

UNIVERZITA PARDUBICE  
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2018

Barbora Trantová

Univerzita Pardubice  
Fakulta zdravotnických studií

Radioterapeutická léčba skeletových metastáz

Barbora Trantová

Bakalářská práce

2018

Univerzita Pardubice  
Fakulta zdravotnických studií  
Akademický rok: 2016/2017

## **ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE**

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Barbora Trantová**  
Osobní číslo: **Z15112**  
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**  
Studijní obor: **Radiologický asistent**  
Název tématu: **Radioterapeutická léčba skeletových metastáz**  
Zadávající katedra: **Katedra informatiky, managementu a radiologie**

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

1. Studium literatury, sběr informací a popis současného stavu řešené problematiky.
2. Stanovení cílů a metodiky práce.
3. Příprava a realizace výzkumného šetření dle stanovené metodiky.
4. Analýza a interpretace získaných dat.
5. Zhodnocení výsledků práce.

Rozsah grafických prací: **dle doporučení vedoucího**

Rozsah pracovní zprávy: **35 stran**

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam odborné literatury:

1. ADAM, Zdeněk et al. *Kostní nádorová choroba*. Praha: Grada, 2005. ISBN 80-247-1357-8.
2. KOLOMBO, Ivan et al. *Skeletální postižení v uroonkologii*. Praha: Galén, 2005. ISBN 80-7262-342-7.
3. KUPKA, Karel et al. *Nukleární medicína*. Praha: P3K, 2015. ISBN 978-80-8734-354-8.
4. VORLÍČEK, Jiří, ed. *Onkologie*. Praha: Triton, 2012. ISBN 978-80-7387-603-6.


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

Datum zadání bakalářské práce: **1. prosince 2016**

Termín odevzdání bakalářské práce: **7. května 2018**

  
prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.  
děkan

L.S.

  
Věra Záhorová, Ph.D.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 26. února 2018

## **PROHLÁŠENÍ AUTORA**

Prohlašuji:

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

Byla jsem seznámena 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.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 3. 5. 2018

Barbora Trantová

## **PODĚKOVÁNÍ**

Ráda bych poděkovala svému vedoucímu práce panu doc. MUDr. Jaroslavovi Vaňáskovi, CSs. za odborné rady, dále pak panu MUDr. Alešovi Hlávkovi za pomoc s výzkumnou částí a svým blízkým za velkou podporu a toleranci při mém studiu.

## **ANOTACE**

Bakalářská práce je rozdělena na část teoretickou a část praktickou. V teoretické části se řeší problematika kostních metastáz, jejich diagnostika a léčba. A na závěr je věnovaná celá kapitola radioterapii. V praktické části jsou zkoumána data poskytnutá onkologickým oddělením Pardubického kraje.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Kostní metastázy, diagnostika kostních metastáz, léčba kostních metastáz, radioterapie

## **TITLE**

Radiotherapy treatment of skeletal metastases

## **ANNOTATION**

The bachelor thesis is divided into theoretical part and practical part. The theoretical part deals with bone metastases, their diagnosis and treatment. Finally, the entire chapter on radiotherapy is dedicated. The practical part examines the data provided by the Department of Oncology of the Pardubice Region.

## **KEYWORDS**

Bone metastases, diagnosis of bone metastases, treatment of bone metastases, radiotherapy

## OBSAH

Úvod.....	14
1 Cíl práce.....	15
2 Teoretická část.....	16
2.1 Anatomie kostí.....	16
2.2 Úvod do onkologie.....	18
2.2.1 Kostní metastázy.....	19
2.3 Diagnostika kostních metastáz.....	20
2.3.1 Laboratorní vyšetření.....	20
2.3.2 Bioptické vyšetření.....	21
2.3.3 Zobrazovací metody.....	21
2.3.4 Kostní denzitometrie.....	25
2.4 Léčba kostních metastáz.....	25
2.4.1 Analgetická léčba bolesti.....	26
2.4.2 Systémová léčba kostních metastáz.....	26
2.4.3 Lokální léčba kostních metastáz.....	29
2.5 Zevní radioterapie.....	30
2.5.1 Zdroje záření v radioterapii.....	30
2.5.2 Technika ozařování.....	33
2.5.3 Technika léčby, dávky záření a frakcionace.....	34
2.5.4 Účinky záření na nádorové buňky.....	36
2.5.5 Nežádoucí účinky radioterapie.....	37
3 Výzkumná část.....	38
3.1 Výzkumné otázky.....	38
3.2 Metodika výzkumu.....	39
3.3 Analýza získaných dat.....	40
4 Diskuze.....	50



5	Závěr .....	51
6	Použitá literatura .....	52

## SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1 Celotělová scintigrafie skeletu s mnohočetnými kostními metastázami.....	24
Obrázek 2 Lineární urychlovač.....	31
Obrázek 3 Terapeutický rentgenový přístroj .....	32
Obrázek 4 Dávky a frakcionační režimy pro paliativní ozařování kostních metastáz.....	35
Obrázek 5 Graf znázorňující počet léčených pacientů za rok 2016 a 2017.....	40
Obrázek 6 Graf znázorňující pohlaví pacientů .....	41
Obrázek 7 Graf znázorňující věk pacientů .....	42
Obrázek 8 Graf znázorňující výskyt jednotlivých typů primárního nádoru .....	43
Obrázek 9 Graf znázorňující místo výskytu kostních metastáz.....	44
Obrázek 10 Graf znázorňující celkovou dávku při radioterapii .....	45
Obrázek 11 Graf znázorňující dávku na jednu frakci .....	46
Obrázek 12 Graf znázorňující celkový počet frakcí při radioterapii .....	47
Obrázek 13 Graf znázorňující velikost energie a počet polí při radioterapii.....	48
Obrázek 14 Dokončení léčby u pacientů s kostními metastázami.....	49
Tabulka 1 Počet léčených pacientů.....	40
Tabulka 2 Pohlaví pacientů.....	41
Tabulka 3 Věk pacientů .....	42
Tabulka 4 Primární nádory metastazující do kosti .....	43
Tabulka 5 Místo výskytu kostních metastáz.....	44
Tabulka 6 Celková dávka při radioterapii.....	45
Tabulka 7 Dávka na jednu frakci .....	46
Tabulka 8 Počet frakcí .....	47
Tabulka 9 Energie a počet polí .....	48
Tabulka 10 Dokončení léčby .....	49

## SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

AP - předozadní projekce

C páteř - krční páteř

ca - carcinom

cm - centimetr

$^{60}\text{Co}$  - kobalt

$^{137}\text{Cs}$  - cesium

CT - výpočetní tomografie

DNA - deoxyribonukleová kyselina

FDG - fluordeoxyglukóza

Gy, Gray - jednotka absorbované dávky

HBI - polotělové ozáření

keV - kiloelektrovolt

kV - kilovolt

L páteř - bederní páteř

MBq - megabecquerel, jednotka

MLC - počet polí

mmol/l - milimol na litr

MRI - magnetická rezonance

MV - energie

PA - zadopřední projekce

PET - pozitronová emisní tomografie

$^{186}\text{Re}$ -HEDP - rhenium

RTG - rentgen

S páteř - kost křížová

SPECT - jednofotonová emisní tomografie

<sup>89</sup>Sr-chlorid - stroncium

<sup>99m</sup>Tc - technecium

Th páteř - hrudní páteř

## **TERMINOLOGIE**

angiogenní proces - proces novotvorby krevních kapilár

anterior - přední

apoptóza - programovaná smrt

benigní - nezhoubný nádor

diafýza - centrální část kostí

epifýza - kloubní konec kostí

frakcionace - rozdělení na frakce

hyperkalcémie - zvýšená hladina vápníku

karcinom - nádor

lymfocyty - bílé krvinky

maligní - zhoubný nádor

metastáza - druhotné ložisko nádorových buněk

neuropatie - poškození nervů

os - kost

osteolýza - úbytek kostní tkáně

paréza - částečné ochrnutí dolních nebo horních končetin

posterior - zadní

radionuklid - nuklid s nestabilním jádrem

radiorezistentní - necitlivý na záření

radiosenzitivní - citlivý na záření

regenerace - oprava poškozených buněk

reparace - obnovení

## ÚVOD

Bakalářská práce s názvem „Radioterapeutická léčba skeletových metastáz“ pojednává o kostních metastázách a o jejich způsobu léčby.

Kostní metastázy jsou druhotná ložiska zhoubných nádorů, které omezují pacienta v pohybu a způsobují bolesti. Ke zlepšení způsobu života se používá celá řada léčebných prostředků. Efektivní léčebnou metodou v léčbě kostních metastáz je zevní radioterapie.

Začátek práce se věnuje anatomii kosti, je tu popsáno, co je to kostní metastáza. Další část práce se věnuje diagnostice a léčbě kostních metastáz a seznámí čtenáře s principy zevní radioterapie.

Výzkumná část práce se věnuje porovnání počtu onkologických pacientů s kostními metastázami v jednom zdravotnickém zařízení ve dvou po sobě následujících letech a jejich třídění podle následujících kritérií: podle pohlaví, věku, typu primárního nádoru, místa výskytu metastáz, celkové plánované dávky, frakcionace, dávky na jednu frakci a podle nejčastěji používané energie a počtu polí. Sleduje se zde také, u kolika pacientů byla léčba dokončena.

Toto téma bylo vybráno pro svoji zajímavost a aktuálnost.

# 1 CÍL PRÁCE

Cílem této bakalářské práce je popis problematiky kostních metastáz včetně jejich diagnostiky a léčby.

Důraz je kladen zejména na léčbu zevní radioterapií. V jednom zdravotnickém zařízení ve dvou po sobě následujících letech se zjišťuje primárně celkový počet pacientů s kostními metastázami, u jakého primárního nádoru se nejčastěji vyskytují kostní metastázy, místo jejich vzniku a nejčastější plánovaná celková dávka záření.

## 2 TEORETICKÁ ČÁST

### 2.1 Anatomie kosti

Kostra tvoří pevnou oporu těla, proto se označuje také jako pasivní pohybový aparát.

Tvoří ochranný kryt pro některé důležité orgány (např.: mozek, srdce, plíce, atd.). Kostra se skládá z kostí, které jsou spojeny pevně nebo pomocí kloubů (Fiala, Valenta a Eberlová, 2015).

Kost, latinsky os, je orgán. Na stavbě kosti se podílí kostní tkáň, která je tvořena buňkami, osteocyty, dále kolagenními vlákny a mineralizovanou mezibuněčnou hmotou (Fiala et al, 2015).

Kostní tkáň je dvojího typu. První typ je kost vláknitá, fibrilární. U člověka se vyskytuje v dospělosti a to v místech drsnatin při úponu svalů a vazů. Druhým typem je kost lamelózní, vrstevnatá. Ta postupně nahrazuje vláknitou kost a tvoří většinu kostí dospělého člověka. Lamelózní kost se vyskytuje ve dvou formách: kostní tkáň hutná, kompakta, která tvoří diafýzy dlouhých kostí a plášť kostí a kostní tkáň houbovitá, spongióza, která se nachází v epifýzách dlouhých kostí (Fiala et al, 2015).

Kost pokrývá okostice, latinsky periost, jedná se o vazivovou blánu s výjimkou kloubních konců. Okostice je bohatě prokrvená a inervovaná, což zprostředkovává vedení kostní bolesti. Okostice se také podílí se na výživě kosti. Pod periostem je kompakta, která tvoří plášť kosti. Vnitřek kosti tvoří spongióza, která se skládá z kostních trámečků. Ve středu dlouhých kostí je dřevná dutina, která je spolu s prostory mezi trámečci spongiózy vyplněna kostní dřeví. Kostní dřev je měkká tkáň, ve které vznikají krevní buňky. V průběhu ontogeneze se aktivní červená kostní dřev mění na žlutou a je tvořena tukovou tkání. Pro pozdní věk je typická šedá kostní tkáň, která postupně vzniká při ztrátě tuku. V dospělosti dochází ke krvetvorbě v kostech axiálního skeletu, tj. v kostech lebky, obratlů, kosti hrudní, žebrech a kostech pánve (Fiala et al, 2015).

Růst kostí do šířky zajišťuje okostice a růst do délky růstová chrupavka, ve které se nachází hyalinní chrupavka. Tento proces zaniká mezi 18 - 25 rokem života člověka. Vývoj kostí nebo hojení kostí při zlomenině se nazývá osifikace. Osifikací se rozumí přeměna pojivových tkání v kost (Čihák, 2011).



Osifikaci lze rozdělit podle pojivových tkání na osifikaci endesmální (desmogenní) a enchondrální (chondrogenní). Endesmální osifikace zajišťuje přeměnu vaziva v kost. Takto osifikují kosti klenby lebeční. Enchondrální osifikace je přeměna chrupavky v kost a to nejčastěji u kostí končetin. Pro každou kost je typický určitý druh osifikace, místo a počet osifikačních center. Ta se objevují v určitém časovém období a díky tomu lze určit tzv. biologický (kostní) věk. Osifikační centrum se rozděluje na primární a sekundární. Primární osifikační centrum se objevuje v centru budoucí kosti a to mezi sedmým týdnem a čtvrtým měsícem po narození. V sekundárním osifikačním centru se osifikují koncové části kostí a tento proces probíhá od narození až do puberty. Po ukončení osifikace zůstává hyalinní chrupavka jen v místě kloubních ploch (Fiala et al, 2015).

