stolice spíše krev promíšená s malým množstvím stolice či hlenem - tenesmy, odchod hlenu z konečníku nebo inkontinence stolice. Projevy se objevují nejčastěji v období prvních dvou let. U dvou třetin pacientů dochází do dvou let od projevů toxicity ke zlepšení až úplnému vymizení výše zmíněných obtíží.

Kromě již zmíněných skorovacích systémů EORTC/RTOG Common Toxicity Criteria, která ovšem podle některých autorů nedostatečná a proto existuje ještě podrobnější klasifikace LENT – SOMA (Late Effects Normal Tissue Scale – Subjektive, Objektivní, Management, Analytic), další změny v hodnocení G2 a G3 toxicity přináší její modifikace FC- LENT (Fox Chase Modification of Late Effects Normal Tissue Scale) viz. tabulka 4.

Tab. č. 4

Grade	RTOG	LENT	FC-LENT
G1	stolice <5 krát/den	stolice 2-4 krát/den	stolice 2-4 krát/den
	mírné křeče	odchod hlenu ≤ 1krát/ týden	odchod hlenu ≤ 1krát/ týden
	mírný průjem	bolest vyžadující podání neopioidních analgetik	bolest vyžadující podání neopioidních analgetik

		< 1krát/ týden	< 1krát/ týden
	mírný dyskomfort	tenesmy a nucení na stolicí vyžadující podání antidiarhoika ≤ 2krát/ týden	tenesmy a nucení na stolicí vyžadující podání antidiarhoika ≤ 2krát/ týden
	mírné krvácení	okultní krvácení vyžadující preparáty železa nebo projímadla	okultní krvácení vyžadující preparáty železa nebo projímadla
		povrchová ulcerace ≤ 1 cm ² vyžadující úpravu diety nebo projímadla	povrchová ulcerace ≤ 1 cm ² vyžadující úpravu diety nebo projímadla
		striktura na > 2/ 3 průměru vyžadující úpravu diety	striktura na > 2/ 3 průměru vyžadující úpravu diety
G2	stolice >5 krát/den	stolice 4-8 krát/ den	stolice 4-8 krát/ den
	středně závažný průjem a dyskomfort	odchod hlenu > 2krát/ týden vyžadující podání antidiarhoik > 2krát/ týden	odchod hlenu > 2krát/ týden vyžadující podání antidiarhoik > 2krát/ týden
	výrazný odchod hlenu	intermitentní bolest vyžadujících pravidelné užívání neopoidních analgetik	intermitentní bolest vyžadujících pravidelné užívání neopoidních analgetik
	intermitentní krvácení	tenesmy a nucení na stolicí vyžadující antidiarhoika > 2krát/ týden	tenesmy a nucení na stolicí vyžadující antidiarhoika > 2krát/ týden
		krvácení > 2krát/ týden vyžad. občasné transfuze	krvácení > 2krát/ týden vyžad. ≤ 2 koagulace
		povrchová ulcerace > 1 cm ² vyžadující podání kortikoidů < 1krát/ týden	povrchová ulcerace > 1 cm ² vyžadující podání kortikoidů < 1krát/ týden
		striktura na 1/ 3– 2/ 3 průměru vyžadující občasné dilatace	striktura na 1/ 3– 2/ 3 průměru vyžadující občasné dilatace
		inkontinence vyžadující používání vložek > 1krát/ týden	inkontinence vyžadující používání vložek > 1krát/ týden
G3	obstrukce nebo krvácení vyžadující chirurgickou intervenci	stolice > 8krát/ den	stolice > 8krát/ den
		trvalý odchod hlenu	trvalý odchod hlenu
		trvalá intenzivní bolest vyžad. pravidelné užívání opioidních analgetik	trvalá intenzivní bolest vyžad. pravidelné užívání opioidních analgetik
		trvalé nucení na stolicí vyžad. antidiarhoika > 2krát/ den	trvalé nucení na stolicí vyžad. antidiarhoika > 2krát/ den
		krvácení denně, vyžadující časté transfuze	krvácení vyžadující > 2 koagulace nebo transfúzi

		hluboká ulcerace vyžadující podání kortikoidů v klyzmatu nebo hyperbaroxii	hluboká ulcerace vyžadující podání kortikoidů v klyzmatu nebo hyperbaroxii
		striktura na < 1/ 3 průměru vyžad. pravidelné dilatace	striktura na < 1/ 3 průměru vyžad. pravidelné dilatace
		inkontinence vyžadující trvalé používání vložek	inkontinence vyžadující trvalé používání vložek
G4	nekróza	nekontrolovatelný průjem vyžadující kolostomii	nekontrolovatelný průjem vyžadující kolostomii
	perforace	trvalý odchod hlenu refrakterní na léčbu	trvalý odchod hlenu refrakterní na léčbu
	píštěl	vyčerpávající bolest refrakterní na léčbu nebo vyžadující chir. řešení	vyčerpávající bolest refrakterní na léčbu nebo vyžadující chir. řešení
		trvalé nucení na stolicí vyžad. kolostomii	trvalé nucení na stolicí vyžad. kolostomii
		výrazné krvácení vyžadující chirurgické řešení nebo kolostomii	výrazné krvácení vyžadující chirurgické řešení nebo kolostomii
		perforace nebo píštěl vyžad. chir. řešení nebo kolostomii	perforace nebo píštěl vyžad. chir. řešení nebo kolostomii
		kompletní obstrukce vyžadující chir. řešení nebo kolostomii	kompletní obstrukce vyžadující chir. řešení nebo kolostomii
		inkontinence vyžadující kolostomii	inkontinence vyžadující kolostomii
G5	fatální toxicita - úmrtí	fatální toxicita - úmrtí nebo kolostomie	fatální toxicita - úmrtí nebo kolostomie

6.2.2.2 Chronická toxicita genitourinární

Vlivem radiologické léčby dochází k poruchám erektilních funkcí a poruchám močení, které jsou popsány od EORTC/ RTOG v tabulce 3.

Pro dobré porovnání pozdní toxicity jsem vybrala prospektivní randomizovanou studii EORTC 22863 (1987-1995), v níž bylo 90 % pacientů diagnostikovaných s T3-4. Specifické dávkování bylo 70 Gy; u 377 pacientů (91 %) z celkových 415 byla hodnocena dlouhodobá toxicita dle upravené stupnice RTOG. 86 pacientů (22,8 %) mělo močové nebo intestinální komplikace ≥ 2 stupně nebo otok dolní končetiny. Z těchto 86 pacientů

byla u 72 zaznamenána (mírná) toxicita 2. stupně, u 10 pacientů (závažná) toxicita 3. stupně a 4 pacienti zemřeli následkem (fatální) toxicity 4. stupně. Přestože došlo ke 4 (1 %) smrtím souvisejícím s léčbou, dlouhodobá toxicita byla nízká, s méně než 3 % zaznamenaných komplikací 3 nebo 4 grade (tab. 4).

Tab. 5. Incidence pozdní toxicity dle RTOG grade (převzato ze studie EORTC 22863)

Toxicita	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Jakákoliv signifikantní toxicita ≥grade 2
	Počet (%)	Počet (%)	Počet (%)	Počet (%)
cystitida	18 (4,7)	2 (0,5)	0 (0)	20 (5,3)
hematurie	18 (4,7)	0	0	18 (4,7)
striktura	18 (4,7)	5 (1,3)	4 (1)	27 (7,1)
močová inkontinence	18 (4,7)	2 (0,5)	0	20 (5,3)
celková GU toxicita	47 (12,4)	9 (2,3)	4 (1)	60 (15,9)
proktokolitida	31 (8,2)	0	0	31 (8,2)
chronický průjem	14 (3,7)	0	0	14 (3,7)
obstrukce tenkého střeva	1 (0,2)	1 (0,2)	0	2 (0,5)
celková GI toxicita	36 (9,5)	1 (0,2)	0	37 (9,8)
otok dolních končetin (DK)	6 (1,5)	0	0	6 (1,5)
celková toxicita (GU a GI toxicita a otok DK)	72 (19)	10 (2,7)	4 (1)	86 (22,8)

II. VÝZKUMNÁ ČÁST

7. Cíle práce

1. Shromáždit klinická data pacientů, kterým byl léčen karcinom prostaty metodou IMRT v letech 2004-2008 v Pardubické krajské nemocnici.
2. Zjistit, zda respondenti trpí pozdní GI toxicitou. V této práci zjistit problémy spojené s vyprazdňováním stolice (výskyt příměsí, frekvence, funkce svěračů).
3. Zjistit, zda se u respondentů vyskytují GU pozdní vedlejší účinky radiologické léčby, neboli potíže s vylučováním moči (frekvence v noci, potíže při močení – pálení, řezání, nutnost brát na tyto obtíže farmaka)
4. Zjistit, jaká mají respondenti přidružená onemocnění, která mohou ovlivňovat nynější zdravotní stav.
5. Zjistit, zda užívání léků na srážení krve ovlivňuje příměs krve s močí a stolicí.

8. Výzkumné otázky

1. V jakém procentu budou respondenti uvádět potíže s vyprazdňováním stolice?
2. Jak často respondenti trpí potížemi s vylučováním moči?
3. Které onemocnění se u respondentů objeví nejčastěji a zda může ovlivnit zdravotní stav?
4. Ovlivňují léky proti srážení krve přítomnost krve s moči a stolicí?

9. Metodika výzkumu

K výzkumnému projektu diplomové práce byla použita metoda kvantitativní – dotazník. Dotazník obsahuje 18 otázek, v něm byly použity 2 otázky otevřené ke zjištění počtu/frekvence vyprazdňování, otázek uzavřených bylo použito 6, které měli pouze výčet možností, a otázky polozavřené, v kterých respondenti mohli doplnit název užívaného léku nebo druh operace, bylo 10.

