UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2019 Markéta Plhalová

Univerzita Pardubice

Fakulta zdravotnických studií

Využití hypertermie při radioterapii

Markéta Plhalová

Bakalářská práce

2019

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: **2017/2018**

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení:	**Markéta Plhalová**
Osobní číslo:	**Z16128**
Studijní program:	**B5345 Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor:	**Radiologický asistent**
Název tématu:	**Využití hypertermie v radioterapii**
Zadávající katedra:	**Katedra klinických oborů**

Zásady pro vypracování:

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. BINAROVÁ, Andrea. Radioterapie. Vyd. 1., dotisk. Ostrava: Ostravská Univerzita v Ostravě, Lékařská fakulta, 2012. ISBN 978-80-7368-701-4.
2. HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. Základy radiační onkologie. Brno: Masarykova univerzita, 2012. ISBN 978-80-210-6061-6.
3. MASOPUST, Jaroslav, et al.Patobiochemie buňky.1. vydání.Praha :Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta,2003.344 s.ISBN 80-239-1011-6.
4. PEEKEN, Jan C., Peter VAUPEL a Stephanie E. COMBS. Integrating Hyperthermia into Modern Radiation Oncology: What Evidence Is Necessary?. Frontiers in Oncology [online]. 2017, 7 [cit. 2018-11-12]. DOI: 10.3389/fonc.2017.00132. ISSN 2234-943X. Dostupné z: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2017.00132/full.
5. ROSINA, Jozef a Leoš NAVRÁTIL, ed. Lékařská biofyzika. Praha: Manus, 2000. ISBN 80-902318-5-3.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Věra Záhorová, Ph.D.**
Katedra klinických oborů

Datum zadání bakalářské práce: **1. prosince 2017**

Termín odevzdání bakalářské práce: **2. května 2019**

prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.
děkan

L.S.

Mgr. Jan Pospíchal, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 4. března 2019

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 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.

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 20. 4. 2019

Markéta Plhalová

PODĚKOVÁNÍ

Chtěla bych poděkovat paní doktorce Záhorové, jakožto vedoucí mé práce za čas a pomoc, kterou mi věnovala. Dále bych chtěla poděkovat své rodině, která mě po celou dobu mého studia ve všem podporovala. Můj vděk patří i mému příteli, který vždy stál po mém boku a rovněž mě podporoval. Nakonec mé poděkování patří panu doktoru Zoulovi, který si na mě i přes svoji pracovní vytíženost udělal čas a poskytnul mi odborné rady.

ANOTACE

Tato práce se zaměřuje na hypertermii a její způsoby využití, které jsou v praxi známy. Možnost hypertermie jako přídatné léčby při boji proti nádorovému onemocnění, je využívána již několik let. Hypertermie znamená zvýšení teploty v oblasti tumoru zpravidla v rozmezí 41-44 °C. Jako samotná metoda léčby nemá pozitivní výsledky, proto je kombinována s radioterapií nebo chemoterapií. K ohřevu dochází po působení mikrovlnného nebo ultrazvukového vlnění.

KLÍČOVÁ SLOVA

Hypertermie, radioterapie, mikrovlnný ohřev, ultrazvukový ohřev.

TITLE

Use of hyperthermia in radiology

ANNOTATION

This bachelor thesis focuses on hyperthermia and its uses, which are well known in practice. The possibility of hyperthermia as adjunctive therapy in the fight against cancer has been used for several years. Hyperthermia means an increase of temperature in the tumor region, usually in the range of 41-44 °C. As treatment method itself it has no positive results, therefore it is combined with radiotherapy or chemotherapy. Heating occurs after exposure to microwave or ultrasonic waves.

KEYWORDS

Hyperthermia, radiotheraphy, microwave heating, ultrasonic heating.

OBSAH

Úvod 12

1 Cíl práce 14

1.1 Cíl teoretické části 14

1.2 Cíl praktické části 14

2 Teoretická část 15

2.1 Buňka 15

2.1.1 Stavební prvky buňky 15

2.1.2 Buněčné dělení 17

2.1.3 Nepřímé dělení - mitóza 18

2.1.4 Redukční dělení – meióza 19

2.1.5 Nádorové bujení 20

2.1.6 Nádorová buňka 21

2.2 Klasifikace nádorových onemocnění 21

2.3 Hypertermie 22

2.3.1 Historie 22

2.3.2 Současnost 23

2.3.3 Rozdělení hypertermie 23

2.3.4 Mechanismus účinku 23

2.3.5 Mechanismus účinku na buněčné úrovni 24

2.3.6 Stimulace imunitního systému 25

2.4 Princip ohřevu tkáně 26

2.4.1 Mikrovlnný ohřev 27

2.4.2 Ultrazvukový ohřev 28

2.4.3 Další způsoby ohřevu tkáně 29

2.5 Hypertermická soustava 29

2.6 Kombinace hypertermie s radioterapií 31

2.6.1 Metodika využití RTHT 32
2.7 Kombinace hypertermie s chemoterapií 32
2.7.1 Metodika při CHTHT 32
2.8 Kontraindikace a indikace 32
2.9 Možné nežádoucí účinky 33
2.10 Souhrn klinických studií 34
2.10.1 Rakovina prsu 34
2.10.2 Rakovina děložního hrdla 34
2.10.3 Rakovina hlavy a krku 35
2.10.4 Rakovina prostaty 35
2.10.5 Ostatní nádorová onemocnění 36
2.11 Úloha radiologického asistenta 37
3 praktická část 38
3.1 Pacient 1 38
3.2 Pacient 2 39
3.3 Pacient 3 41
4 Diskuze 43
4.1 Diskuze k teoretické části 43
4.2 Diskuze k praktické části 44
5 Závěr 45
6 Použitá literatura 47
7 Přílohy 49

SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

Obrázek 1 Buňka 17
Obrázek 2 Mitóza 19
Obrázek 3 Meióza 20
Obrázek 4 Imunologická odpověď nádorové buňky na hypertermii 26
Obrázek 5 Souprava pro aplikaci mikrovlnného záření 28
Obrázek 6 Pracoviště hypertermie s ultrazvukovým přístrojem 29
Obrázek 7 Schéma hypertermické soupravy 31

Tabulka 1 TNM klasifikace 22
Tabulka 2 Stupně tělesné výkonnosti dle WHO 33
Tabulka 3 Výběr z klinických studií 36

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

%	znak procenta
2D	dvourozměrný
3D	trojrozměrný
BER	base – excision repair
°C	stupeň Celsia
CD8+	cytotoxické T buňky
cm	centimetr, jednotka délky
CT	computer tomography, výpočetní tomografie
ČR	Česká republika
DNA	deoxyribonukleová kyselina
Gy	Gray, jednotka dávky
HPV	human papilloma virus, lidský papillomavirus
HSP	heat shock protein, proteiny teplotního šoku
HT	hypertermie
Hz, MHz	Hertz, megahertz, jednotka frekvence
CHT	chemoterapie
IMRT – SIB	Intensity modulated radioterphy - simultaneously integrated boost, Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku s využitím integrované posilující dávky
MHC - I	major histocompatibility complex class I, hlavní histokompatibilní komplex první třídy
MICA	glykoprotein aktivovaný po vystavená teplotnímu šoku
mm	milimetr, jednotka délky
mm^3	milimetr krychlový, jednotka objemu
MRI	magnetická rezonance

NHEJ	non – homogy end - joining
NK	natural killers
ORL	nosní, ušní, krční
PET/CT	hybridní pozitronová emisní tomografie s výpočetní tomografií
PSA	prostatický specifický antigen
RNA	ribonukleová kyselina
RT	radioterapie
RTHT	termoradioterapie
rRNA	ribozomální ribonukleoná kyselina
RTHTCHT	kombinace radioterapie, hypertermie a chemoterapie
TNM	tumor, nodus, metastasis
PEG	perkutální endoskopická gastrostomie
pH	potentional of hydrogen, vodíkový index
UICC	Union for International Cancer Control´s
UV	ultrafialové záření
WHO	Světová zdravotnická organizace

ÚVOD

V dnešní době není nádorové onemocnění nic neobvyklého, patří bez pochyby mezi jedno z nejzávažnějších a velmi rychle se rozšiřujících onemocnění. Dle Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) k roku 2016 stoupá incidence nádorových onemocnění. Mezi nejčastější nádory u žen patří rakovina prsu, u které se incidence pomalu zvyšuje, avšak mortalita stagnuje. Jedním z faktorů stagnování tohoto onemocnění může být včasná diagnostika onemocnění. U mužů patří mezi nejčastější nádorová onemocnění karcinom prostaty. Ve srovnání se zahraničím k roku 2016 má Česká republika prvenství v incidenci karcinomu těla děložního u žen a v incidenci karcinomu ledvin u mužů. Zvyšuje se tedy důraz na diagnostiku primárního onemocnění a snaha o znemožnění možných recidiv. V důsledku toho je do vědomí obyvatelstva vkládána povinnost prevence, jež při diagnostice hraje velmi důležitou roli, někdy může až zachránit život. V České republice je od 45. roku u žen plně hrazen mamografický screening. V rámci prevence by se žena měla dostavit na screeningové vyšetření každé 2 roky. U mužů je od 55 let hrazena prevence karcinomu prostaty. Pacientovi je odebrána krev, která slouží pro zjištění hladiny PSA v krvi. Dále je od 55 let hrazena kolonoskopie, jako screening karcinomu tlustého střeva. V poslední řadě je každá žena od svých 15 let povinna jednou ročně docházet na gynekologické prohlídky, kde je provedeno cytologické vyšetření, tedy stěr buněk z čípku. U mladých žen před započetím sexuálního života může být provedeno očkování proti HPV viru, jenž snižuje riziko vzniku rakoviny děložního čípku.

V současnosti se využívají tři hlavní modality léčby nádorového onemocnění. V první řadě, pokud to stav pacienta a klasifikace nádorového ložiska umožňuje, je to léčba chirurgická, dále chemoterapie a radioterapie či různé kombinace těchto tří variant.