Kosti dělíme na dlouhé, krátké, ploché a nepravidelné. Kosti dlouhé (např.: kost stehenní, kost lýtková, kost vřetenní, atd.) mají diafýzu, centrální část kosti a epifýzu, kloubní konec kosti. Diafýza je tvořena tlustým pláštěm kompakty pokrývající centrální dřeňovou dutinu, která obsahuje kostní dřeň. Epifýza je tvořena spongiózní kostí krytou tenkou vrstvou kompakty. V období růstu je epifýza a diafýza oddělena růstovou chrupavkou, kterou tvoří hyalinní chrupavka (Fiala et al, 2015).

Kosti krátké se svojí stavbou podobají epifýzám dlouhých kostí. Na povrchu kosti je tenký plášť kompakty, který tvoří ploché lamely. Kompakta pokrývá spongiózu, která je hustší a přenáší zatížení na systém trámců. Dřeňová dutina se u krátkých kostí netvoří. Nejdrobnější kosti jsou pokryty kloubní chrupavkou. Do krátkých kostí patří kosti zápěstní a kosti zánártní (Fiala et al, 2015).

Kosti ploché jsou tvořeny dvěma lamelami kompakty, mezi nimiž je spongióza s velkými prostory mezi trámci, které jsou vyplněny krvetvornou dření až do pozdního věku. Kosti ploché se podílejí na stavbě pletenců obou končetin (lopatka, kyčelní kost), hrudníku (hrudní kost) a lebeční klenby (temenní, čelní, spánkové a týlní kosti) (Fiala et al, 2015).

Další druhy jsou kosti nepravidelné, pneumatizované a sezamské. Kosti nepravidelné mají podobnou stavbu jako kosti krátké. Mezi nepravidelné kosti řadíme obratle a kosti tvořící pánev. Kosti pneumatizované mají dutinu pokrytou sliznicí a vyplněnou vzduchem. Tyto kosti se nacházejí pouze na lebce v obličejové a mozkové části (např.: vedlejší dutiny nosní). Kosti sezamské jsou zvláštním druhem krátkých kostí, vyvíjejí se z vazivových uzlů ve šlachách svalů v místech, kde je šlacha mechanicky namáhána.

Nejčastěji se vyskytují u drobných kloubů ruky a nohy. Největší sezamskou kostí je česka u kolenního kloubu (Fiala et al, 2015).

Krevní zásobení do dlouhých kostí lze rozdělit podle diafýzy a epifýzy. V diafýze je arteria nutricia, která vyživuje kostní dřeň, dále periostální cévy a arteria metaphysariae. V epifýze se nachází arteriae epiphysariae. Kostí krátké mají podobné krevní zásobení jako epifýzy dlouhých kostí. Do těchto kostí cévy vstupují na plochách přivrácených ke kloubním pouzdrům a vazům. Krevní zásobení do plochých kostí je zprostředkováno pomocí arteria nutriciae, která je větší než u dlouhých kostí, a periostálních drobných tepének (Čihák, 2011).

Nervová vlákna jsou nejhojnější v okostici, která je kvůli tomu velmi citlivá. Tenká nervová vlákna procházejí podél cév až do Haversových kanálků a do kostní dřene (Čihák, 2011).

## **2.2 Úvod do onkologie**

Onkologie se zabývá prevencí, diagnostikou a nechirurgickou léčbou nádorových onemocnění.

Nádory dělíme do dvou skupin. Prvním z nich jsou benigní, nezhoubné nádory, které vytvářejí struktury podobné strukturám výchozí tkáně, ale tyto struktury nejsou zapojeny do struktur orgánu nebo tkáně. Benigní nádory bývají ohraničené a nevytvářejí metastázy. Nejsou zpravidla životu nebezpečné. Druhou skupinou jsou maligní neboli zhoubné nádory, které ohrožují okolní tkáně a ničí je. Maligní nádory jsou neohraničené a jejich buňky se šíří organismem, kde zakládají vzdálená ložiska, která označujeme jako metastázy (Rejthar, Vojtěšek, 2002).

Metastázy jsou druhotná ložiska nádorových buněk nebo infekce, které vznikly odtržením části nádorových buněk či infekčního agens od primárního ložiska a následným šířením krevními, lymfatickými cestami nebo přímým rozsevem po organismu (Rejthar et al, 2002).

Dále nádory rozdělujeme na primární a sekundární. Primární jsou nádory, které mají svůj původ v místě nálezu. Sekundární nádory mají jiný původ než v místě, kde byly nalezeny (Rejthar et al, 2002).

### 2.2.1 Kostní metastázy

Kostní metastázy patří mezi nejčastější nádorová onemocnění. Do kosti nejčastěji metastazuje: mnohočetný myelom, karcinom prsu, prostaty, bronchogenní karcinom, adenokarcinom ledviny, karcinom močového měchýře, maligní melanom, karcinom štítné žlázy, maligní lymfomy, neuroendokrinní nádory, karcinom kůry nadledvin a kolorektální karcinom. Kostní metastázy dělíme na osteolytické, osteoplastické a smíšené. Kostní metastázy jsou lokalizovány nejvíce v obratlech, pánvi, žebrech, femuru a lebce (Binarová, 2010).

Kostní metastázy vznikají postupně, jejich vývoj se dělí do čtyř fází. V první fázi dochází k uvolňování nádorových buněk z primárního nádoru, ke kterým dochází histologickým či jiným povrchovým faktorům agresivního růstu. Na uvolňování se také podílí zvýšený intratumorózní tlak, který je spojen s oběhovými změnami (Rejthar et al, 2002).

Ve druhé fázi probíhá transport nádorových buněk na nové místo v organismu, a to pomocí lymfatických a krevních cév nebo se transport uskutečňuje v preformovaných dutinách organismu (Rejthar et al, 2002).

Nádorové buňky, které se šíří lymfatickou cestou, se dále dostávají do lymfatických uzlin. Jedná se o nejběžnější způsob šíření nádorů vycházejících z epitelu. Hematogenní cestou se nádorové buňky šíří krví a zachycují se v kapilárách. Krví se šíří nádory vycházející z pojivových tkání a pokročilé nádory epitelu. Nádory mozku nebo vaječnicků se šíří mechanicky preformovanými dutinami (Rejthar et al, 2002).

Ve třetí fázi dochází k nidaci neboli k uhnízdění uvolněných a transportovaných buněk na nové místo. Umístění metastáz je závislé na uspořádání cévního a lymfatického řečiště. Ve čtvrté fázi neboli v konečné fázi probíhá vlastní růst metastáz na novém místě (Rejthar et al, 2002).

Metastazování do kostí se dělí na tři typy. První typ je přímé prorůstání nádoru do přilehlé kosti. Druhý typ je způsoben tepennou embolizací. Třetí typ vzniká v oblasti žilních pletení (Horton, Hill, 1982).

Vznik metastáz ovlivňují některé faktory. V první řadě záleží na druhu nádoru a podle jeho schopnosti metastazovat. Některé nádory nejsou schopny metastazovat a takovéto nádory označujeme jako benigní. Nádory, které metastazují, se označují jako maligní. Dalším faktorem je velikost primárního nádoru. Čím větší je nádor, tím více vytvoří metastáz.

A v poslední řadě ovlivnění angiogenních procesů neboli novotvorbu cév metastázami. Pokročilejší angiogenní činnost nádoru vede k větší pravděpodobnosti vzniku metastáz (Horton et al, 1982).

## **2.3 Diagnostika kostních metastáz**

První známkou postižení kosti nádorovou chorobou je dlouhodobá trvalá bolest dlouhých kostí či páteře bez nejasného vysvětlení. Dochází také k osteolýze. Osteolýzou je označován úbytek kostní tkáně, v nejextrémnějším případě až její úplné vymizení. Postupná osteolýza určité části skeletu vede k jeho mechanickému zeslabení. Pokud je část kosti s tímto mechanickým zeslabením v klidu, nemusí zpočátku vůbec bolet. Počáteční osteolýza je bolestivá pouze při zátěži, při pokračujícím osteolytickém procesu bude docházet k bolesti i v klidu (Adam et al, 2005).

Osteolytické bolesti vznikají dříve, než lze tyto změny detekovat na rentgenovém snímku a proto je důležité provést citlivější zobrazovací vyšetření, např.: scintigrafii skeletu (Adam et al, 2005).

### **2.3.1 Laboratorní vyšetření**

K diagnostice nádorových onemocnění se používá široká škála laboratorních vyšetření, která se liší podle jednotlivých typů nádorů. Mezi základní laboratorní vyšetření patří: sedimentace erytrocytů, hematologická vyšetření, vyšetření moči, biochemická vyšetření a vyšetření nádorových markerů. Nádorové markery jsou laboratorní známky, kterými se nádorová onemocnění projevují. Patří sem některé antigeny, enzymy, hormony a další látky (hormonální receptory nebo s nádorem sdružené proteiny) (Klener, 2002).

Normální hladina vápníku v kostech je 2,2 - 2,65 mmol/l, při kostních nádorech bývá tato hladina vápníku zvýšena na hodnoty 2,7 - 2,9 mmol/l. Hyperkalcémie, zvýšená hladina vápníku, se projevuje změnou kostního metabolismu a je závislá na rozsahu kostní destrukce, resorpce a celkovém stavu pacienta. Jsou dva typy hyperkalcémie, první typ je způsoben zvýšenou resorpcí kosti osteoklasty, jedná se o aktivovaný parathormon a další faktory. Druhý typ je hematologická hyperkalcémie, kde ke stimulaci osteoklastů dochází pomocí různých cytokinů, které jsou uvolňovány nádorovými buňkami (Klener, Vorlíček et al, 1998).

### **2.3.2 Bioptické vyšetření**

Definice bioptického vyšetření:

*„Bioptické vyšetření znamená získání dostatečného množství tkáně k histologickému vyšetření buď peroperačně, nebo endoskopicky zvláště upravenými klišťkami, event. speciálními jehlami nebo trokary“ (Klener, 2002, s. 94).*

Histologickým vyšetřením je možné potvrdit nebo vyloučit diagnózu kostního nádoru, při předchozím podezření na základě zobrazovacích metod. Odebírají se 3 vzorky: 'na peroperační vyšetření, histologické vyšetření a na speciální vyšetření (např.: cytogenetické, imunohistochemické). Odebírá se tkáň o velikosti alespoň 1 cm<sup>3</sup>. Odběr je možný dvěma metodami: otevřenou biopsií nebo punkční biopsií (Klener, 2002).

### **2.3.3 Zobrazovací metody**

Do zobrazovacích metod spadá rentgen, výpočetní tomografie, magnetická rezonance a metody z nukleární medicíny.

#### **a) Rentgenový snímek**

Prostý rentgenový snímek, jehož princip je založen na průniku rentgenových paprsků hmotou a absorpci těchto paprsků, již v dnešní době není vhodnou metodou pro zobrazení kostních metastáz. Viditelné změny na rentgenovém snímku jsou zřetelné až po určité době, kdy je zmenšená kostní denzita (hustota kosti) o 40 - 60%. Své uplatnění má rentgenový snímek, ale v průkazu kostních zlomenin (Adam et al, 2005).

#### **b) Výpočetní tomografie**

Výpočetní tomografie (CT) je radiologická vyšetřovací metoda, která pomocí rentgenového záření umožňuje zobrazení vnitřních orgánů a tkání člověka. Zobrazovací metoda má vysokou rozlišovací schopnost a provádí transverzální řezy a díky tomu je schopna zachytit a znázornit kostní lézi v třídídimenzionálním rozměru. Výhodou oproti magnetické rezonanci je precizní hodnocení kortikálních struktur.

CT vyšetření slouží k diagnostice různých poranění a chorob. Při kostních metastázách slouží CT vyšetření jako diagnostika velikosti rozšíření metastáz v určité oblasti (Adam et al, 2005).

### **c) Magnetická rezonance**

Magnetická rezonance (MRI) je zobrazovací metoda, která umožňuje získat řezy určité oblasti těla, ty dále zpracovat a spojovat do výsledného 3D obrazu požadovaného orgánu. MRI využívá silné magnetické pole a elektromagnetické vlnění s vysokou frekvencí. Vyšetření nenese žádná rizika způsobená zářením. Nevýhodou je určitá hlučnost zařízení. Vyšetření se provádí bez nebo s kontrastní látkou. S použitím kontrastních látek může MRI přinést další informace o povaze ložiska, především zda se jedná o benigní či maligní nádor. Tato metoda se doplňuje kostní biopsií k přesnému posouzení povahy tumoru (Adam et al, 2005).