Dotazníky byly zaslány všem žijícím klientům Pardubické krajské nemocnice, kteří zde prodělali léčbu karcinomu prostaty v letech 2004-2008 metodou IMRT.

Dotazníků se mi vrátilo od 94 respondentů. Na zpracování vyplněných dotazníků jsem použila popisnou statistiku. U každé otázky je přehledná tabulka, graf a souborné shrnutí vyhodnocené otázky.

Prezentace výzkumu – vyhodnocení dotazníků

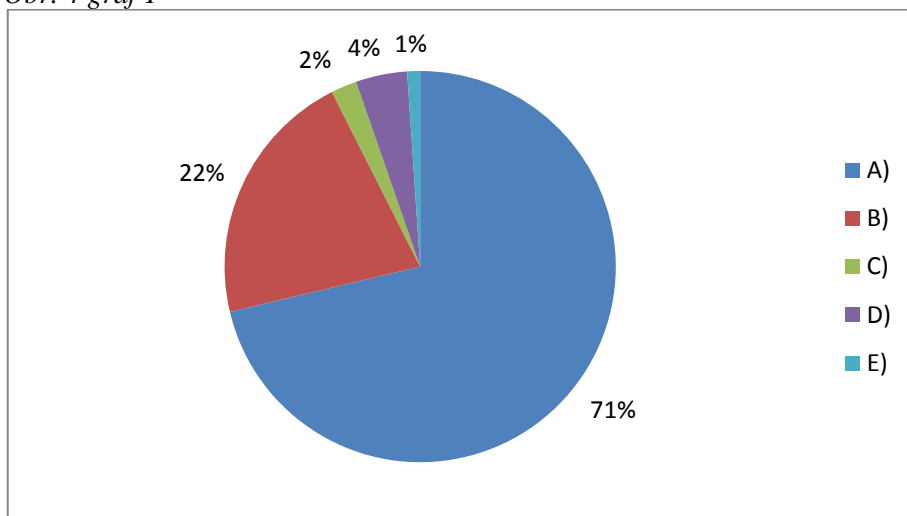
1. Kolikrát za den jdete na stolicí?

- A) 1 – 2 krát
- B) 3 – 4 krát
- C) 5 krát a více
- D) 2 – 3 krát do týdne
- E) 1 krát do týdne

Tab. 6

1. otázka	absolutní četnost	absolutní četnost v %
A)	67	71 %
B)	20	22 %
C)	2	2 %
D)	4	4 %
E)	1	1 %
Celkem	94	100 %

Obr. 4 graf 1



Otázky č. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 jsou důležité, abychom zjistili, zda dotazovaní mají fyziologické vylučování stolice, či jaké patologie se u nich projevují. Respondenti v otázce č. 1 nejčastěji uváděli, že mají stolicí 1 – 2x za den a to v 67 dotaznicích. V 20 dotaznicích uvedli respondenti frekvenci stolice 3 – 4x za den. U dvou respondentů se objevila odpověď 5x a více. 4 respondenti chodí 2-3x do týdne a jeden 1x za týden.

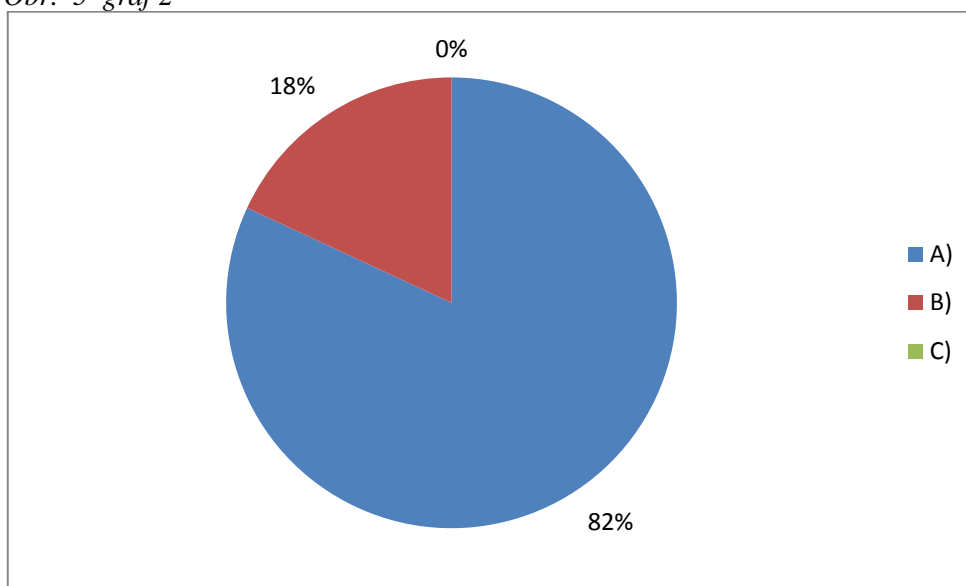
2. Stolice bývá

- A) Normální
- B) Řídká
- C) Vodnatá

Tab. 7

2. otázka	absolutní četnost	absolutní četnost v %
A)	77	82 %
B)	17	18 %
C)	0	0 %
celkem	94	100 %

Obr. 5 graf 2



V otázce č. 2 jsem zjišťovala, jaký mají respondenti druh stolice. V 77 dotaznících bylo uvedeno, že respondenti mají stolici normální. 17 respondentů uvedlo, že mají stolici řídkou. Vodnatou stolici neuvedl žádný respondent.

3. Berete pravidelně nebo alespoň 1x týdně léky proti průjmu?

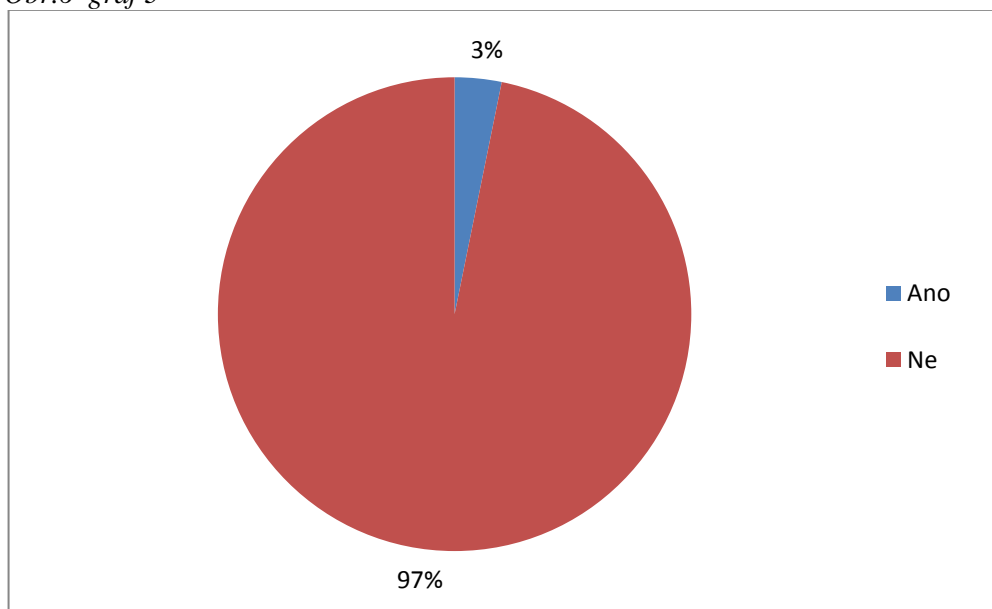
A) Ano pokud ano, uveďte název léku a jak často jej užíváte

B) Ne

Tab. 8

3. otázka	absolutní četnost	absolutní četnost v %
A)	3	3 %
B)	91	97 %

Obr.6 graf 3



Otázka č. 3 je již konkrétnější a zaměřuje se hlavně na ty respondenty, kteří mají frekventovanější řídkou stolicí. I když v předchozí otázce mělo 17 dotazovaných řídkou stolicí, pouze 3 používají nějaký lék proti průjmu. V jednom případě to byl Loperol a ve dvou dotaznících Reasec.

4. Míváte nepříjemné nucení na stolici nebo bolesti v konečniku?

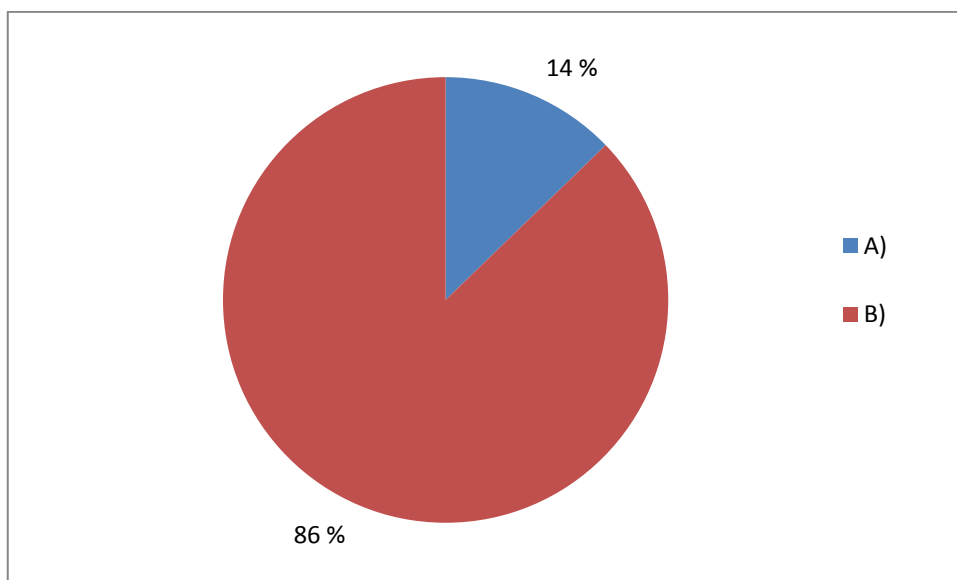
A) Ano

B) Ne

Tab. 9

4. otázka	absolutní četnost	absolutní četnost v %
A)	12	14 %
B)	82	86 %

Obr. 7 graf 4



Na otázku, zda respondenti trpí nucením nebo bolestivostí v konečniku jich odpovědělo kladně 12. Zajímavé je, že 3 z nich odpovědělo v otázce 2, že mají stolici řídkou. Zbývajících 9 uvedlo v otázce č. 2, že mají stolici normální. Ostatních 82 dotazovaných nemá ani nepříjemné nucení ani bolestivost v konečniku.