MRI vyšetření má větší přesnost při zobrazení většiny orgánů, je citlivější při metastatickém postižení kostní dřevě a slouží k detekci případné maligní infiltrace. Maligní infiltrace je nádorové metastatické postižení měkkých plen mozkových a míšních bez přítomnosti lokalizované metastázy (Adam et al, 2005).

### **d) Nukleární medicína**

Nukleární medicína se zabývá diagnostikou a léčbou a to pomocí otevřených radioaktivních zářičů, které jsou aplikovány do organismu. Mezi zobrazovací techniky v nukleární medicíně patří hybridní SPECT/CT a PET/CT přístroje. Výhodou těchto přístrojů je současné provedení scintigrafického a radiodiagnostického vyšetření. Nejčastější vyšetření je scintigrafie skeletu, která umožňuje časně detekovat stadia onemocnění a přehledně zobrazit celý skelet (Kupka, Šlámal, Kubinyi, 2016).

Se scintigrafií skeletu můžeme zobrazit časně změny v metabolismu kostní tkáně a to pomocí osteotropních radiofarmak. Základem vyšetření je aplikace radiofarmak a následná zevní detekce gama záření, které vychází z těla pacienta (Kupka et al, 2016).

#### **1) Celotělová scintigrafie skeletu**

Scintigrafie skeletu je vyšetření, které slouží k zobrazení intenzity kostní přestavby ve skeletu. Celotělová scintigrafie skeletu patří mezi přesné metody při zobrazení kostních metastáz. Nejčastěji se používá osteotropní radiofarmaka na bázi fosfátových komplexů

značených  $^{99m}\text{Tc}$ , jejich aktivita činí 500-800 MBq, u dětí je tato aktivita nižší (Kupka et al, 2016).

Vyšetření probíhá za 2 - 4 hodiny po aplikaci radiofarmak. Pacient je uložen na záda a provádí se celotělové vyšetření z přední a zadní projekce. Podle potřeby se vyšetření může doplnit o lokální scintigramy. Díky vysoké citlivosti při detekci se patologická ložiska zobrazí jako ložiska zvýšené akumulace (ložiska se zvýšenou patologickou kostní přestavbou). Změny na kostním skenu jsou viditelné již o několik měsíců dříve než na běžném rentgenovém snímku (Koranda a kol., 2014).

## 2) Třífázová scintigrafie skeletu

Při tomto vyšetření dochází ke kombinaci dynamické a statické scintigrafie. Třífázové vyšetření poskytuje informaci o rozložení kostní přestavby a umožňuje posoudit prokrvení v postižené oblasti. Třífázová scintigrafie se od celotělové scintigrafie liší v časovém zobrazení od podání radiofarmak. U třífázové scintigrafie začíná vyšetření bezprostředně po intravenózní aplikaci radiofarmak (Koranda a kol., 2014).

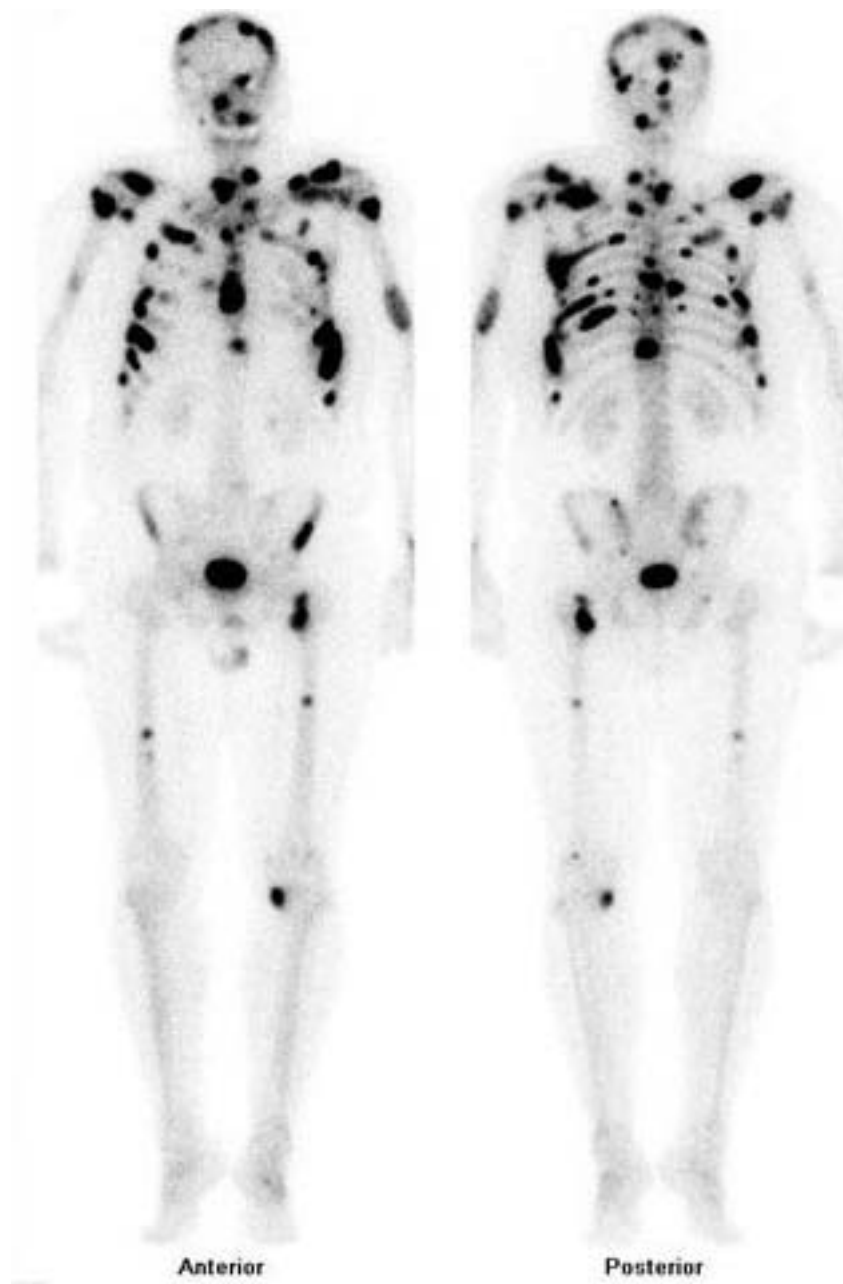
První fáze, fáze angiografická (průtoková), je zahajována ihned po intravenózní aplikaci, zobrazuje průtok krve snímanou částí skeletu. Dynamické snímání trvá 1 - 2 minuty. Druhá fáze, fáze tkáňová, následuje ihned po první fázi. Zachycuje přestup radiofarmak z krevních cest do měkkých tkání a kostí. Snímání probíhá buď sekvenčně v 30sekundových intervalech, nebo se zhotoví 2 statické snímky ve 3. - 5. minutě po podání radiofarmak. Třetí fáze, fáze kostní nebo pozdní fáze, jedná se o statickou celotělovou scintigrafii. Je prováděna v rozmezí 2 - 5 hodin po aplikaci radiofarmak, záleží na věku a hmotnosti pacienta (Kupka et al, 2016).

## 3) SPECT

SPECT je jednofotonová emisní tomografie (scintilační kamera nebo gamakamera). Scintilační kamera je přístroj, který realizuje sérii planárních obrazů vyšetřovaného místa, snímaných pod mnoha různými úhly detektorem kamery obíhajícím kolem pacienta pod úhlem od  $0^\circ$  do  $360^\circ$ . Počítačovou rekonstrukcí se z těchto obrazů rekonstruuje tomografické obrazy řezů vyšetřovaným objektem a ty pak vytvářejí celkový trojrozměrný obraz distribuce radiofarmak (Kupka et al, 2016).

SPECT umožňuje lokalizovat abnormality a má vyšší prostorový kontrast. Slouží jako doplňkové vyšetření k celotělové scintigrafii. Pro zlepšení diagnostiky je možné využít hybridní SPECT/CT, což umožňuje funkční

a anatomické zobrazení, která vedou k lepší orientaci ve snímcích a k přesnější diagnostice ložisek (Kupka et al, 2016).



**Obrázek 1 Celotělová scintigrafie skeletu s mnohočetnými kostními metastázami<sup>1</sup>**

---

<sup>1</sup> MUDr. KRAFT, Otakar, Ph.D., MBA. *Rychlá progresse mnohočetných kostních metastáz* [online]. 2013 [cit. 2018-4-05]. Dostupné z: [http://www.kcsolid.cz/zdravotnictvi/klinicka\\_kapitola/ske/ske-90/ske-90-text.htm](http://www.kcsolid.cz/zdravotnictvi/klinicka_kapitola/ske/ske-90/ske-90-text.htm)



#### **4) PET**

PET je pozitronová emisní tomografie. Jedná se o zobrazovací metodu, jejímž principem je lokalizace místa vzniku fotonů gama, které v těle vznikají při anihilaci pozitronů uvolněných podanou radioaktivní látkou (radiofarmakem FDG neboli fluorodeoxyglukóza) a elektronů. Detekce uvolněných fotonů umožňuje trojrozměrné rekonstrukce aktivity radiofarmak v těle pacienta. PET lépe zobrazuje tkáně, které vychytávají příslušné radiofarmakum. Rychle se dělící nádorové buňky potřebují hodně glukózy, a proto ji akumulují ve zvýšeném množství a díky tomu dochází k lepšímu kontrastu mezi nádorovými buňkami a okolím (Kupka et al, 2016).

Hybridní PET/CT je diagnostická zobrazovací metoda, která umožňuje získávat podrobné informace o anatomické struktuře a metabolické aktivitě (Kupka et al, 2016).

#### **2.3.4 Kostní denzitometrie**

Denzitometrie je metoda, která určuje hustotu minerálů v kosti (bone mineral content - BMC) a hustotu kostní tkáně (bone mineral density - BMD). Vše je vyhodnoceno především na základě množství kalcia v kostech. Vyšetřovací metoda je rychlá, pacienta nezatěžuje a je bezbolestná. Kostní denzitometrie slouží k diagnostice maligní od benigní osteoporózy (Adam et al, 2005).

#### **2.4 Léčba kostních metastáz**

Cílem léčby kostních metastáz je snížení bolesti, zachování funkční nezávislosti, zlepšení kvality života pacientů a oddálení vzniku skeletových komplikací a jejich prevence (Poršová et al, 2007).

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

### 2.4.1 Analgetická léčba bolesti

V první řadě je důležitá analgetická léčba bolesti, aby byl pacientům umožněn plnohodnotný život.

Definice bolesti:

*„Bolest je definována jako nepříjemný subjektivní pocit, který každý člověk prožívá individuálně. Intenzita bolesti může ovlivnit člověka po psychické a fyzické stránce jeho života. Tato emoce je důležitá a užitečná, protože pacient se bude snažit nalézt způsoby, jak ji zmírnit nebo úplně odstranit“ (Knajflová, 2015, s. 34).*

U pacientů s metastatickým postižením skeletu bývá bolest jeden z nezávažnějších projevů nádorového onemocnění. Jejím vedlejším jevem je menší či větší pohybové omezení. Při léčení bolesti se musíme zaměřit na celkovou bolest nebo alespoň na její zmírnění. Léčba je prováděna různými typy analgetik podle stupně bolesti (Poršová et al, 2007).

Pacientům s mírnými bolestmi jsou podávány neopioidní analgetika kombinovaná s koanalgetiky (ibuprofen, paracetamol, nimesulid a další). Při střední bolesti jsou indikovány slabé opioidy (kodein, tramadol a další) nebo můžeme slabé opioidy kombinovat s neopioidními analgetiky. Při silných bolestech je nutné podat silné opioidy (morfin, hydromorfon, oxycodon a další), které lze postupem času navyšovat. Silné opioidy můžeme kombinovat s neopioidními analgetiky nebo s koanalgetiky. Nedoporučuje se kombinovat slabé a silné opioidy (Poršová et al, 2007).

### 2.4.2 Systémová léčba kostních metastáz

Systémová léčba kostních metastáz zahrnuje chemoterapii, hormonální terapii, léčbu bisfosfonáty, biologickou léčbu, radioizotopovou terapii.

#### a) Chemoterapie

Při léčbě chemoterapií jsou podávány léky, které jsou produkty chemické syntézy. Jedná se o léky s cytotoxickým účinkem, které mají utlumující účinek na buněčné dělení. Cílem těchto léků je poškodit nádorovou DNA. Tyto látky se nejčastěji aplikují intravenózně, ale existují i ve formě tabletové. Chemoterapie má řadu nežádoucích účinků, jelikož cytostatika působí nejen na nádorové buňky, ale i na buňky zdravé (Adam, Krejčí, Vorlíček et al, 2011).

Cytostatika se rozdělují podle mechanismu účinku a původu účinných látek. K nejčastějším cytostatikám patří látky alkylační (chlorambucil, melfalan, busulfan), látky s interkalačním účinkem (doxorubicin, mitoxantron) a inhibitory mikrotubulů (taxany, estramustin) (Adam et al, 2011).

#### **b) Hormonální terapie**

Hormonální léčba má velký význam u hormonálně závislých nádorů. Léčba je indikována podle typu primárního nádoru, a to u karcinomu prsu a prostaty. Cílem léčby je zvýšit hladinu hormonů, což vede ke zpomalení nebo k zastavení růstu nádoru. U karcinomu prsu se využívají antiestrogeny (tamoxifen) a inhibitory aromatáz (anastrozol, letrozol, exemestan). U karcinomu prostaty se využívají agonisté gonadoliberinů (goserelin, buserelin, leuprorelin), antiadrogeny (nilutamid, bicalutamid) či estrogeny (testosteronpropionát) (Adam et al, 2011).

#### **c) Léčba bisfosfonáty**

Bisfosfonáty jsou malé organické molekuly, které se vážou na povrch poškozených kostí a tím dochází k potlačení činnosti osteoklastů, buněk které způsobují rozpad kostní tkáně. Bisfosfonáty redukují nové kostní poškození a umožňují hojení již poškozených kostí (Kolombo et al, 2005).

Bisfosfonáty jsou děleny do dvou generací. Pro první generaci je typická nepřítomnost dusíku v molekule, označují se jako jednoduché bisfosfonáty, např.: etidronát, klodronát. Do druhé generace spadají bisfosfonáty, které ve své molekule obsahují dusík, např.: zoledronát, ibandronát (Adam et al, 2005).

Způsob podávání těchto látek je intravenózně nebo per os. Bisfosfonáty mají dobrý vliv na snížení kostní bolesti a tím i snížení potřeby analgetik. Bisfosfonáty jsou velmi dobře tolerovány, ale mají i nežádoucí účinky: horečka, porucha funkce ledvin a osteonekróza čelisti (Adam et al, 2005).

S léčbou bisfosfonáty se doporučuje začít ihned po zjištění výskytu kostních metastáz, jako prevence vzniku patologických zlomenin a bolesti. Přínos léčby je výrazný pouze tehdy, pokud se dostatečně dlouho používá (měsíce až roky) (Adam et al, 2005).

#### **d) Biologická léčba**

Biologická léčba využívá obranyschopnosti organismu v boji proti rakovině, proto ji lze označit také jako imunoterapie. Cílem imunoterapie je obnovit porušenou funkci protinádorové imunity a zapojit ji do léčby zhoubného onemocnění. Oproti záření a chemoterapii je imunoterapie schopna ničit nádorové buňky nezávisle na jejich generačním cyklu. Buňky nejsou ničeny frakcionovaně, ale jsou zlikvidovány úplně. Likvidace závisí na počtu, nesmí jich být příliš mnoho, a zda buňky obsahují specifický nádorový antigen, který je schopen vyvolat odhojovací reakci (Klener, 2002).

Imunoterapie lze rozdělit do několika metod. První metodou je tzv. pasivní imunoterapie. Pasivní imunoterapie může být nespecifická a specifická. Při nespecifické pasivní imunoterapii se aplikuje sérum zdravých jedinců pacientům s nádorem. Specifická pasivní imunoterapie se vyznačuje podáním séra obsahující specifické protilátky proti nádoru. Tyto dvě metody nemají v praxi žádný význam. Do pasivní imunoterapie také spadají monoklonální protilátky, které se uplatňují především v diagnostice prvotních i metastatických ložisek. Tyto látky zpřesňují histopatologické a cytologické vyšetření (Klener, 2002).

Druhou formou imunoterapie je adoptivní imunoterapie. Jedná se o terapii buněk, resp. lymfocyty. Adoptivní imunoterapii lze rozdělit na nespecifickou a specifickou. Nespecifická adoptivní imunoterapie představuje transfúzi čerstvé krve, která obsahuje čerstvé lymfocyty nebo transplantaci kostní dřeně. Při specifické adoptivní imunoterapii dochází k aplikaci dialyzovaných lymfocytů získaných od nemocného nebo od příbuzných, kteří jsou imunizováni stejným nádorem. Další způsob adoptivní imunoterapie je možnost indukovat v organismu pomnožení specifických cytotoxických lymfocytů nebo využití dendritických buněk (Klener, 2002).

Další formou imunoterapie je aktivní imunoterapie, která má posílit účinnost již existující imunitní reakce, proto ji lze označit také jako imunostimulace nebo imunopotenciace. Poslední formou jsou imunomodulátory, které se aplikují nitrožilně nebo subkutánně. Mezi imunomodulátory přirozeného původu patří některé cytosiny a interferony. Ze syntetických imunomodulátorů je známý levamisol (Klener, 2002).

Léčbu doprovází řada nežádoucích účinků, které jsou ale méně významné než u klasické léčby (např.: chemoterapie) (Adam et al, 2011).

#### e) **Radioizotopová terapie**

Terapie pomocí radionuklidů se provádí na oddělení nukleární medicíny. Látka označená vhodným radionuklidem je po intravenózní aplikaci akumulována v nádorové tkáni a tím dochází k efektivnímu způsobu radiační likvidace a lokálnímu analgetickému efektu. Léčba je indikována pacientům s mnohočetnými kostními metastázami, stěhovavými bolestmi ve skeletu nebo recidivujícími (znovu se vracejícími) bolestmi ve skeletu v poli po předchozím ozařování, které se nedaří zvládnout běžnou analgetickou terapií. Používají se radiofarmaka s čistými beta minus nebo smíšenými beta/gama-zářiči, např.:  $^{89}\text{Sr}$ -chlorid,  $^{186}\text{Re}$ -HEDP (hydroxyethylidenediphosphonate). Efekt léčby nastává s určitou latencí, proto léčba není vhodná pro pacienty v terminálních stádiích onkologického onemocnění (Kupka et al, 2015).

### **2.4.3 Lokální léčba kostních metastáz**

Lokální léčba kostních metastáz zahrnuje chirurgickou léčbu a zevní radioterapii.

#### a) **Chirurgická léčba**

K chirurgické léčbě dochází pouze u pacientů s prognózou přežití delší jak 3 - 6 měsíců. Cílem léčby je předejít vzniku patologickým frakturám nebo již vzniklé fraktury stabilizovat. Provádí se exkochleace metastázy, jedná se o vyplnění dutiny cementem. Kost se vyztuží a zpevní. Kost se může stabilizace také osteosyntetickým kovovým materiálem, endoprotézou. Tyto chirurgické zákroky se provádějí v oblastech lidského skeletu, které jsou velmi zatěžovány (např.: femur, páteř) (Čapov, 2008; Kolombo et al, c2005).

#### b) **Zevní radioterapie**

Radioterapie je v současné době jednou z nejúčinnějších metod léčby onkologických onemocnění. Využívá se především k léčbě zhoubných nádorů citlivých na záření (lymfomy, seminomy, karcinom prostaty, bronchogenní karcinom, karcinom prsu a kolorektální karcinom) nebo k léčbě sekundárních zhoubných nádorů neboli metastáz (metastázy do lymfatických uzlin, metastázy do kostí či do mozku). Cílem léčby je zničení nádoru a co nejmenší poškození okolní zdravé tkáně. Ozařování se provádí před chirurgickým výkonem i po něm, nebo může být samotným paliativním léčebným postupem u pokročilých neoperovatelných nádorů. Často se uplatňuje v kombinaci s chemoterapií (Vorlíček, 2012; Jiade, 2011).

## 2.5 Zevní radioterapie

Zevní radioterapie je standardní paliativní léčbou symptomatických kostních metastáz maligních nádorů všech typů (Adam et al, 2011).

Definice paliativní léčby:

*„Paliativní léčba je aktivní léčba poskytovaná pacientovi, který trpí nevléčitelnou chorobou v pokročilém nebo konečném stadiu. Cílem paliativní léčby je zmírnit bolest a další tělesná a duševní strádání a udržet co nejvyšší kvalitu života.“ (Sláma, Kabelka, Vorlíček et al, c2011, s. 25).*

Zevní radioterapie může být aplikována lokálně nebo plošně jako polotělové ozáření v případě rozsáhlejšího skeletálního postižení. Ozáření působí na nádorové buňky cytotoxicky a tlumí bolest. Do léčby záření patří cílené zevní ozáření, polotělové ozáření, intersticiální brachyterapie a hloubková rentgenová terapie (Adam et al, 2011).

### 2.5.1 Zdroje záření v radioterapii

#### a) Lineární urychlovač

Lineární urychlovač je přístroj, který se využívá při ozařování zhoubných nádorových onemocnění v radioterapii. Funguje na principu urychlování elementárních částic elektrostatickým polem mezi elektrodami a jejich prudkého zabrzdění v hlavici přístroje.

Po zabrzdění elementárních částic vzniká vysokoenergetický fotonový svazek záření, který je tvarován clonami kolimátoru, což umožňuje přesné ozáření určité oblasti a díky otočné hlavici je možné ozářit pacienta z více úhlů (Adam et al, 2011).

Součástí lineárního urychlovače jsou klínové filtry, individuální bloky a tubusy, polohovací stůl s plovoucí deskou. Na stěnách ozařovny jsou zaměřovací lasery, které slouží ke správnému uložení pacienta a následné ozáření do potřebného místa. Paprsky laserů jsou vysílány ve třech rovinách (transverzální, frontální, sagitální) (Adam et al, 2011).



Obrázek 2 Lineární urychlovač<sup>2</sup>

#### b) Radioizotopové ozařovače

Ozařovací přístroje využívají jaderné záření, což je energie vznikající rozpadem jádra radioizotopu ( $^{60}\text{Co}$  - kobaltový a  $^{137}\text{Cs}$  - cesiový ozařovač). Kobaltové a cesiové ozařovače mají uplatnění hlavně v paliativní a nenádorové radioterapii a jsou postupně vyřazovány z provozu (Adam et al, 2011).

---

<sup>2</sup> AMEDIS. *Lineární urychlovač Clinac iX*. [online]. 2013 [cit. 2018-04-05]. Dostupné z: <http://www.amedis.cz/produkt/linearni-urychlovac-clinac-ix-38>

### c) Terapeutické rentgenové přístroje

Terapeutické rentgenové přístroje se používají pro léčbu karcinomu kůže, v paliativní léčbě (nejčastěji patní ostruhy) a u nenádorových afekcí. Přístroje produkují záření od 5 zhruba do 400 keV, závisí na hloubce ozařovaného objemu od povrchu těla. Čím je větší hloubka, tím je potřeba větší energii (Adam et al, 2011).



Obrázek 3 Terapeutický rentgenový přístroj<sup>3</sup>

---

<sup>3</sup> Radiobiologie. *Ozářeni* [online]. [cit. 2018-04-05]. Dostupné z: <http://fbmi.sirdik.org/6-kapitola/614/6148.html>



## **2.5.2 Technika ozařování**

### **a) Cílené zevní ozáření**

Patří k nejčastějším používaným způsobům léčby kostních metastáz. Výhodou je nižší riziko vedlejších účinků a možnost podstoupit léčbu ambulantně. Optimální dávka a frakcionační režim je zvolena podle celkového zdravotního stavu pacienta, jeho očekávané doby přežití a velikosti ozařovaného objemu. U pacientů v celkově dobrém stavu, s malým počtem metastáz a s delší dobou přežití se aplikuje záření standardní frakcionací pětikrát týdně 2 Gy, celkově tedy 36 - 40 Gy. U pacientů v celkově horším stavu, s mnohočetným metastatickým postižením a s nižší dobou přežití se aplikuje ozáření akcelerované (např.: 12 x 2,5 Gy, 10 x 3 Gy, 5 x 4 Gy) nebo jednorázové (1 x 8 Gy). Ozáření se provádí 1 – 3x týdně (Adam et al, 2011).

Akcelerované režimy mají vyšší riziko vzniku ireverzibilních pozdních změn zdravých tkání po ozáření (např.: fibrózy tkání a orgánů, lymfedémy, neuropatie až parézy). Pozdní změny vznikají 1 - 3 roky po ozáření a mohou významně ovlivnit kvalitu života pacienta (Šlampa, Petera et al 2007).

### **b) Polotělové (velkoobjemové) ozáření**

Polotělové ozáření se provádí u mnohočetného rozsevu metastatických ložisek. Technika polotělového ozáření (half body irradiation - HBI) se dělí na ozařování horní nebo dolní poloviny těla, záleží na lokalizaci kostních metastáz. Ozařuje se dvěma protilehlými poli předozadní (AP) a zadopřední (PA). Horní HBI - horní okraj tohoto pole je dolní čelist a dolní okraj je v místě pupeční jizvy. Dolní HBI - horní okraj začíná v místě pupeční jizvy a dolní okraj končí v horní třetině femuru (Šlampa et al, 2007).

Ozařování probíhá jednorázově (6 - 8 Gy) nebo frakcionaně (celková dávka 15 Gy, dávka na frakci 2,5 - 3 Gy), dají se používat i jiné frakcionační dávky. Při ozařování horní poloviny těla je aplikovaná dávka 10 Gy na 1 týden při klasické frakcionaci (5 frakcí, dávka na frakci 2 Gy). Při ozařování dolní poloviny těla je aplikovaná dávka 14 Gy na 1,5 týdne při klasické frakcionaci. Cílem ozáření je zmírnit bolest a zamezit vzniku fraktury (Šlampa et al, 2007).