5. Berete pravidelně nebo alespoň 1x týdně léky proti nucení na stolicí nebo proti bolesti v konečnicku?

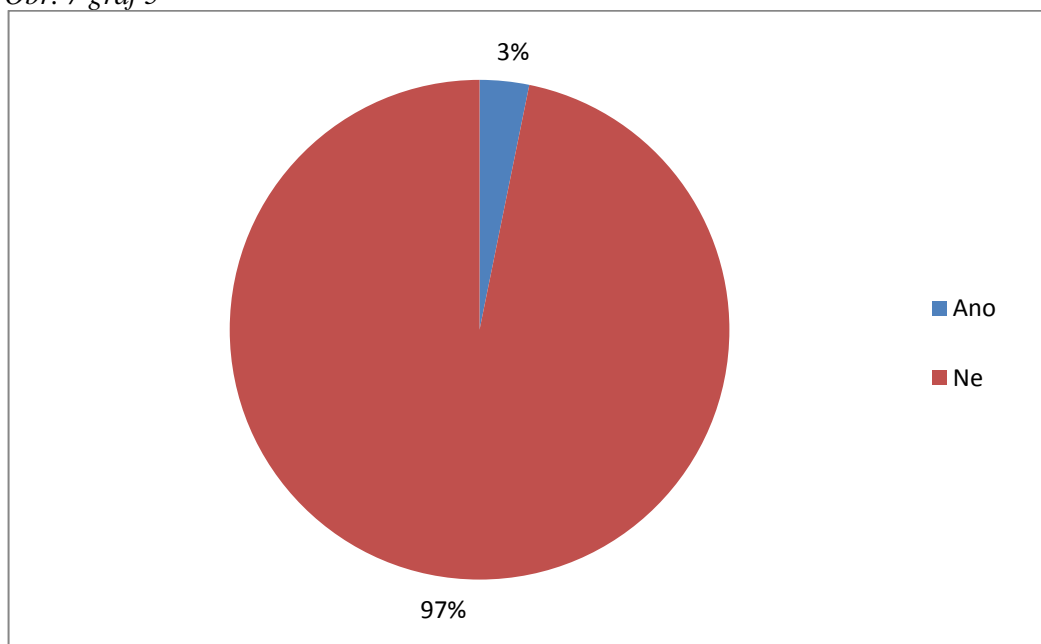
A) Ano pokud ano, uveďte název léku a jak často jej užíváte

B) Ne

Tab. 10

5. otázka	absolutní četnost	absolutní četnost v %
A)	3	3 %
B)	91	97 %

Obr. 7 graf 5



V otázce č. 5 mi odpověděli pouze 3 respondenti, že užívají nějaký lék proti nucení na stolicí či bolesti v konečnicku. Z těchto tří respondentů jsou 2, kteří uvedli v předchozí otázce č. 4, že trpí těmito obtížemi. Jeden užívá Depexil a druhý Dospotalin. Třetí kladně odpovídající v otázce č. 4 neoznačil, že má uvedené potíže, ale užívá Faktu mast a čípky. Zbývajících 91 respondentů odpovědělo záporně – nic neužívá.

6. Odchází Vám z konečnicku hlen?

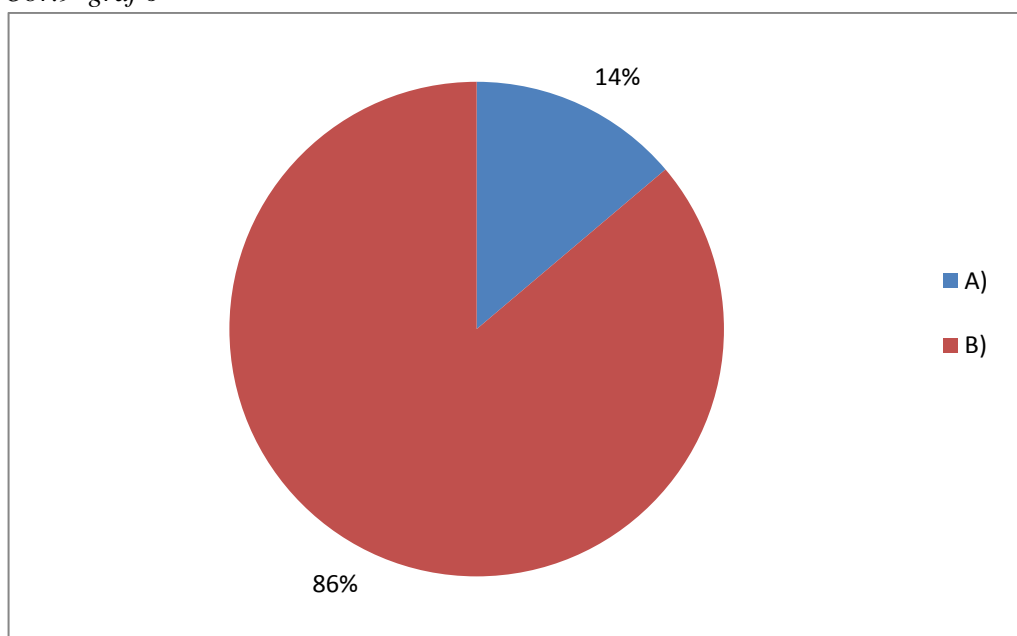
A) Ano

B) Ne

Tab. 11

6. otázka	absolutní četnost	absolutní četnost v %
A)	13	14 %
B)	81	86 %

Obr.9 graf 6



V otázce č. 7 odpovědělo 13 dotazovaných, že jim odchází hlen z konečnicku. 81 jich odpovědělo, že hlen jim neodchází.

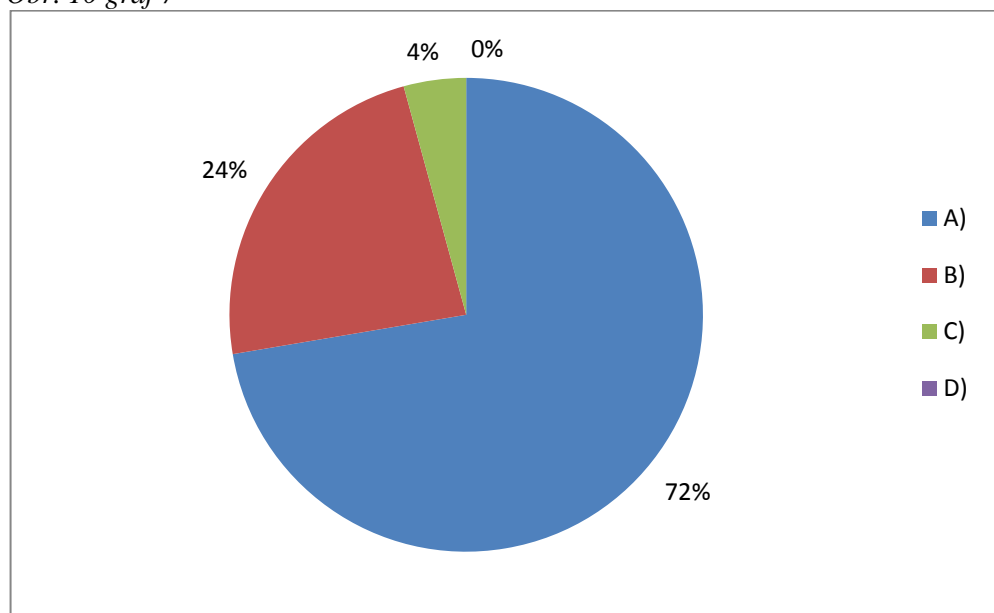
7. Udržíte vždycky stolici?

- A) Udržím
- B) Někdy mám vlhký konečník, ale vložku/plenku nepotřebuji
- C) Stolice někdy unikne, nosím vložku/plenu, ale ne celý den
- D) Stolici neudržím, nosím vložku/ plenu celý den

Tab. 12

7. otázka	absolutní četnost	absolutní četnost v %
A)	67	72 %
B)	22	24 %
C)	4	4 %
D)	0	0 %

Obr. 10 graf 7



67 respondentů v otázce č. 7 odpovědělo, že stolici udrží. Dalších 22 jich označilo odpověď B) neboli „někdy mám vlhký konečník, ale vložku/plenku nepotřebuji“. Zbývající 4 dotazovaní se přiklonili k odpovědi C). Jeden dotazovaný sdělil, že má kolostomii.