Analgetická účinnost při tomto ozařování je vysoká. Bolest při ozařování ustupuje docela rychle, u poloviny pacientů již po 48 hodinách. Nové bolesti se objevují méně často než při lokálním ozáření (Šlampa et al, 2007).

Před zahájením léčby a v průběhu léčby je důležitá kontrola krevního obrazu. Nedoporučuje se zahajovat léčbu při poklesu hodnot leukocytů a trombocytů pod normální hodnoty.

Normální počet leukocytů je  $4 - 9 \cdot 10^9$  v 1 litru krve a normální počet trombocytů je kolem  $150 - 300 \cdot 10^9$  v 1 litru krve (Šlampa et al, 2007).

### **c) Intersticiální brachyterapie**

Intersticiální brachyterapie je založena na implantaci zdroje do nádoru. Používají se aplikátory ve formě plastických katétrů či kovových jehel, které mohou být zavedeny při operačním výkonu nebo bez operačního výkonu. Tato technika se nejčastěji využívá v léčbě karcinomu prostaty, v léčbě maligní míšní komprese a v léčbě karcinomu prsu. Z hlediska doby trvání lze aplikaci rozdělit na dočasnou a permanentní. Dočasná aplikace využívá techniku automatických afterloadigů, která umožňuje odstranit zdroj po aplikaci a ozáření. Zdrojem jsou radioizotopy s vyšší energií (např.:  $\text{Ir}^{192}$  nebo  $\text{Cs}^{137}$ ). U permanentní aplikace jsou radioizotopy po aplikaci ponechány v nádoru, pro tento způsob jsou využívány radioizotopy s krátkým poločasem rozpadu (např.:  $\text{Au}^{198}$  nebo  $\text{I}^{125}$ ) (Adam et al, 2011).

### **d) Hlubková rentgenová terapie**

Tato technika využívá k ozařování fotonové záření, které vychází z rentgenky, napětí od 150 do 400 kV. Ozařují se ložiska uložená v hloubce větší jak 5 cm. Limitací této léčby je tolerance kůže, jelikož kůže pohltí nejvyšší dávku. Výhodou léčby je lepší absorpce rentgenového záření v kostech než u jiných metod (Adam et al, 2011).

## **2.5.3 Technika léčby, dávky záření a frakcionace**

Ozařování pacientů probíhá vleže. Při bolestech je nutné zvolit takovou polohu, která zajišťuje lepší pohodlí pacientovi a dovoluje nastavení vstupního pole na daném ozařovači. Fixační pomůcky se v tomto případě nepoužívají nebo se volí individuálně (Šlampa et al, 2007).

Plánovací cílový objem se lokalizuje na CT simulátoru a zahrnuje metastázu s 3 - 5 cm bezpečnostním lemem. U metastatického postižení jednoho nebo několika málo obratlů (do tří) se stanovuje plánovací cílový objem pomocí CT řezů (Šlampa et al, 2007).

Technika léčby se odvíjí podle lokalizace kostních metastáz, ale nejčastěji se jedná o techniku jednoho přímého pole. Technika jednoho přímého pole se využívá u metastatických ložisek, která jsou uložena blízko pod povrchem těla (např.: žebra nebo hrudní kost) nebo u mnohočetných obratlových metastáz (Binarová, 2010).

Technika 2 polí se nejčastěji používá při ozáření v hlubších partiích, např.: pánevních kostí či kyčelních kloubů. Při vícečetném postižení lze použít velkoobjemové ozáření skeletu horní či dolní poloviny těla, vhodnou alternativou této techniky je využití radioizotopů selektivně se akumulujících v kostní tkáni (léčba na nukleární medicíně). Při CT plánování ve 3D se využívají dvě konvergentní pole, např. u metastáz v obratlových tělech. U mnohočetného postižení skeletu se používá polotělové ozáření horní nebo dolní poloviny těla (Binarová, 2010).

Celková dávka radioterapie se dělí do jednotlivých dávek neboli frakcí. Rozdělení celkové dávky do frakcí je důležité pro reparaci (obnovení) a regeneraci (oprava poškozených buněk) buněk zdravých tkání (Šlampa et al, 2007).

Nádorové buňky mají nižší regenerační schopnost než zdravé buňky. Cílem frakcionace je tedy využít maximální účinek radioterapie na nádorové buňky a zároveň minimalizovat účinek záření na zdravou tkáň (Šlampa et al, 2007).

Délku a frakcionaci určuje prognóza pacienta (charakter primárního nádoru) a jeho současný zdravotní stav. Nejčastěji se využívá frakcionační režim s celkovou dávkou 30 Gy v 10 frakcích v průběhu 2 týdnů nebo jednorázové ozáření dávkou 8 Gy (Šlampa et al, 2007). Další dávky a frakcionační režimy jsou na obrázku 4.

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 4 Dávky a frakcionační režimy pro paliativní ozařování kostních metastáz<sup>4</sup>**

<sup>4</sup> ŠLAMPA Pavel, Jiří Petera et al. *Radiační onkologie*. 2007, s. 381. ISBN 978-80-246-1443-4.

Účinek jednorázového ozáření má stejný efekt jako vyšší dávky aplikovány frakcionačně. Jednorázové ozáření nebo méně frakcí je používáno u pacientů s bolestmi. Ozáření s vyšším počtem frakcionací se používají u pacientů s předchozím zákrokem na páteři či dlouhých kostí s lézí nad 3 cm, po ortopedických stabilizacích a u pacientů v dobrém klinickém stavu (Šlampa et al, 2007).

#### **2.5.4 Účinky záření na nádorové buňky**

Účinky záření na tkáň bývají různé. Účinky se liší podle struktury a povahy ozařované tkáně. Některé tkáně bývají více radiosenzitivní (citlivé na záření) než jiné tkáně. Nejsenzitivnější jsou lymfatické buňky, zárodečné buňky, pohlavní žlázy a kostní krvetvorná dřev. Středně radiosenzitivní je gastrointestinální trakt. Mezi radiorezistentní (necitlivý na záření) patří mozek (Binarová, 2010).

Záření způsobuje biologické změny na buňce (zejména na DNA), které mohou být neopravitelné a vedou k samotné smrti buňky či neschopnosti se množit. Dochází k jednoduchým nebo k dvojitým zlomům vláken v molekule, k poškození bází, cukrů a vazeb (Binarová, 2010).

Záření způsobuje také fyzikální změny, které vedou k ionizaci molekul uvnitř i vně buněk. Buňky jsou tvořeny molekulou vody, čímž dochází k ionizaci molekul vody a to vede ke vzniku reaktivních produktů (např.: vodíkových nebo hydroxidových radikálů). Radikály mohou interagovat s molekulou DNA a tím způsobit její poškození. Tento účinek se také označuje jako nepřímý (Binarová, 2010).

Nádorové buňky na rozdíl od zdravých buněk reagují na záření jinak. Zdravé buňky mají schopnost opravit poškození, která vznikla zářením a schopnost apoptózy (programovaná buněčná smrt). Nádorové buňky jsou citlivější na záření, jelikož jejich schopnost reparace (obnovení) vzniklého poškození je malá (Binarová, 2010).

### **2.5.5 Nežádoucí účinky radioterapie**

Ozařovány nejsou pouze nádorové buňky, ale je také ozařována zdravá tkáň, jelikož záření někdy prochází zdravou tkání, než se dostane k cílovému objektu. Ozařování okolní tkáně vede k nežádoucím účinkům. Nežádoucí účinky rozdělujeme na lokální a systémové. Nejčastější nežádoucí ozařovanou tkání je kůže, která se projevuje lokálními projevy. Mezi lokální projevy patří erytém, suchá a vlhká deskvamace (olupování kůže), pálení kůže atd. (Binarová, 2010).

Systémové účinky jsou spjaty s celkovým pocitem pacienta po ozařování. Patří sem např.: únava, zvracení, pocit zmatenosti a malátnosti. Projevují se při ozařování velkých objemů (Binarová, 2010).

Nežádoucí účinky také rozdělujeme podle časového průběhu a to na časně, pozdní a velmi pozdní reakce. Časné projevy se objevují bezprostředně nebo do tří měsíců po ozáření. Jejich účinek je dočasný nebo řešitelný, většinou se tyto reakce týkají kůže a sliznic jednotlivých dutin (např.: dutina ústní, sliznice močového měchýře, střev atd.). Časné projevy se objevují při ozáření karcinomu hlavy a krku (Binarová, 2010).

Pozdní projevy vznikají několik týdnů až měsíců po ozáření. Patří sem např.: fibrózy, chronické změny na sliznicích, iradiační stenózy, chronická dermatitida, atd. Mezi velmi pozdní reakce řadíme vznik sekundárních nádorů a mutací (dědičná změna genotypu). Tyto reakce se projevují až za několik let po ozáření (Binarová, 2010).

## **3 VÝZKUMNÁ ČÁST**

### **3.1 Výzkumné otázky**

1. U kolika pacientů byly léčeny kostní metastázy za rok 2016 a 2017?
2. U jakého pohlaví se vyskytují kostní metastázy častěji?
3. V jakém věku se nejčastěji vyskytují kostní metastázy?
4. Jaký typ primárního nádoru nejčastěji metastazuje do kostí?
5. Jaké je nejčastější místo výskytu kostních metastáz?
6. Jaká je nejčastější plánovaná celková dávka při radioterapii?
7. Jaká je nejčastější dávka na jednu frakci?
8. Jaká je nejčastější frakcionace?
9. Jaká je nejčastější používaná energie a počet polí při zevní radioterapii?
10. Byla léčba u pacientů s kostními metastázami dokončena?

## 3.2 Metodika výzkumu

Výzkumná část bakalářské práce se zaměřuje na onkologické pacienty s kostními metastázami v období od ledna roku 2016 do prosince roku 2017 a probíhala na základě sběru dat ze zdravotnické databáze onkologických pacientů s kostními metastázami. Kvantitativní výzkum byl prováděn formou analýzy dat shromážděných ze zdravotnické dokumentace pacientů a následné zpracování výzkumných otázek a vyhodnocení odpovědí. Před zahájením výzkumu byly výzkumné otázky prodiskutovány a následně schváleny vedoucím práce. Podmínkou pro zařazení do výzkumu byl fakt, že onkologický pacient měl u primárního nádoru metastatické poškození skeletu.

Samotný výzkum probíhal v lednu roku 2018 v onkologickém centru v Pardubickém kraji. Celkový počet pacientů s touto diagnózou byl 58. Do výzkumu se zařadilo 57 pacientů, 1 pacient byl z výzkumu vyloučen z důvodu nekompletní dokumentace.

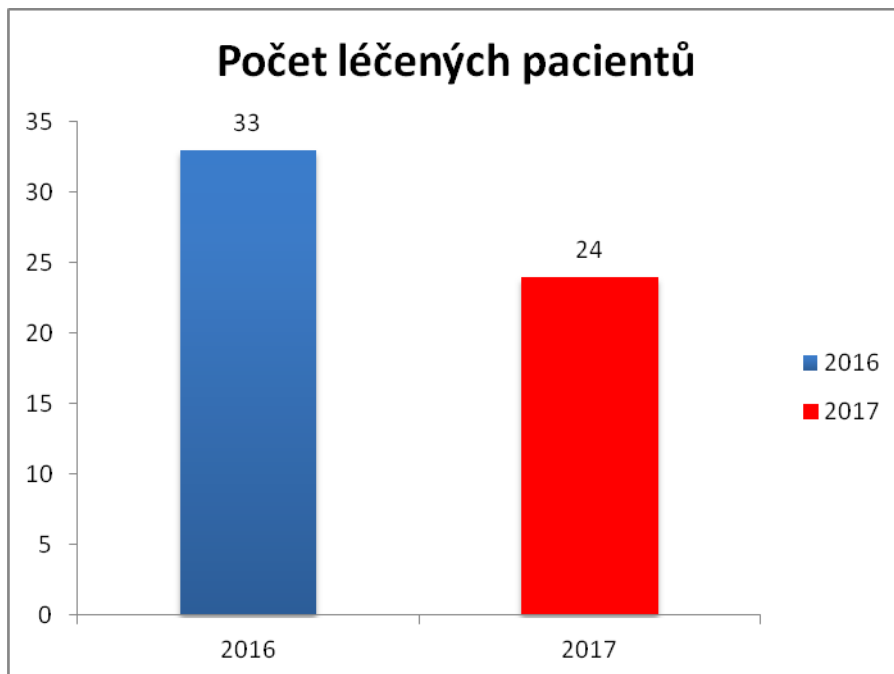
Ve výzkumu byl zjišťován věk, pohlaví pacienta a rok léčby. Byl zkoumán primární nádor, celková dávka pro ozařování, frakcionace, energie a počet polí, dále pak nejčastější místo výskytu kostních metastáz a zda byla léčba dokončena.

### 3.3 Analýza získaných dat

**Otázka č. 1 U kolika pacientů byly léčeny kostní metastázy za rok 2016 a 2017?**

**Tabulka 1 Počet léčených pacientů**

	počet léčených pacientů
2016	33
2017	24
celkem	57



**Obrázek 5 Graf znázorňující počet léčených pacientů za rok 2016 a 2017**

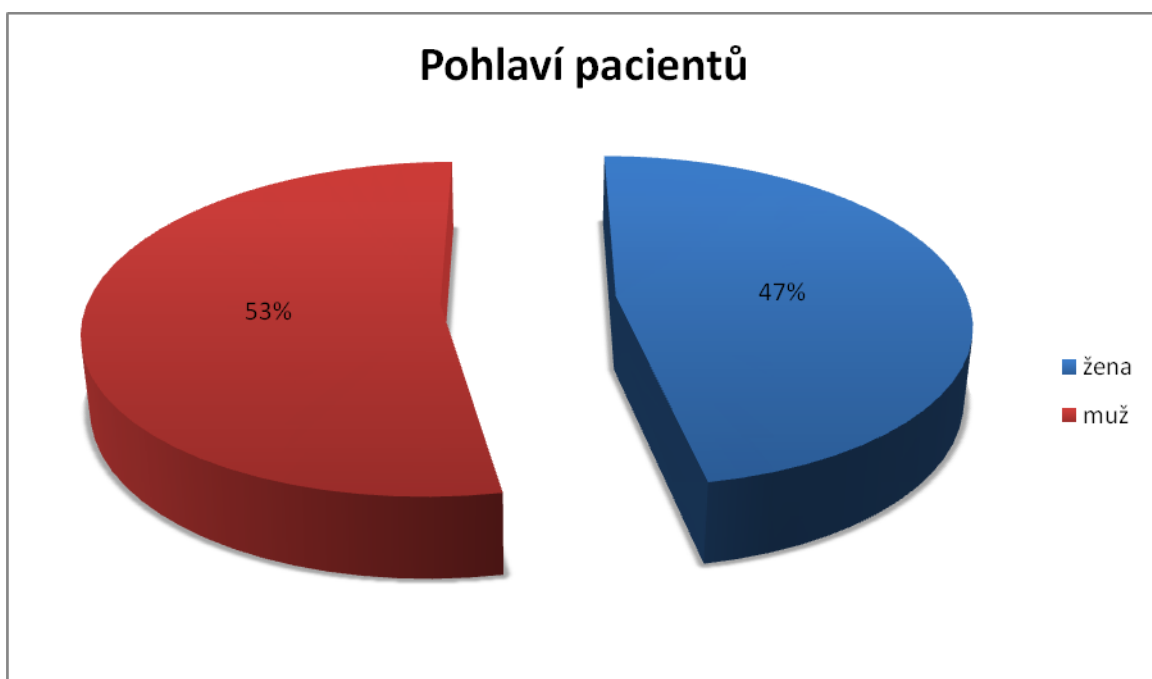
První výzkumná otázka zkoumá počet pacientů s kostními metastázami v jednotlivých letech. Celkový počet pacientů je 57. Z grafu lze vyčíst, že v roce 2016 bylo pacientů s kostními metastázami 33 (58 %) a v roce 2017 jich bylo méně a to 24 (42 %) pacientů.



## Otázka č. 2 U jakého pohlaví se vyskytují kostní metastázy častěji?

Tabulka 2 Pohlaví pacientů

pohlaví	absolutní četnost	relativní četnost v %
žena	27	47 %
muž	30	53 %
celkem	57	100 %



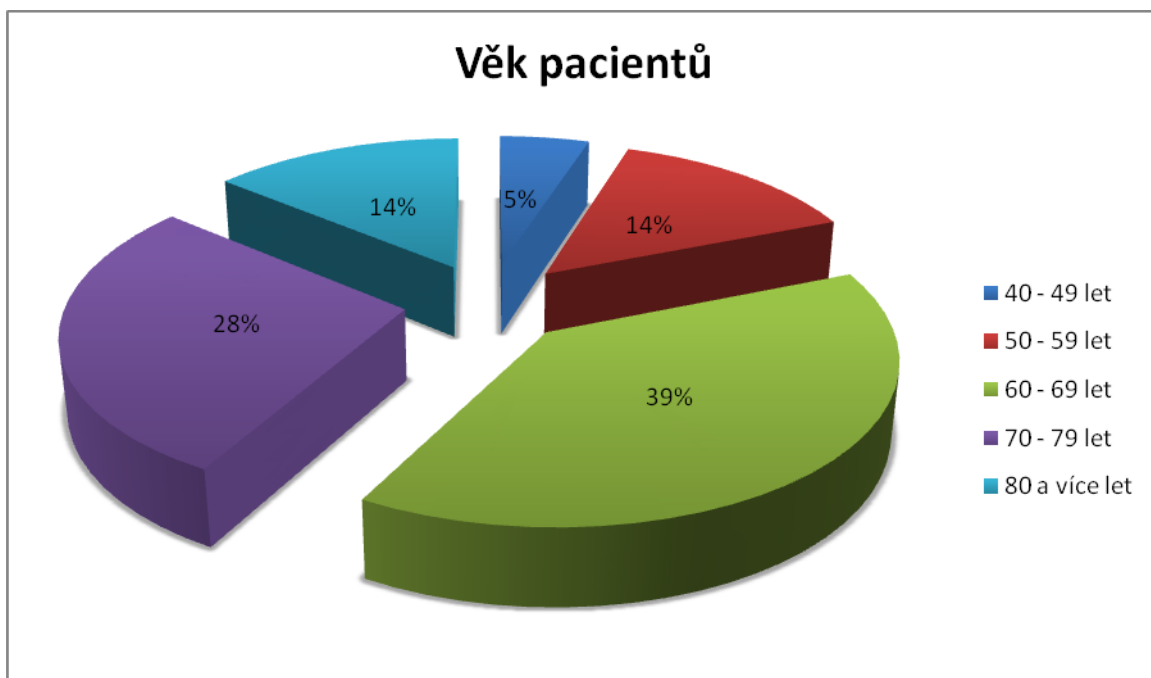
Obrázek 6 Graf znázorňující pohlaví pacientů

Předmětem druhé výzkumné otázky je rozdělení výskytu kostních metastáz podle pohlaví. Celkový počet pacientů je 57. Z grafu vyplývá, že za rok 2016 a 2017 se kostní metastázy vyskytovaly více u mužů, konkrétně ve 30 případech (53 %), než u žen, kde to bylo 27 případů (47 %).

### Otázka č. 3 V jakém věku se nejčastěji vyskytují kostní metastázy?

Tabulka 3 Věk pacientů

Věk	absolutní četnost	relativní četnost v %
40 - 49 let	3	5 %
50 - 59 let	8	14 %
60 - 69 let	22	39 %
70 - 79 let	16	28 %
80 a více let	8	14 %
Celkem	57	100 %



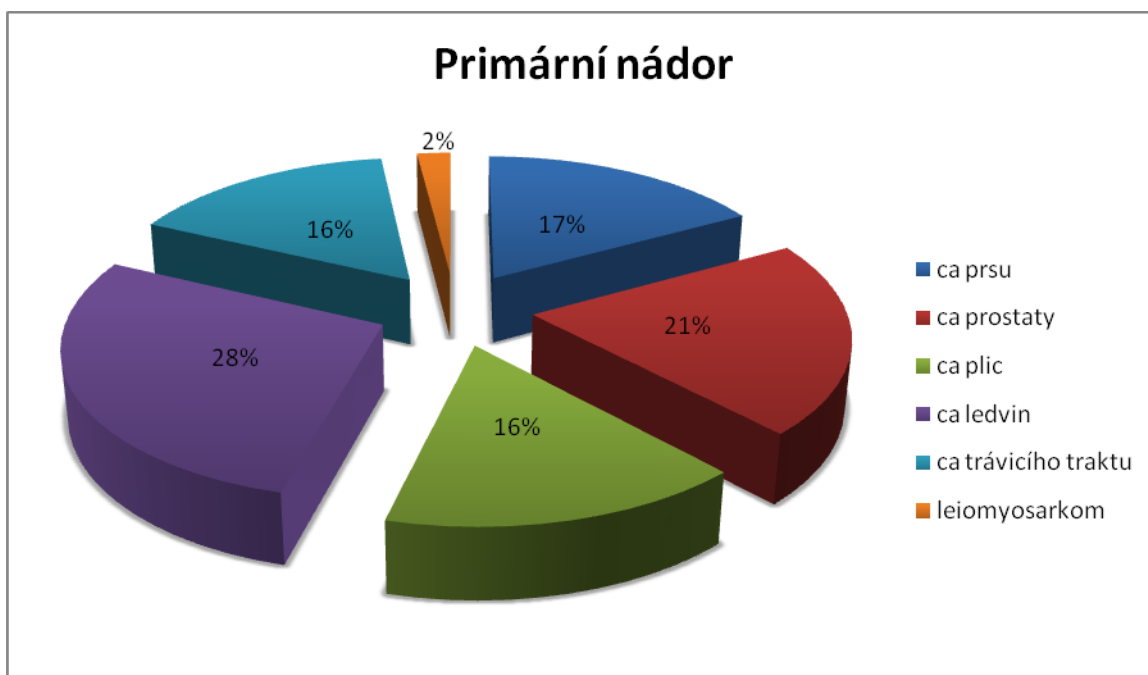
Obrázek 7 Graf znázorňující věk pacientů

Třetí výzkumná otázka zkoumá věkové rozmezí pacientů při vzniku kostních metastáz. Věkové rozpětí se pohybuje od 40 do 80 let a výše. Nejmladšímu pacientovi bylo 44 let a nejstaršímu 89 let. Nejčastější věk nemocného spadal do intervalu 60 - 69 let, těchto pacientů bylo 39 %.

#### Otázka č. 4 Jaký typ primárního nádoru nejčastěji metastazuje do kostí?

Tabulka 4 Primární nádory metastazující do kostí

primární nádor	absolutní četnost	relativní četnost v %
ca prsu	10	17 %
ca prostaty	12	21 %
ca plic	9	16 %
ca ledvin	16	28 %
ca trávicího traktu	9	16 %
Leiomyosarkom	1	2 %
Celkem	57	100 %



Obrázek 8 Graf znázorňující výskyt jednotlivých typů primárního nádoru

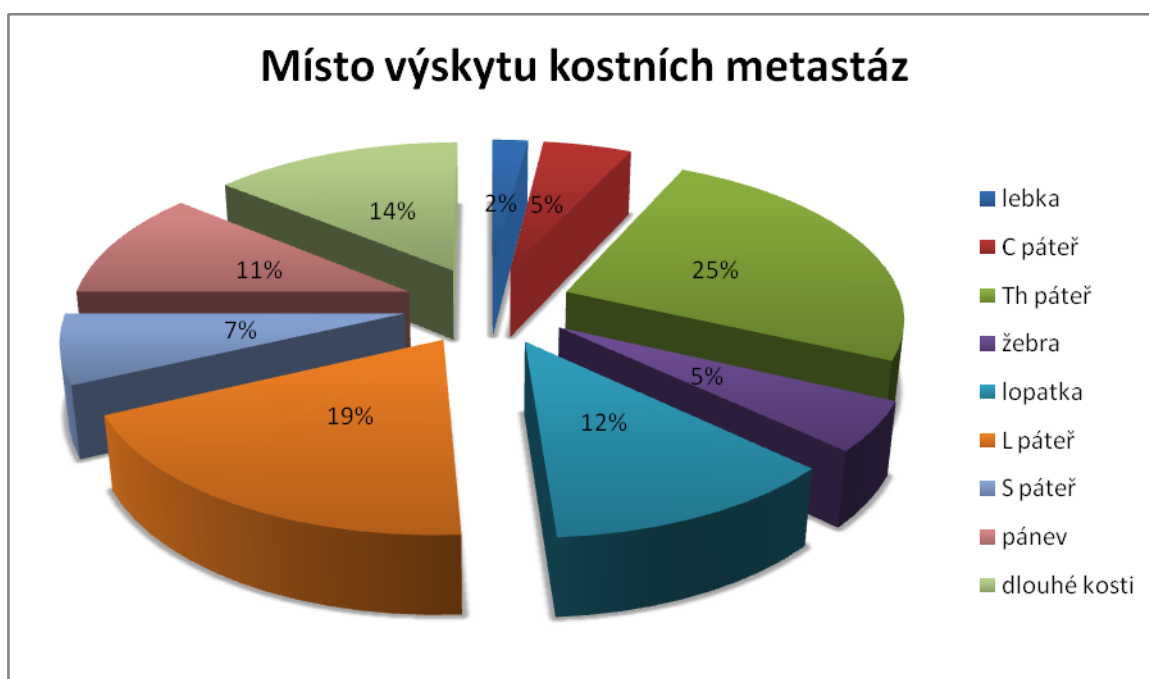
Čtvrtá výzkumná otázka se zabývá nejčastějšími primárními nádory, které metastazují do kostí. Nejpočetnější skupinou je ca ledvin, těchto případů bylo 16, čili 28 % a ca prostaty, kde bylo 12 případů, tedy 21 %. Počty ca prsu, plic a trávicího traktu byly v těchto letech v tomto zařízení shodné. V roce 2016 byla léčena jedna pacientka s leiomyosarkomem\*.