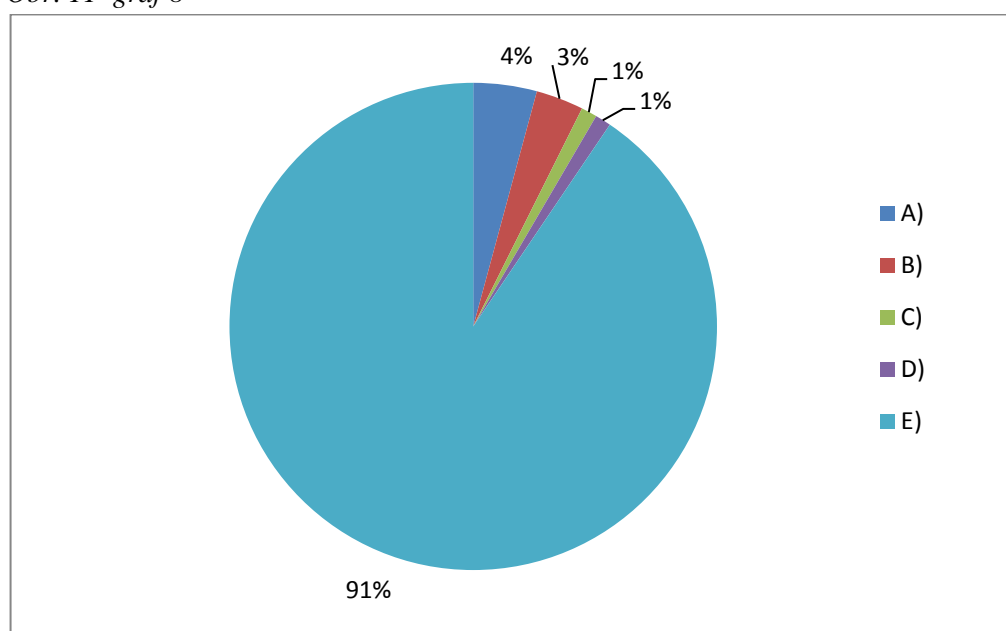
8. Míváte krev ve stolici?

- A) Ano, 1x do týdne
- B) Ano, 1x do měsíce
- C) Ano, 1x do 3 měsíců
- D) Ano, 1x do půl roku
- E) Ne

Tab. 13

8. otázka	absolutní četnost	absolutní četnost v %
A)	4	4 %
B)	3	3 %
C)	1	1 %
D)	1	1 %
E)	85	91 %

Obr. 11 graf 8



V otázce č. 8 odpovědělo klidně 9 respondentů. Z tohoto počtu 4 nachází krev ve stolici 1x do týdne, 3 krev nachází 1x do měsíce, 1 respondent 1x za čtvrt roku a 1 krev nachází ve stolici 1x za půl roku. 85 respondentů pak odpovědělo negativně, že krev ve stolici nemají.

9. Berete pravidelně nebo alespoň 1x do týdne léky proti krvácení z konečníku?

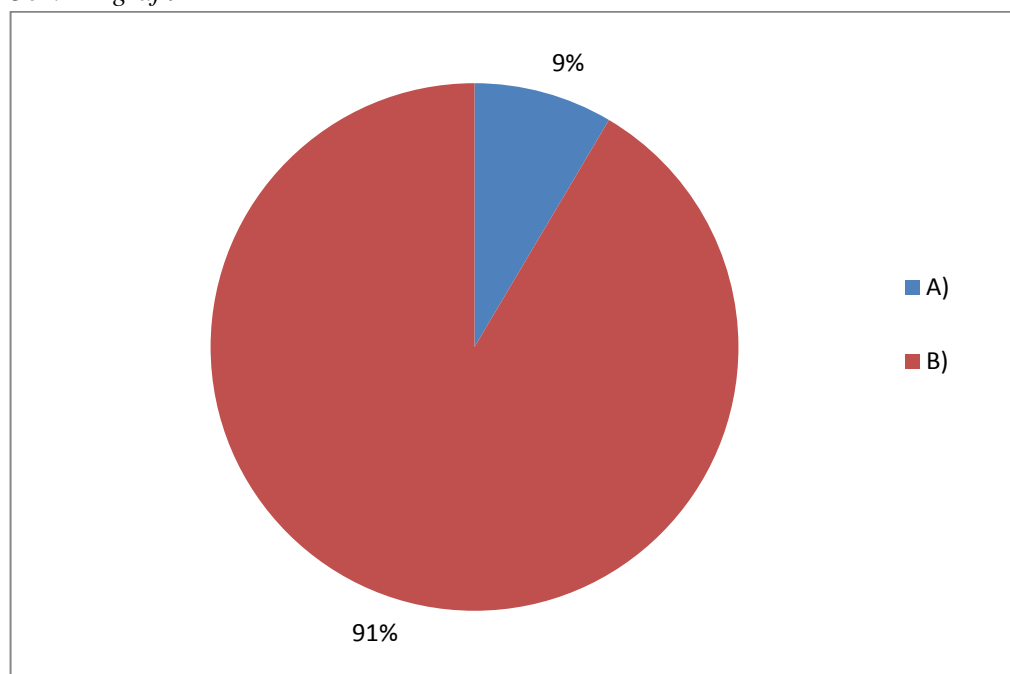
A) Ano pokud ano, uveďte název léku a jak často jej užíváte

B) Ne

Tab. 14

9. otázka	absolutní četnost	absolutní četnost v %
A)	8	9 %
B)	86	91 %

Obr. 12 graf 9



V otázce č. 9 8 dotazovaných označilo kladnou odpověď, že užívají léky proti krvácení z konečníku. Bohužel ne všichni tito respondenti vyplnili medikament, který na to užívají. Všech osm respondentů v předchozí otázce č. 8 označili odpověď, že mají krev ve stolici. Tři užívají lék Pentasa, 1 Ascorutin a 1 Budenofalk. 86 dotazovaných neužívá žádný lék proti krvácení z konečníku.

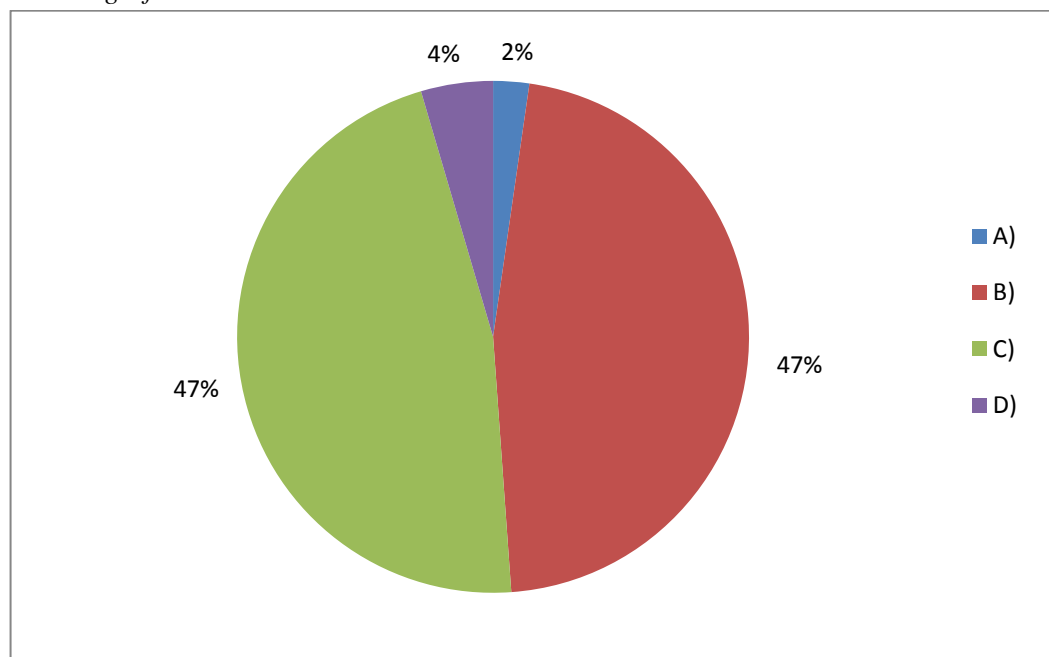
10. Kolikrát jdete v noci močit?

- A) 0
- B) 1-2
- C) 3-4
- D) 5 a více

Tab. 15

10. otázka	absolutní četnost	absolutní četnost v %
A)	2	2 %
B)	41	47 %
C)	41	47 %
D)	4	4 %

Obr. 13 graf 10



Otázky č. 10, 11, 12, 13, 14, 15 jsou zaměřeny na zjištění patologie ve vylučování moči u respondentů. Otázky č. 10 zkoumá, kolik dotazovaných trpí nykturií. 2 respondenti nechodí v noci močit vůbec. 41 respondentů chodí v noci 1-2x a stejný počet chodí močit v noci 3-4. 4 dotazovaní jdou v noci močit 5x a více.

11. Míváte nepříjemné nucení na močení nebo pálení při močení?

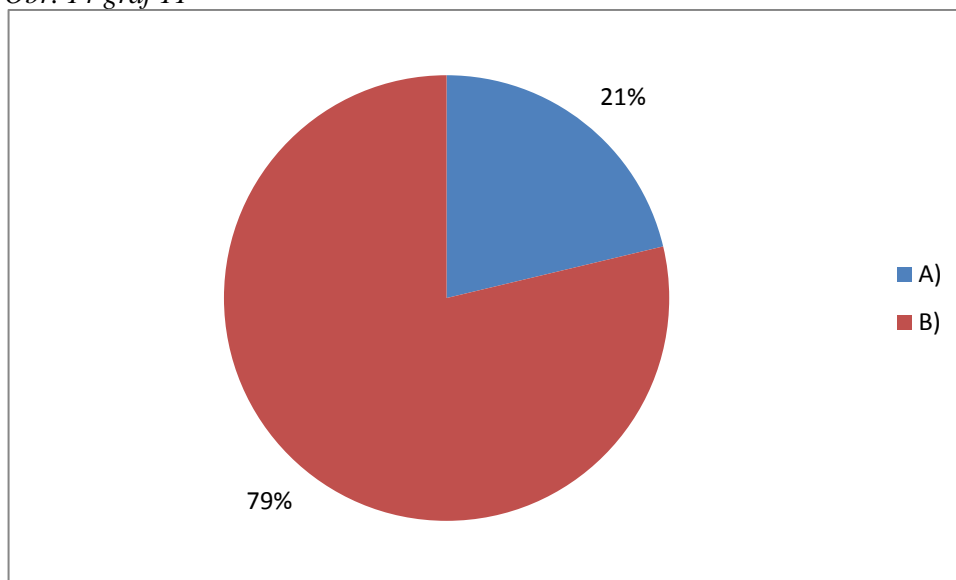
A) Ano

B) Ne

Tab. 16

11. otázka	absolutní četnost	absolutní četnost v %
A)	20	21 %
B)	74	79 %

Obr. 14 graf 11



V této otázce odpovědělo kladně 20, že mívá nepříjemné nucení nebo pálení při močení. Záporně odpovědělo 74 dotazovaných.

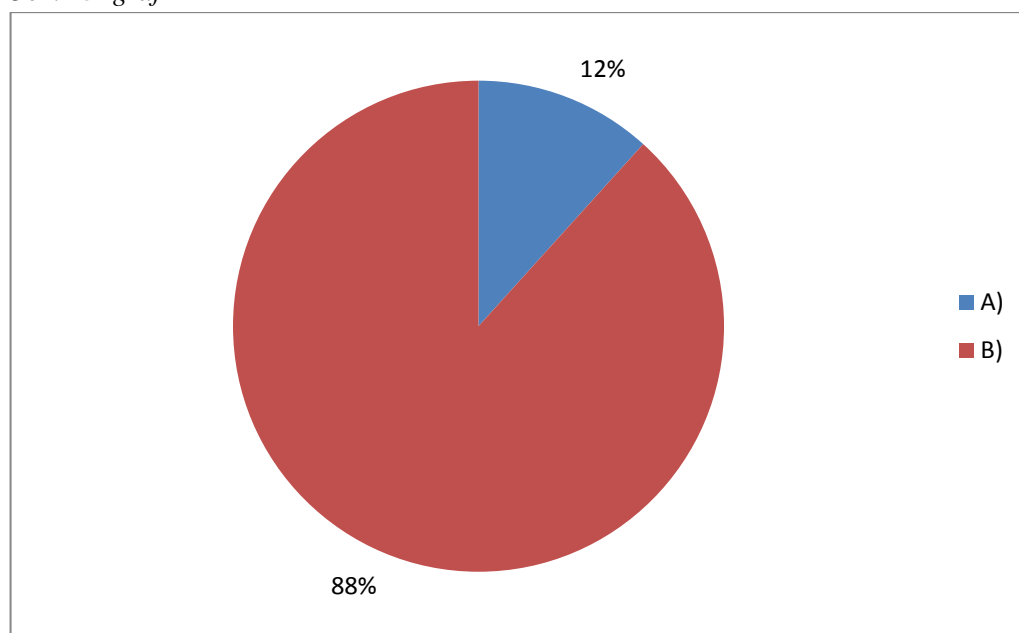
12. Berete pravidelně nebo alespoň 1x týdně léky proti nucení na močení nebo proti pálení při močení?

- A) Ano pokud ano, uveďte název léku a jak často jej užíváte
B) Ne

Tab. 17

12. otázka	absolutní četnost	absolutní četnost v %
A)	11	12 %
B)	83	88 %

Obr. 15 graf 12



V otázce č. 12 zjišťuji zda respondenti užívají nějaké medikamenty na výše uvedené potíže. 11 respondentů užívají léky. 3 respondenti užívají Taflosin, další uvedené léky dotazovanými jsou Omnic T, Tanys, Detrusiol, Mictonorm, Dipropan, Glanuta, Tamiprox a Tamurox. Pouze 3 respondenti uvádějící potíže s močením, ale nenapsali, který lék užívají na dané obtíže. 83 dotazovaných označilo, že žádné medikamenty neuvžívají.

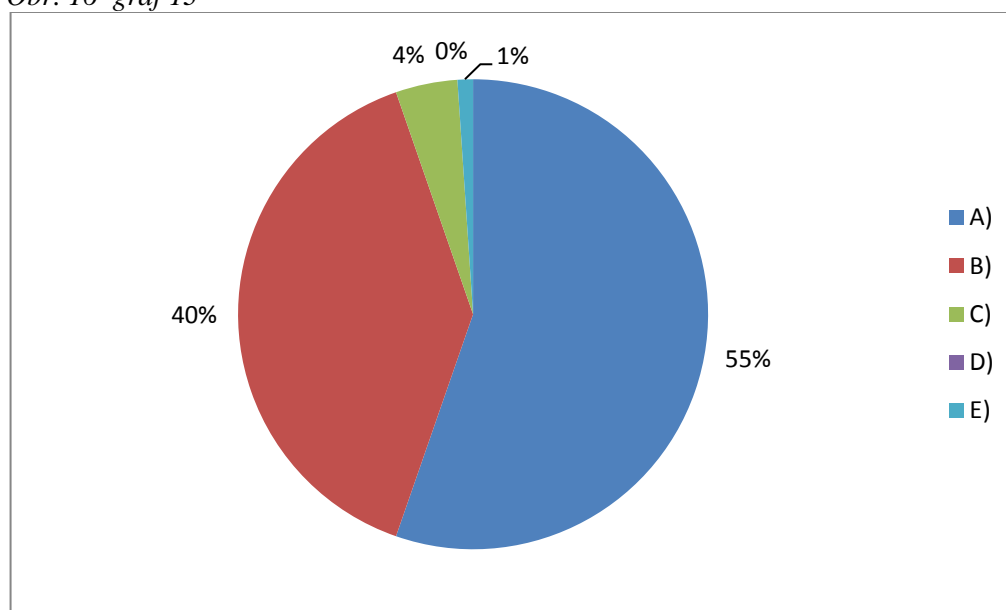
13. Udržíte vždycky moč?

- A) udržím
- B) moč mi často uniká, je to jen pár kapek, vložku nenosím
- C) moč mi často uniká, nosím vložku, ale ne celý den
- D) moč neudržím, nosím vložku/plenu celý den
- E) moč neudržím, musím mít cévku

Tab. 18

13.	absolutní četnost	absolutní četnost v %
A)	52	55 %
B)	37	40 %
C)	4	4 %
D)	0	0 %
E)	1	1 %

Obr. 16 graf 13



Tato otázka vypovídá o funkci svěračů u respondentů. 52 respondentů mi odpovědělo, že moč udrží. 42 dotazovaných se již kloní k odpovědi, že mají s funkcí svěračů problém. Z toho 37 respondentů odpovědělo, že moč převážně udrží a vložku nepotřebují. 4 respondenti již vložku nosí, ale ne po celý den. 1 respondent má PMK.

14. Míváte krev v moči?

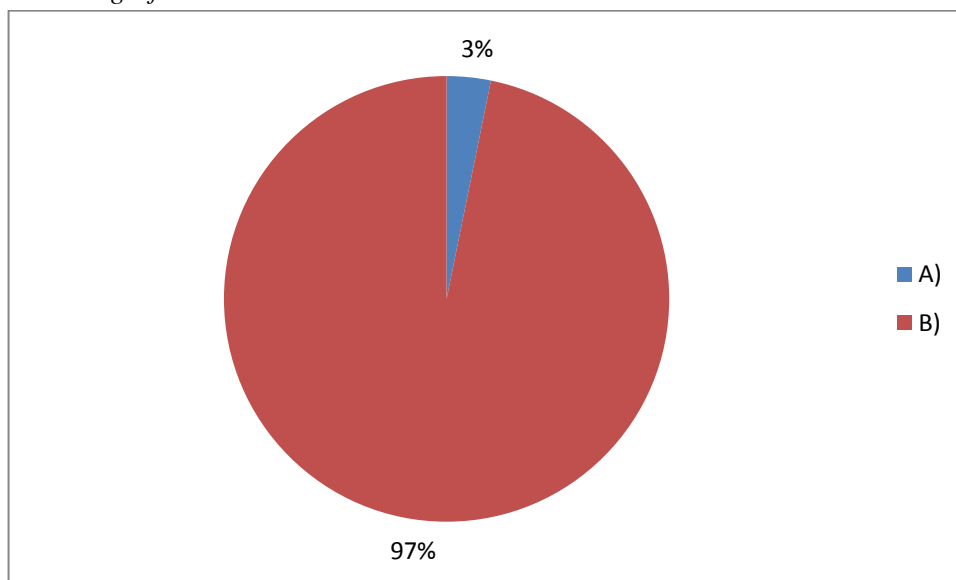
A) Ano pokud ano, uveďte jak často (kolikrát za týden nebo za měsíc)

B) Ne

Tab. 19

14.	absolutní četnost	absolutní četnost v %
A)	3	3 %
B)	91	97 %

Obr. 17 graf 14



3 dotazovaní mi odpověděli, že mívají krev v moči. 2 z toho napsali, že ji mívají 2x do měsíce, třetí frekvenci neuvedl. 91 respondentů uvádí, že krev v moči nemají.