\* Leiomyosarkom je poměrně vzácný nádor vycházející z buněk hladké svaloviny. Nejčastěji vzniká v končetinách, v retroperitoneu, v gastrointestinálním traktu a v ženském pohlavním traktu (Vorlíček, 2012).

## Otázka č. 5 Jaké je nejčastější místo výskytu kostních metastáz?

Tabulka 5 Místo výskytu kostních metastáz

místo výskytu	absolutní četnost	relativní četnost v %
lebka	1	2 %
C páteř	3	5 %
Th páteř	14	25 %
žebra	3	5 %
lopatka	7	12 %
L páteř	11	19 %
S páteř	4	7 %
pánev	6	11 %
dlouhé kosti	8	14 %
Celkem	57	100 %



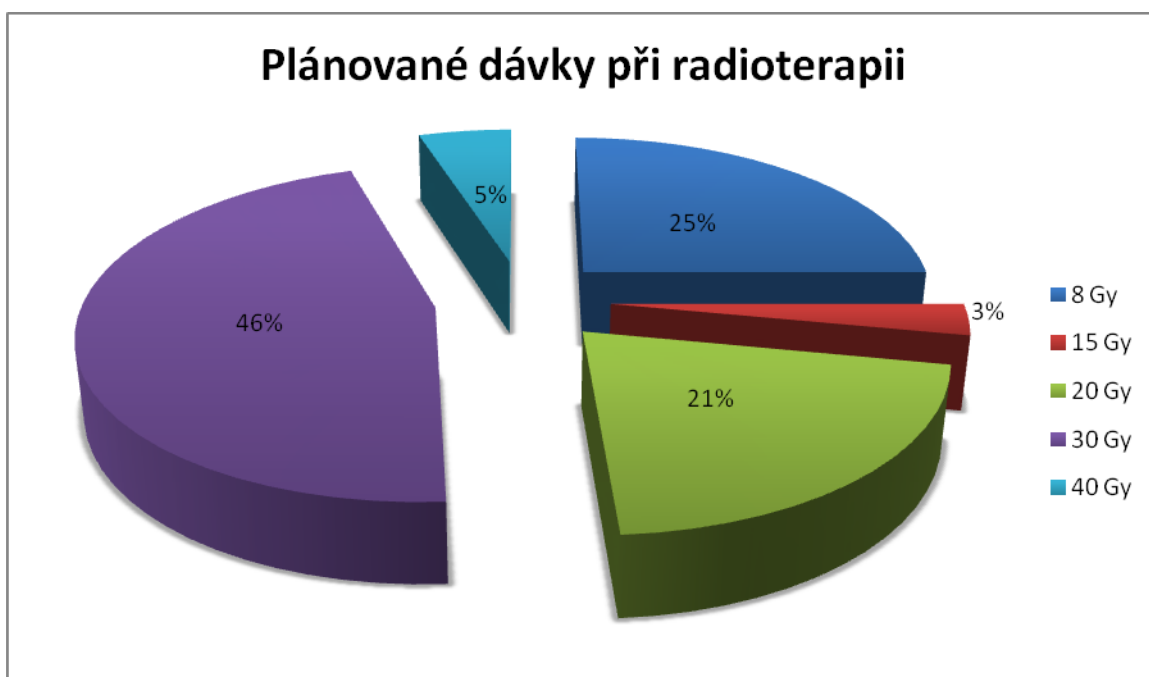
Obrázek 9 Graf znázorňující místo výskytu kostních metastáz

Devátá výzkumná otázka popisuje nejčastější místo výskytu kostních metastáz. Z grafu je možné vyčíst, že nejvíce se kostní metastázy tvoří v Th páteři (25 %) a v L páteři (19 %). Nejméně se tvoří v lebce (2 %). Metastázy v C páteři a žebrech se vyskytovaly shodně v 5 %, v S páteři pak v 7 %.

## Otázka č. 6 Jaká je nejčastější plánovaná celková dávka při radioterapii?

Tabulka 6 Celková dávka při radioterapii

celková dávka	absolutní četnost	relativní četnost v %
8 Gy	14	25 %
15 Gy	2	3 %
20 Gy	12	21 %
30 Gy	26	46 %
40 Gy	3	5 %
Celkem	57	100 %



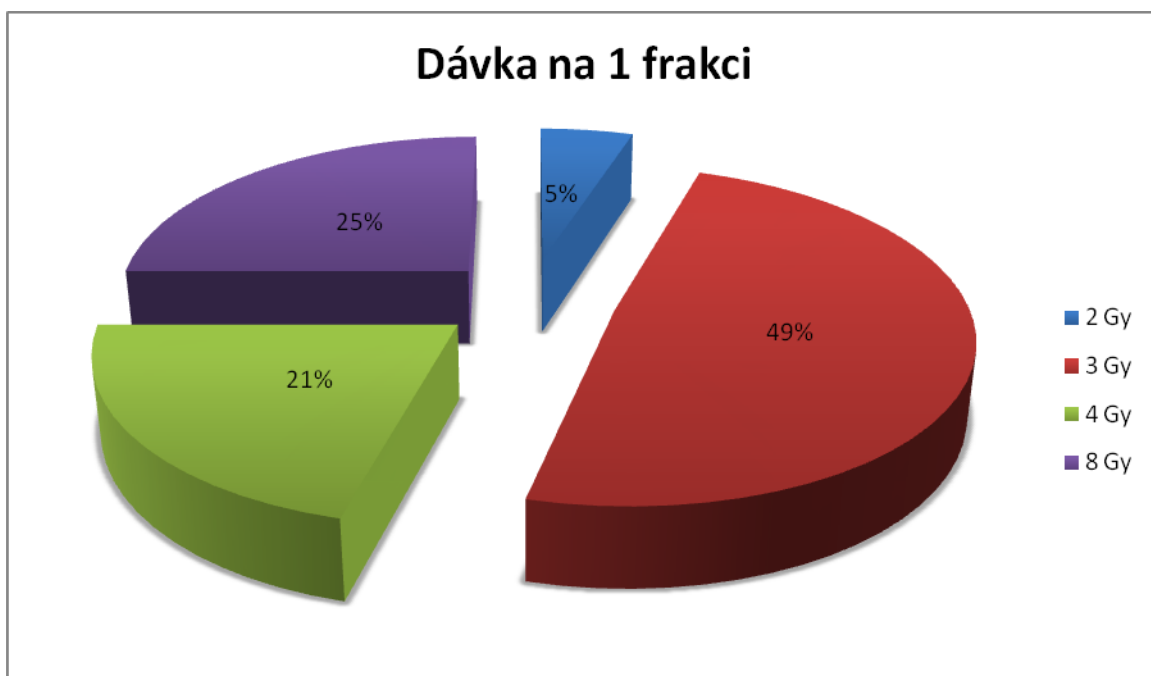
Obrázek 10 Graf znázorňující celkovou dávku při radioterapii

Pátá výzkumná otázka popisuje celkovou dávku pro ozařování kostních metastáz. Nejčastěji plánovaná je celková dávka 30 Gy, ta byla plánována u 46 % pacientů. Ve 25 % případů bylo také plánováno jednorázové ozáření s celkovou dávkou 8 Gy a u 21 % pacientů byla plánovaná celková dávka 20 Gy.

## Otázka č. 7 Jaká je nejčastější dávka na jednu frakci?

Tabulka 7 Dávka na jednu frakci

dávka na 1 frakci	absolutní četnost	relativní četnost v %
2 Gy	3	5 %
3 Gy	28	49 %
4 Gy	12	21 %
8 Gy	14	25 %
Celkem	57	100 %



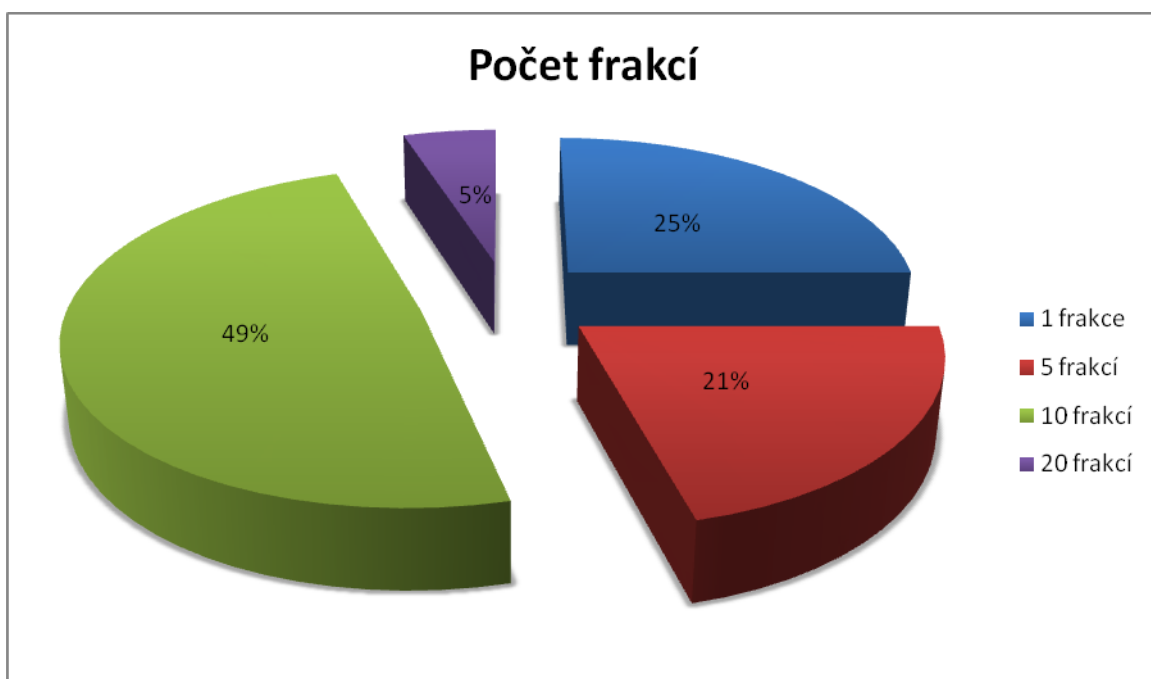
Obrázek 11 Graf znázorňující dávku na jednu frakci

Šestá výzkumná otázka popisuje velikost dávky na jednu frakci. Z grafu vyplývá, že nejčastější dávkou na frakci byly 3 Gy a to u 28 pacientů (49 %). V 25 % případů byla dávka 8 Gy na jednu frakci.

## Otázka č. 8 Jaká je nejčastější frakcionace?

Tabulka 8 Počet frakcí

počet frakcí	absolutní četnost	relativní četnost v %
1 frakce	14	25 %
5 frakcí	12	21 %
10 frakcí	28	49 %
20 frakcí	3	5 %
Celkem	57	100 %



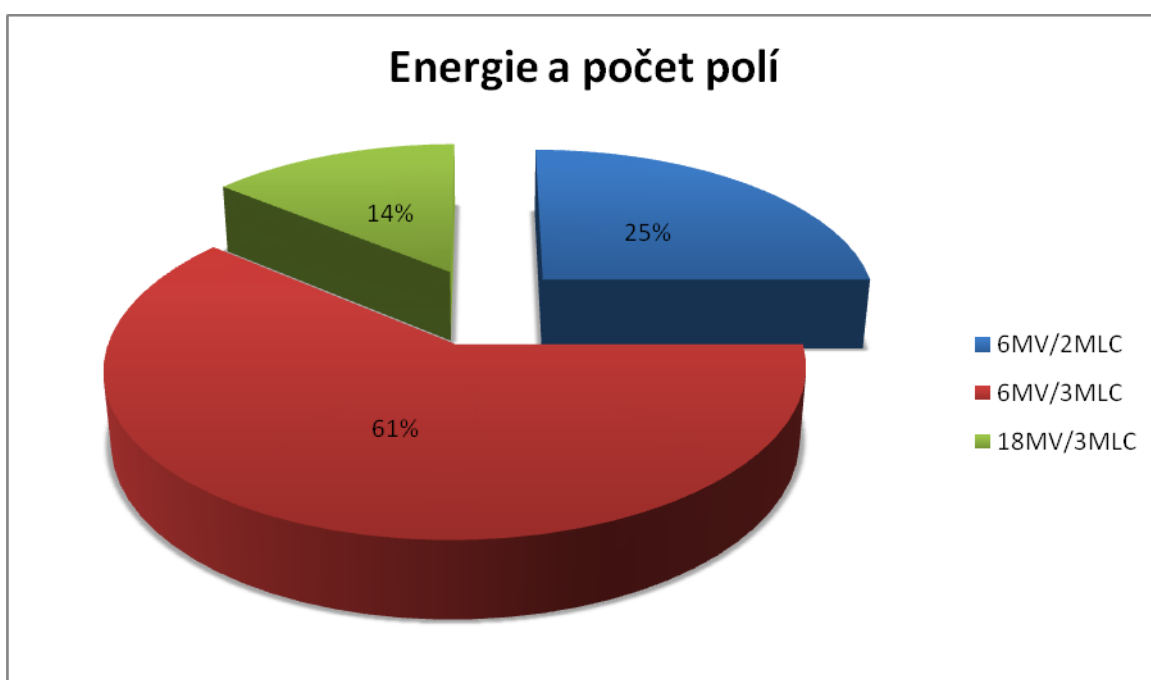
Obrázek 12 Graf znázorňující celkový počet frakcí při radioterapii

Sedmá výzkumná otázka zkoumá počet frakcí při ozařování kostních metastáz. Nejčastější počet frakcí byl v těchto letech 10 (49 %). V 25 % případů se použilo jednorázové ozáření.