15. Berete pravidelně nebo alespoň 1x týdně léky proti krvácení z močového měchýře

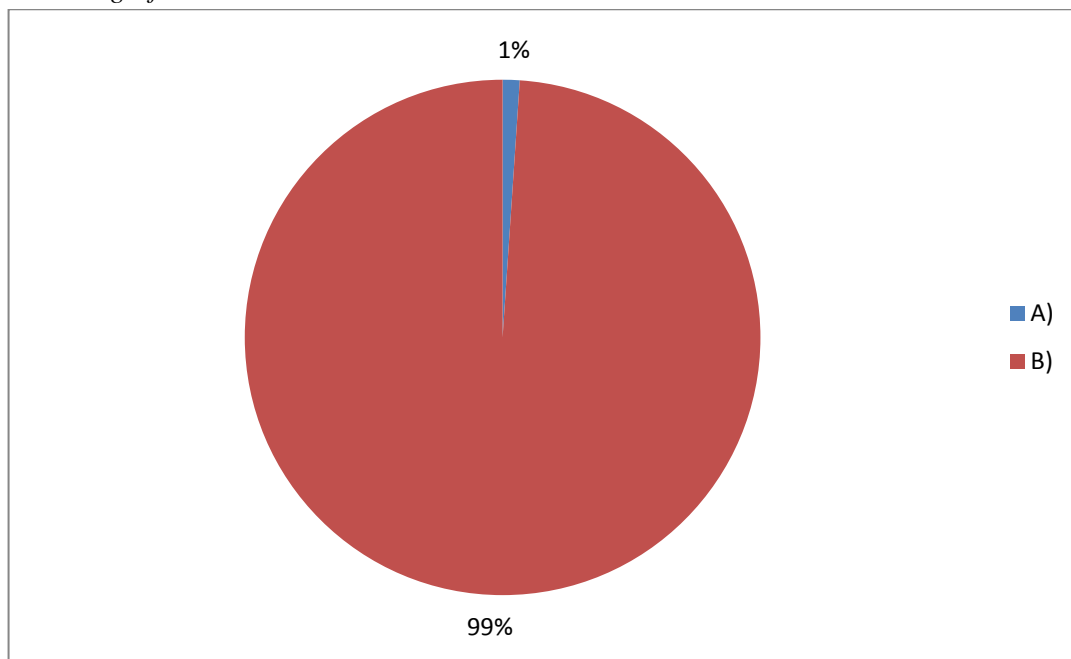
A) Ano pokud ano, uveďte název léku a jak často jej užíváte

B) Ne

Tab. 20

15.	absolutní četnost	absolutní četnost v %
A)	1	1 %
B)	93	99 %

Obr. 18 graf 15



V této otázce odpověděl pouze jediný respondent, že užívá lék proti krvácení z močového měchýře. Tento respondent uvedl v předchozí otázce č. 14, že má krev v moči, ale neuvedl frekvenci, v této otázce neuvedl jméno medikantu. 93 dotazovaných neužívá léky proti krvácení z močového měchýře.

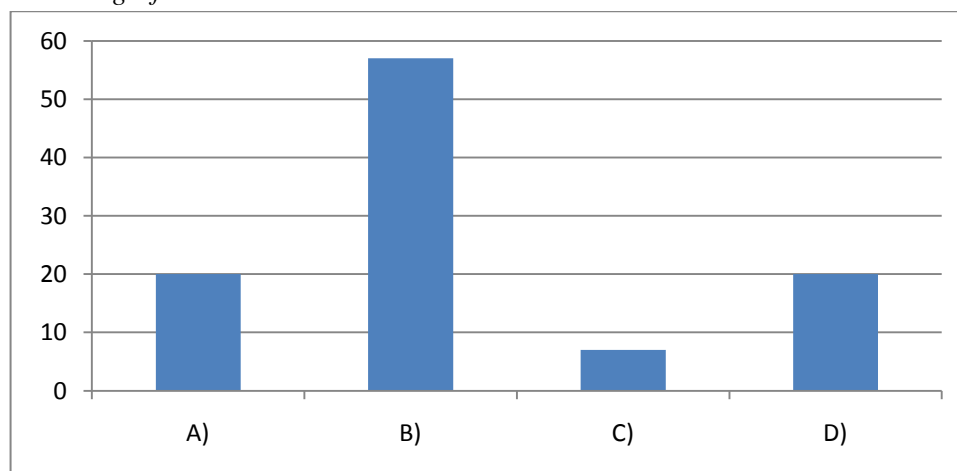
16. Máte některou z uvedených nemocí?

- A) Cukrovka
- B) Vysoký krevní tlak
- C) Nemoc tenkého nebo tlustého střeva
- D) Hemoroidy
- E) Žádné

Tab. 21

16. otázka	absolutní četnost
A)	20
B)	57
C)	7
D)	20
E)	20

Obr. 19 graf 16



V otázce č. 16 uvedlo 20 respondentů, že má diabetes mellitus. 57 respondentů uvedlo arteriální hypertenzi. 7 dotazovaných trpí nějakou nemocí tenkého nebo tlustého střeva. 20 respondentů uvedlo, že má hemoroidy. Jelikož většina respondentů jsou již muži ve vyšším věku, tak uvádějí i několik nemocí najednou. Ale na druhé straně 20 respondentů neuvedlo žádné onemocnění.

17. Měl jste někdy operaci břicha?

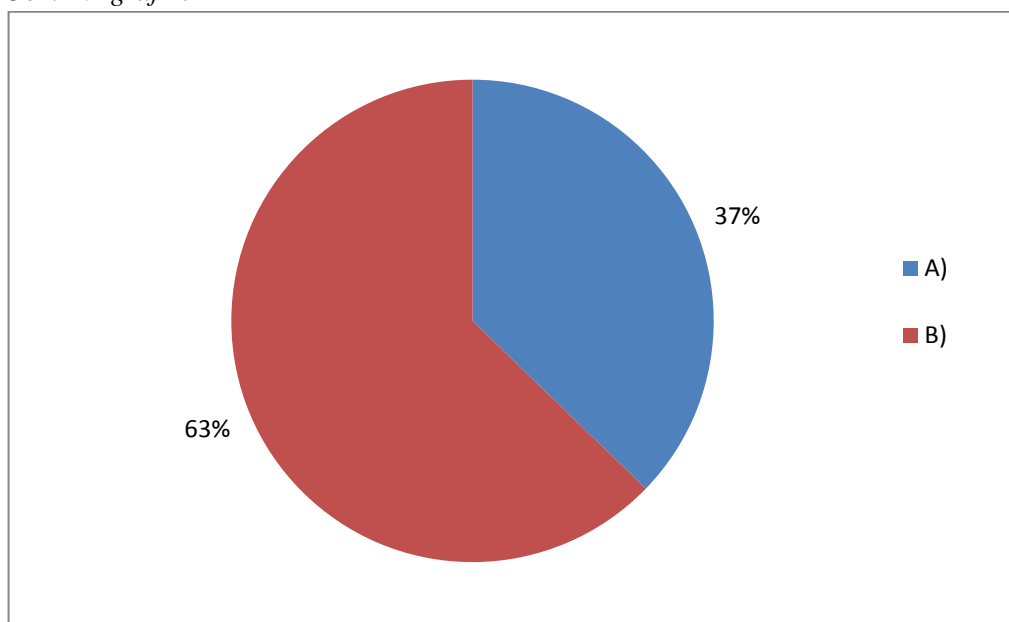
A) Ano co Vám operovali a v kterém roce to bylo

B) Ne

Tab. 22

17. otázka	absolutní četnost	absolutní četnost v %
A)	35	37 %
B)	59	63 %

Obr. 20 graf 17

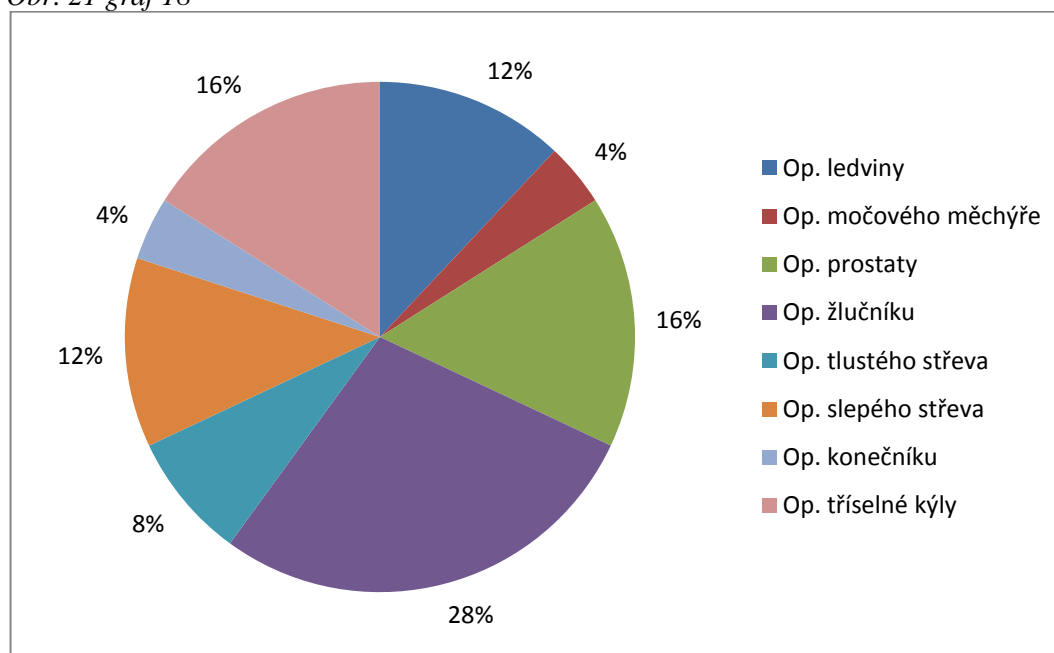


Na tuto otázku odpovědělo 35 respondentů, že prodělalo operaci břicha. Operace provedené těmito dotazovanými jsou uvedeny v tabulce 23 a následně v obrázku 21 grafu 18. 59 dotazovaných uvedlo, že žádnou operaci neprodělali.

Tab. 23

Prodělané operace	absolutní četnost	absolutní četnost v %
Op. ledviny	3	12 %
Op. močového měchýře	1	4 %
Op. prostaty	4	16 %
Op. žlučníku	7	28 %
Op. tlustého střeva	2	8 %
Op. slepého střeva	3	12 %
Op. konečníku	1	4 %
Op. tříselné kýly	4	16 %

Obr. 21 graf 18



Nejčastější operací břicha byla cholecystektomie a to u 7 respondentů, u 4 byla provedena operace prostaty a ve stejném počtu operace tříselné kýly. U 3 dotazovaných byla provedena operace ledviny a též byly provedeny 3 operace slepého střeva. 2 respondenti prodělali operaci tlustého střeva. Jeden respondent ještě uvedl operaci na močovém měchýři a jeden operaci konečníku.

18. Užíváte léky proti srážení krve?

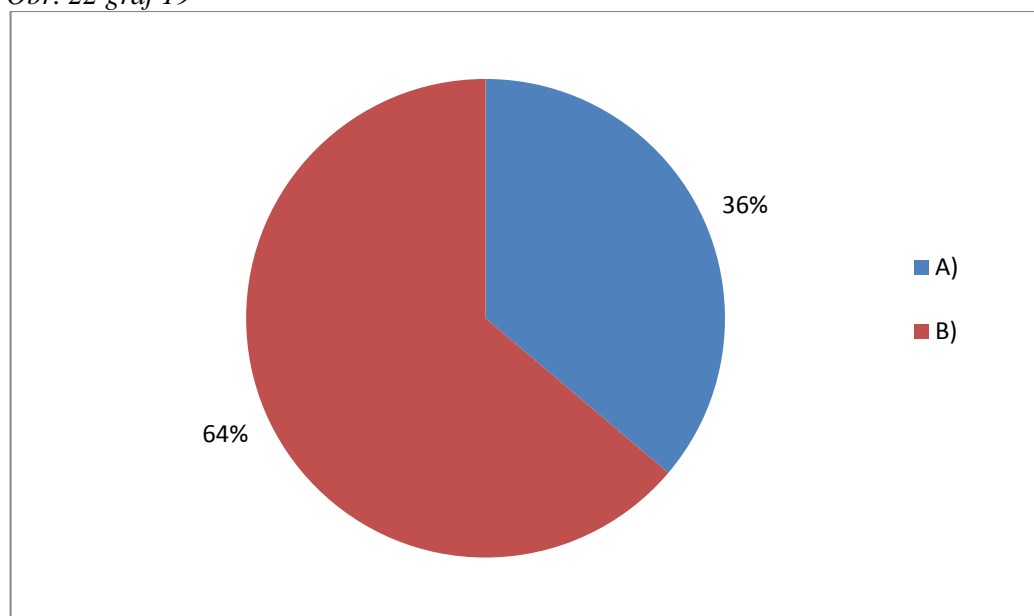
A) Ano pokud ano, uveďte název léku a jak často jej užíváte

B) Ne

Tab. 24

18. otázka	absolutní četnost	absolutní četnost v %
A)	34	36 %
B)	60	64 %

Obr. 22 graf 19

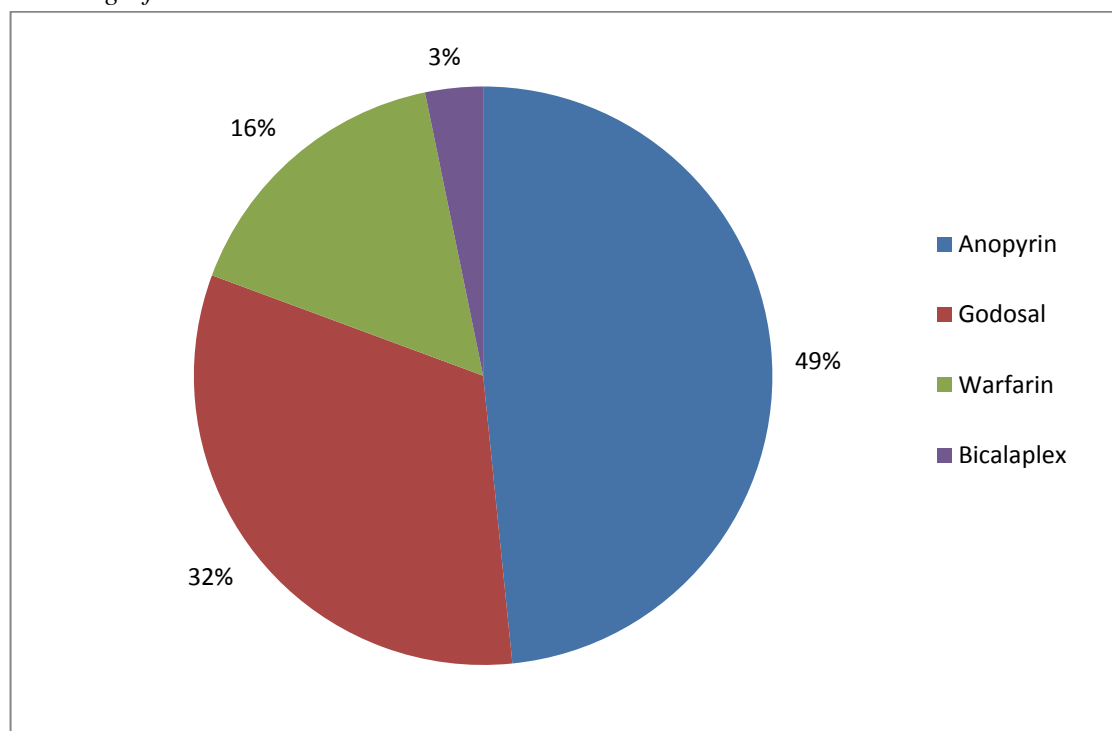


V otázce č. 18 uvedlo 34 respondentů, že užívají léky proti srážení krve. Léky jimi užívané a napsané v dotazníku jsou uvedeny v tabulce 25 obrázku 23 graf 20. 60 respondentů odpovědělo, že žádné léky proti srážení krve nepoužívají.

Tab. 25

Užívané léky	absolutní četnost	absolutní četnost v %
Anopyrin	15	49 %
Godosal	10	32 %
Warfarin	5	16 %
Bicalaplex	1	3 %

Obr. 23 graf 20



Z celkového počtu 34 dotazovaných, kteří uvedli, že užívají nějaký lék proti srážení krve, jich bere 15 Anopyrin, 10 respondentů Godosal, 5 Warfarin a 1 Bicalaplex.

Diskuze

Výzkumná otázka č. 1:

V jakém procentu budou respondenti uvádět potíže s vyprazdňováním stolice?

Potíže s vylučováním stolice patří do hodnocení gastrointestinální (GI) toxicity. Tato výzkumná otázka se řadí k otázkám č. 1,2,4,6,7,8 rozdaného dotazníku. Průměrná pozdní GI toxicita vyšla u 18,5 % tedy u 17 respondentů. Dle hodnocení LENT-SOMA (viz. tab. č. 4) se jedná z 18,5 % o G1 v 15,5 % 14 respondentů a o G2 v 3 % u 3 respondentů.

Randomizovaná studie Zefelskeho et al, kteří porovnávali data od více než 1 500 pacientů ozářených dávkou 68 – 81 Gy po 1,8 Gy technikou 3D-CRT nebo IMRT. Toxicita byla hodnocena NCI kriterii (National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0). Toxicita G1 zde není uváděna, ale toxicitu G2 mělo 6 % pacientů, toxicitu G3 1% pacientů. Pravděpodobnost výskytu toxicity \geq G2 v 10 letech pro skupinu IMRT je 5 %. Pokles v toxicitě při eskalaci dávky 81 Gy vysvětluje právě použití IMRT u všech pacientů v této podskupině. Riziko G3 toxicity v 10 letech bylo při použití IMRT $<$ 1%.

(Šefrová, Paluska, Odrážka, Jirkovský, 2009)

Jestliže se podíváme na data z mého výzkumu a na data, který vyhodnotil Zefelsky et al. jsou výsledky u G2 velmi podobné 3 % vs 6% a G3 mi vychází nulová a ve srovnávací studii 1%, což se může hodnotit také jako podobné.

Myslím, že je také důležité vyzvednout informaci, která vyplynula z přijatých dotazníku. 12 respondentů uvedlo, že má nepříjemné nucení a bolesti v konečniku, ale pouze tři respondenti na tyto příznaky berou nějakou medikaci, což beru jako negativní Léky jsou uvedené ve vyhodnocení otázky č. 5. Na druhé straně 9 respondentů uvedlo, že ve stolici mají přítomnost krve. 8 respondentů uvedlo, že na tento projev berou léky (viz vyhodnocení otázky č. 9). Tento zjištěný fakt je pro mě na druhou stranu velmi pozitivní.

Výzkumná otázka č. 2

Jak často respondenti trpí potížemi s vylučováním moči?

Pro hodnocení genitourinární pozdní toxicity není vytvořena přesnější tabulka jak pro gastrointestinální pozdní vedlejší účinky (viz. LENS-SOMA) a ani dostatek randomizovaných studií, která by hodnotila tak podrobně GU pozdní toxicitu. Proto jsem neměla s čím srovnávat své výsledky. Data jsem hodnotila s tabulkami RTOG/EORTC. V otázce číslo 10 jsem vyhodnotila, že 41 respondentů 47 % má chronickou GU toxicitu 1. stupně. Z vyhodnocených dotazníků v otázkách 11, 12, 13, 14, 15 jsem došla k závěru, že 9 respondentů 9 % trpí 1. stupněm GU toxicity, 2 stupněm 11 respondentů 12%, významnou hematurii 3. stupně trpí 3 respondenti 3 %.

Výzkumná otázka č. 3

Které onemocnění se u respondentů objeví nejčastěji a zda může ovlivnit zdravotní stav?