## Otázka č. 9 Jaká je nejčastější používaná energie a počet polí při zevní radioterapii?

Tabulka 9 Energie a počet polí

energie/počet polí	absolutní četnost	relativní četnost v %
6MV/2MLC	14	25 %
6MV/3MLC	35	61 %
18MV/3MLC	8	14 %
Celkem	57	100 %



Obrázek 13 Graf znázorňující velikost energie a počet polí při radioterapii

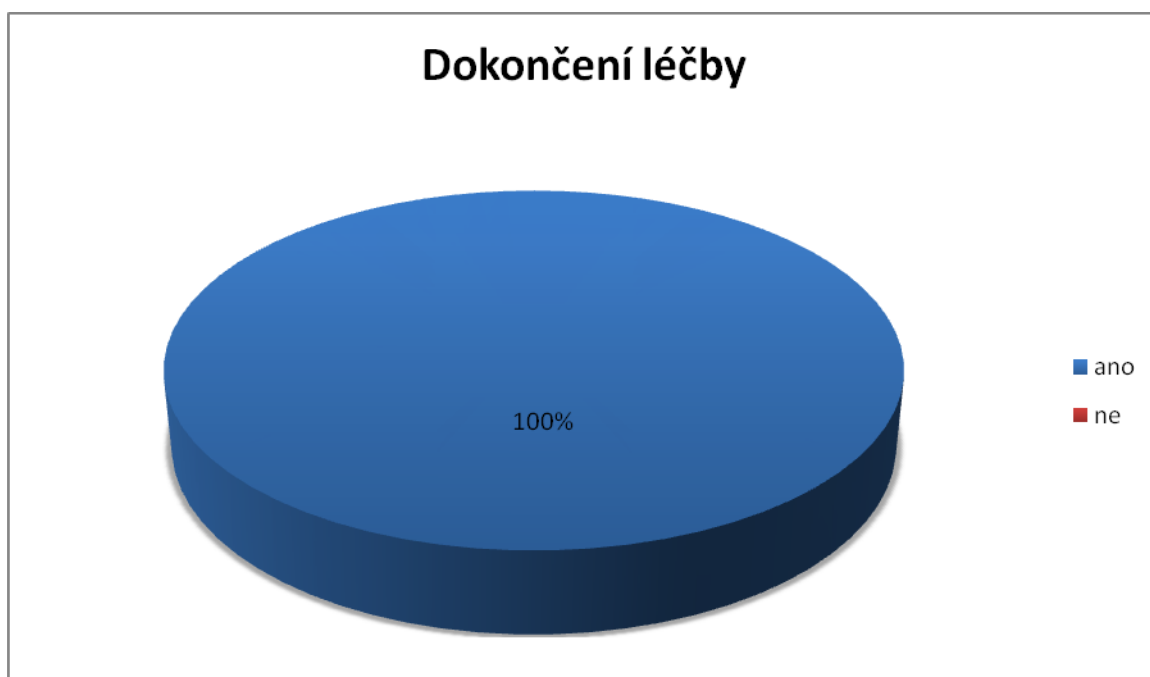
Osmá výzkumná otázka popisuje energii a počet polí zvolených při ozařování kostních metastáz. Nejčastějším případem byla energie 6 MV se 3 MLC, v 61 % případech. V 25 % případech byla použita energie 6 MV se 2 MLC.



## Otázka č. 10 Byla léčba u pacientů s kostními metastázami dokončena?

Tabulka 10 Dokončení léčby

dokončení léčby	absolutní četnost	relativní četnost v %
Ano	57	100 %
Ne	0	0 %
Celkem	57	100 %



Obrázek 14 Dokončení léčby u pacientů s kostními metastázami

Desátá výzkumná otázka zkoumá, zda byla u všech pacientů 57 (100 %) dokončena léčba. Z grafu vyplývá, že léčbu radioterapií dokončili v těchto letech, v tomto zařízení všichni pacienti.

## 4 DISKUZE

Celkový počet pacientů s kostními metastázami za rok 2016 a 2017 byl 57. V roce 2016 bylo o 9 pacientů více než v roce 2017. S kostními metastázami bylo léčeno více mužů a to 53 %. Nejčastější výskyt tohoto onemocnění byl zaznamenán ve věkové kategorii od 60 do 69 let (u 39 % případů), druhý nejčastější ve věkové kategorii od 70 do 79 let (u 28 % případů). Nejmladšímu pacientovi s touto diagnózou bylo 44 let a nejstaršímu 89 let.

Podle Binarové do kostí nejčastěji metastazuje mnohočetný myelom, karcinom prsu a karcinom prostaty (Binarová, 2010, s. 195). Podle výzkumu byl nejčastější primární nádor ledvin a to u 28 % pacientů, dále pak karcinom prostaty (21 %) a u 17 % pacientů karcinom prsu. Celkové zastoupení těchto tří nejčastějších primárních nádorů, které metastazovaly do kostí, dosahovalo 66 %. V roce 2016 byla léčena jedna pacientka s leiomyosarkomem.

Nejčastější lokalizace kostních metastáz je v páteři, pánvi a dlouhých kostech (Binarová, 2010, s. 194). Ve zkoumaném vzorku se kostní metastázy nejčastěji vyskytovaly v páteři (u 56 % pacientů), v dlouhých kostech, dále v lopatce a pánvi (u 37 % pacientů) a u 7 % pacientů se metastázy nacházely v lebce a žebrech.

U Binarové najdeme tvrzení: „*Nejčastěji se využívá jednorázové ozáření v dávce 8 Gy, frakcionované ozáření 3 x 5 Gy či 5 x 4 Gy, popř. 10 x 3 Gy*“ (Binarová, 2010, s. 194). Z výzkumu vyplynulo, že nejčastěji se využívá frakcionované ozáření 10 x 3 Gy s celkovou dávkou 30 Gy a to již u 46 % pacientů. U 25 % pacientů bylo použito jednorázové ozáření 8 Gy.

Šlampa uvádí, že přibližně 80 % pacientů podstoupí léčbu radioterapií z paliativního hlediska a z toho polovina pacientů udává úlevu od bolesti. Všichni pacienti, kteří byli do výzkumu zahrnuti, podstoupili paliativní radioterapii a 80 % pacientů udává úlevu od bolesti. Zbýlých 20 % pacientů podstoupilo léčbu radioterapií znovu a to dvakrát až třikrát během dvou let.

## 5 ZÁVĚR

Bakalářská práce pojednává o radioterapeutické léčbě skeletových metastáz. Práce je rozdělena na část teoretickou a část výzkumnou.

Teoretická část práce pojednává o anatomii kostí, dále o kostních metastázách, diagnostice a léčbě kostních metastáz a jedna kapitola je věnována zevní radioterapii.

Ve výzkumné části byly stanoveny čtyři cíle, zjistit: počet pacientů s kostními metastázami v jednom zdravotnickém zařízení ve dvou po sobě následujících letech, typ primárního nádoru, místa výskytu metastáz a celková plánovaná dávka. Výsledkem bylo, že celkový počet pacientů s kostními metastázami byl 57 s častějším výskytem u mužů a to v 53 % případech. Další zkoumaný prvek byl primární nádor. Bylo zjištěno, že nejčastějším primárním nádorem je karcinom ledvin (u 28 % případů), druhým nejčastějším je karcinom prostaty (u 21 % případů) a dále karcinom prsu (u 17 % případů). Nejčastěji se kostní metastázy tvoří v páteři (u 56 % případů), ve 37 % případů v dlouhých kostech, lopatkách, nebo v pánvi a u 7 % případů byly metastázy lokalizovány v lebce a žebrech. Nejčastěji zvolenou celkovou dávkou při ozařování kostních metastáz byla dávka 30 Gy v 10 frakcích, 3 Gy na jednu frakci. Z tohoto výzkumného vzorku dokončili léčbu radioterapií všichni pacienti. Výzkumné cíle byly splněny.

## 6 POUŽITÁ LITERATURA

ADAM, Zdeněk, P. Ševčík, J. Vorlíček, M. Mistrík a kolektiv. *Kostní nádorová choroba*. 1. vyd. Praha: Grada, 2005. ISBN 80-247-1357-8.

ADAM, Zdeněk, Marta Krejčí, Jiří Vorlíček et al. *Obecná onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2011. ISBN 978-80-7262-715-8.

AMEDIS. *Lineární urychlovač Clinac iX*. [online]. 2013 [cit. 2018-04-05]. Dostupné z: <http://www.amedis.cz/produkt/linearni-urychlovac-clinac-ix-38>

BINAROVÁ, Andrea. *Radioterapie*. 1. vyd. Ostrava, 2010. ISBN 978-80-7368-701-4.

ČAPOV, Ivan et al. *Chirurgie orgánových metastáz*. 1. vyd. Praha: Galén, 2008. ISBN 978-80-7262-493-5.

ČIHÁK, Radomír. *Anatomie 1*. 3. dopl. a přeprac. vyd. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-3817-8.

FIALA, Pavel, Jiří Valenta a Lada Eberlová. *Stručná anatomie člověka*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2015. ISBN 978-80-246-2693-2.

HORTON, John, George J. Hill. *Klinická onkologie*. 1. vyd. Praha: Avicenum, 1982. ISBN 08-066-82.

JIADÉ, J. Lu, Brady W. Luther. *Decision Making in radiation oncology*. Springer, 2011. ISBN 978-3-642-12462-4.

KNAJFLOVÁ, Žaneta. *Paliativní léčba bolestivých kostních metastáz pomocí radionuklidů*. Pardubice, 2015, s. 34. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice, Fakulta zdravotnických studií. Vedoucí práce Ing. Jiří Kulíř.

KLENER, Pavel. *Klinická onkologie*. 1. vyd, Praha: Galén, 2002. ISBN 80-7262-151-3.

KLENER, Pavel, Jiří Vorlíček et al. *Podpůrná léčba v onkologii*. 1. vyd. Praha: Galén, 1998. ISBN 80-902501-2-2.

KOLOMBO, Ivan, Jitka Kolombová, Jan Dvořáček, Tomáš Hanuš et al. *Skeletální postižení v uroonkologii*. 1. vyd. Praha: Galén, c2005. ISBN 80-7262-342-7.

KORANDA, Pavel a kol. *Nukleární medicína*. 1. vyd. Olomouc, 2014. ISBN 978-80-244-4031-6.

KUPKA, Karel, Martin Šlámal, Jozef Kubinyi a kol. *Nukleární medicína*. 2.vyd. Praha: P3K, 2016. ISBN 978-80-903584-9-2.

MUDr. KRAFT, Otakar, Ph.D., MBA. *Rychlá progresse mnohočetných kostních metastáz* [online]. 2013 [cit. 2018-4-05]. Dostupné z: [http://www.kcsolid.cz/zdravotnictvi/klinicka\\_kapitola/ske/ske-90/ske-90-text.htm](http://www.kcsolid.cz/zdravotnictvi/klinicka_kapitola/ske/ske-90/ske-90-text.htm)

PORŠOVÁ, Matina, Jaroslav Porš, Ivan Kolombo, Richard Pabišta. *Současná léčba kostních metastáz*. Urologie pro praxi, 2007, roč. 8, č. 6, s. 272-280. ISSN 1213-1768.

Radiobiologie. *Ozáření* [online]. [cit. 2018-04-05]. Dostupné z: <http://fbmi.sirdik.org/6-kapitola/614/6148.html>

REJTHAR, Aleš, Bořivoj Vojtěšek. *Obecná patologie nádorového růstu*. 1. vyd. Praha: Grada, 2002. ISBN 80-247-0238-X.

SLÁMA, Ondřej, Ladislav Kabelka, Jiří Vorlíček et al. *Paliativní medicína pro praxi*. 2., nezměn. vyd. Praha: Galén, c2011. ISBN 978-80-7262-849-0

ŠLAMPA, Pavel, Jiří Petera et al. *Radiační onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2007. ISBN 978-80-246-1443-4.

VORLÍČEK, Jiří (ed.). *Onkologie*. 1. vyd. Praha: Triton, 2012. ISBN 978-80-7387-603-6.