Z došlých dotazníků vyplývá, že i když mnozí respondenti prošli léčbou zářením, přesto neoznámili žádnou vzniklou patologii. I v otázce č. 16 ne zvolilo 20 respondentů žádnou z možných odpovědí.

Respondenti, kteří udávali potíže s vyprazdňováním moči a stolice pak také zvolili, že mají nemoc tenkého nebo tlustého střeva či hemoroidy, což bylo u 7 respondentů. U respondentů, kteří trpí arteriální hypertenzí a nebo diabetem mellitu nebyly patologie jednoznačně prokázány. V některých studiích však byl prokázán vliv diabetu na vznik pozdní toxicity. Např. ve studii Herolda et al byla prokázána u diabetiků vyšší incidence G2 toxicity a to 28%, u nediabetiků byla G2 toxicita 17%. Autor studie dále uvádí, že pro G3 a G4 stupně toxicity nebyl prokázán statisticky významný rozdíl. Na druhé straně je řada studií, která riziko vyšší toxicity nepotvrzují.

(Šefrová, Paluska, Odrážka, Jirkovský, 2009)

Výzkumná otázka č. 4

Ovlivňují léky proti srážení krve přítomnost krve s moči a stolicí?

Souvislost mezi užíváním léků proti srážení krve a přítomností krve ve stolici a v moči se neprokázala. Respondenti, kteří zvolili odpověď, že mají přítomnost krve v moči, stolici a užívají léky proti srážení jsou 2 (2 %). Objevila se zde i skupina 4 respondentů, kteří nemají krev moči, ale mají krev ve stolici a užívají zmíněné medikamenty. Ale ani tento fakt nepotvrzuje souvislost.

Medikamenty proti srážení krve, které respondenti uváděli, jsou vypsány u otázky č. 18.

Závěr

Hlavním cílem mé práce bylo zabývat se pozdní vedlejší toxicitou léčby zářením u chronicky nemocných s karcinomem prostaty, ale také nahlédnout do problematiky diagnostiky a léčby tohoto onemocnění.

Je důležité při radioléčbě myslet na vedlejší účinky, protože lepší jim předcházet a minimalizovat jejich výskyt, než potom následky léčit. S rozvojem pokroku radiologických metod se i snižují procenta chronické toxicity. Právě hlavně s příchodem metody IMRT v 90. letech 20. století, kdy můžeme dávku modulovat dle tvaru orgánu.

Za vznik toxicity ovšem někdy nemůže jen léčebné záření, ale v rámci prevence a dokonalého ozáření je třeba myslet na spolupráci klienta. Na jeho správném nastavení do určité plánované polohy. Jakmile je poloha nedokonalá, může se stát, že rizikové orgány jako jsou rektum a močový měchýř, dostanou vyšší dávku ozáření než bylo plánováno CT a než bylo spočítáno radioonkology. Na tyto možné ovlivnitelné faktory je dobré myslet a omezit je.

Je potřeba zmínit, že u $\frac{3}{4}$ klientů jsou projevy toxicity reverzibilní, reagují na léčbu nebo dokonce spontánně mizí během dvou let od svého vzniku.

V této problematice je potřeba stále sledovat nové a nové trendy radiologické léčby, protože z toho bude mít prospěch nejen zdravotnické zařízení v podobě snížení finančních nákladů za následnou péči, ale hlavně klient, kterému se prodlouží život a takélepší kvalita života.

Seznam zkratek:

CT – výpočetní tomografie

CTV – clinical tumor volume (klinický cílový objem)

DHT – dihydrotestosteron

DMLC – dynamický vícelistový kolimátor

EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer

GI – gastrointestinální

GS – Gleasonovo skóre

GTV – gross tumor volume (objem nádoru)

GU – genitourinální

Gy – gray, je jednotka absorbované dávky záření v soustavě SI.

IMRT – intensity-modulated radiation therapy (radioterapie s modulovanou intenzitou svazku)

PSA – prostatický specifický antigen

PTV – planning target volume (plánovací cílový objem)

SIB – Simultání integrovaný boost

RTOG - Radiation Therapy Oncology Group

TNM – tumor nodus metastazís, klasifikace stádia nádoru

TURP – transuretrální resekce prostaty

3D-CRT – three-dimensional conformal radiotherapy (trojrozměrná konformní radioterapie)

Soupis bibliografických citací:

1. BÁČA, Václav, Přehled normální a klinické anatomie mužského pohlavního ústrojí, (on-line) Anatomický ústav, 3. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze, 2008, [cit. 15-03-2010] Dostupný z WWW: <http://www.urologieprostudenty.cz/uploads/pdf/prehled-normalni-a-klinicke-anatomie-muzskeho-pohlavniho-ustroji.pdf>
2. DUBINSKÝ, Pavol, *Rádioterapia karcinómu prostaty*, Klinika radioterapie a onkologie VOÚ, a. s., 2008, *Onkologie*, 2008; 2(4): 239-245.
3. DVOŘÁČEK, Jan. *Urologie: Obecná a speciální urologie*. 1. vyd. Praha : Karolinum, 1999. ISBN 382-138-98.
4. DVOŘÁČEK, Jan; BABJUK, Marko. *Onkourologie*. 1. vyd. Praha : Galén, 2005. ISBN 80-7262-349-4.
5. DVOŘÁK, Pavel, *Ionizující záření pro zdraví: radioterapie, nukleární medicína a rentgenová diagnostika*, (on-line) Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská ČVUT v Praze, 2007, [citace 20-03-2010] Dostupný z WWW: <http://archiv.otevrena-veda.cz/users/Image/default/C1Kurzy/NH2006pdf/2.pdf>
6. JAROLÍM, Ladislav, *Karcinom prostaty*, Praha : Triton, 2000, ISBN 80-7254-132-3.
7. KAWACIUK, Ivan. *Urologie*. 1. vyd. Praha : H&H, 2000. ISBN 80-86022-60-9.
8. KLENER, P., VORLÍČEK, J., *Podpůrná léčba v onkologii*, Praha : Galén 1998, ISBN 80-902501-2-2.
9. NOVOTNÝ, Jan. *Klinická a radiační onkologie v praxi*. 1. vyd. Praha : Triton, 2005. ISBN 80-7254-736-4.

10. ODRÁŽKA, K., *Trojrozměrná konformní radioterapie karcinomu prostaty*, Praha : Galén 2002, ISBN 80-7262-157-2
11. ODRÁŽKA, Karel, PETERA, Jiří, et al. *Clinical results of intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for tumors of the head and neck region*. *Neoplasma*, 2005, 52:85-94. ISSN 0028-2685
12. ŠEFROVÁ, Jana, PALUSKA, Petr, ODRÁŽKA, Karel, JIRKOVSKÝ, Václav, *Klinická onkologie, Chronická gastrointestinální toxicita po zevní radioterapii karcinomu prostaty*, Medline, 2009, 5:233-241. ISSN 1802-5307
13. ŠLAMPA, Pavel, PETERA, Jiří, *Radiační onkologie*, Praha : Galén, 2007, ISBN 978-80-7262-469-0

Přílohy

1. Dotazník

Dotazník

1. Kolikrát za den jdete na stolicí?

.....

2. Stolice bývá

- a. Normální
- b. Řídká
- c. Vodnatá

3. Berete pravidelně nebo alespoň 1x týdně léky proti průjmům?

- a. Ano pokud ano, uveďte název léku a jak často jej užíváte
- b. Ne

4. Míváte nepříjemné nucení na stolicí nebo bolesti v konečniku?

- a. Ano
- b. Ne

5. Berete pravidelně nebo alespoň 1x týdně léky proti nucení na stolicí nebo proti bolesti v konečniku?

- a. Ano pokud ano, uveďte název léku a jak často jej užíváte
- b. Ne

6. Odchází Vám z konečniku hlen?

- a. Ano
- b. Ne

7. Udržíte vždy stolicí?

- a. Udržím
- b. Někdy mám vlhký konečník, ale vložku/plenu nepotřebuji
- c. Někdy stolice unikne, nosím vložku/plenu, ale ne celý den

d. Stolicí neudrším, nosím vložku/plenu celý den

8. Míváte krev ve stolici?

a. Ano

b. Ne

9. Berete pravidelně nebo alespoň 1x do týdne léky proti krvácení z konečníku?

a. Ano pokud ani, uveďte název léku a jak často jej užíváte

b. Ne

10. Kolikrát jdete v noci močit?

.....

11. Míváte nepříjemné nucení na močení nebo pálení při močení?

a. Ano

b. Ne

12. Berete pravidelně nebo alespoň 1x týdně léky proti nucení na močení nebo proti pálení při močení?

a. Ano pokud ani, uveďte název léku a jak často jej užíváte

b. Ne

13. Udržíte vždy moč?

a. Udrším

b. Moč mi často uniká, je to jen pár kapek, vložku nenosím

c. Moč mi uniká často, nosím vložku, ale ne celý den

d. Moč neudrším, nosím vložku/ plenu celý den

e. Moč neudrším, musím mít cévku

14. Míváte krev ve stolici?

- a. Ano pokud ano, uveďte jak často (kolikrát za týden nebo za měsíc)
- b. Ne

15. Berete pravidelně nebo alespoň 1x týdně léky proti krvácení z močového měchýře?

- a. Ano pokud ano, uveďte název léku a jak často jej užíváte
- b. Ne

16. Máte některou z uvedených nemocí?

- a. Cukrovka
- b. Vysoký krevní tlak
- c. Nemoc tenkého nebo tlustého střeva
- d. Hemoroidy
- e. Žádné

17. Měl jste někdy operaci břicha?

- a. Ano co Vám operovali a v kterém roce to bylo
- b. Ne

18. Užíváte léky proti srážení krve?

- a. Ano pokud ano, uveďte název léku a jak často jej užíváte
- b. Ne