Za roky využívání radioterapie jako druhu léčby, bylo vyvinuto mnoho metod, které vedou k přesnější a úspěšnější léčbě. Za důležité se nepovažuje pouze léčba primárního onemocnění, ale i možných metastáz. Při léčbě je rovněž klíčové eliminovat možné vedlejší účinky radioterapie. Při vážnějších a rozsáhlejších tumorech dochází ke kombinaci léčebných metod.

Tato práce se zabývá jednou z metod, jenž je kombinována jak s radioterapií, tak chemoterapií - jedná se o hypertermii. Hypertermie jako samotná léčebná metoda není využívána, je vždy doprovázena protinádorovými léky či terapií pomocí záření. Její účinky, princip použití či prokázání účinnosti popisuje tato práce.

Jak uvádí literatura, hypertermie je slovo latinského původu, tvořené předponou hyper, v překladu mnoho či nadbytek a koncovkou thermo, což znamená teplo. Funguje na principu ohřevu tkáně v teplotním rozmezí od 41–44 °C, další zvyšování teploty může vést k tepelnému poškození tkáně. Hypertermie je v praxi využívána ve dvou nemocnicích v České republice. Jednou z nich je Fakultní nemocnice v Hradci Králové na oddělení onkologie, druhou nemocnicí je pak nemocnice Bulovka v Praze. Zdokonalováním hypertermie, jako léčebné metody se věnuje mnoho lékařů po celém světě. Jako důkaz můžeme uvést nově publikované klinické studie.

1 CÍL PRÁCE

Mým hlavním cílem pro zpracování bakalářské práce je, aby tento dokument sloužil jako informační zdroj pro všechny, kteří by se chtěli dozvědět co je to hypertermie, co obnáší, jak se provádí a jaká je její účinnost při léčbě.

1.1 Cíl teoretické části

Cílem teoretické části je shrnout informace týkající se hypertermii, jakožto alternativě při nádorové léčbě. Za hlavní cíl považuji vysvětlení a specifikaci pojmu hypertermie, jak se provádí, co všechno tato léčba obnáší a na jakém principu funguje a zda je účinná.

1.2 Cíl praktické části

Metodikou pro vypracování praktické části je kazuistika. Budu se zabývat zpracováním kazuistik tří nemocných, léčených s lokálně pokročilým nádorovým onemocněním. Chtěla bych zhodnotit, zda hypertermie byla přínosem a jaký měla dopad na jejich život po léčbě.

2 TEORETICKÁ ČÁST

Teoretická část obsahuje důležité informace, jež jsou potřebné pro co nejlepší informovanost a pochopení, proč je hypertermie využívána jako léčebná modalita.

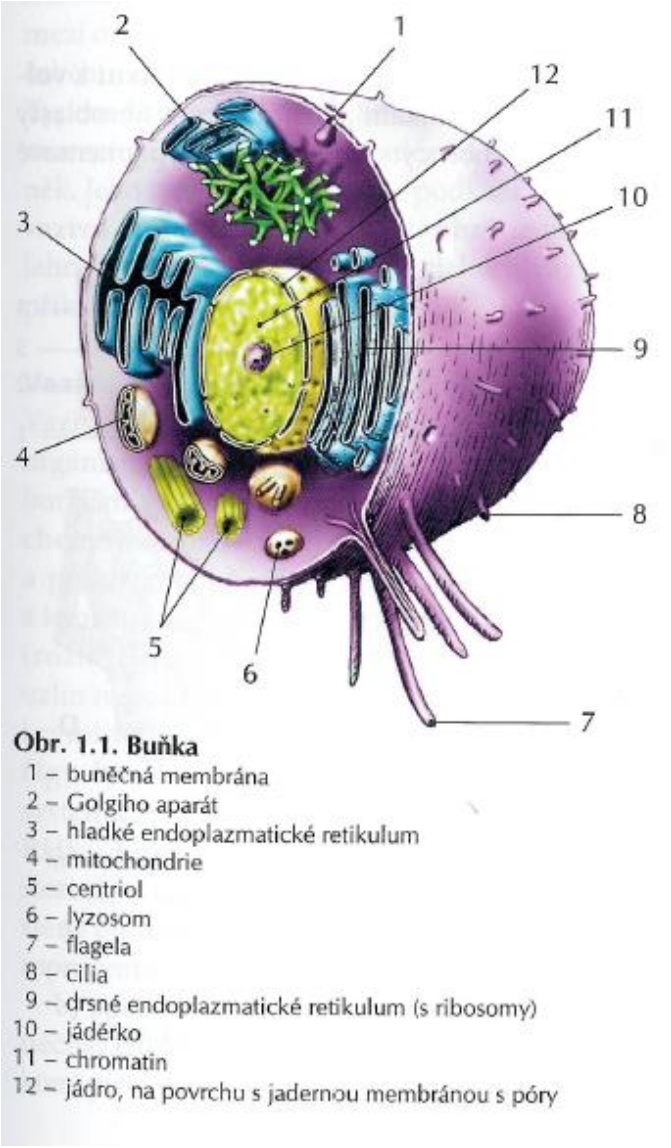
2.1 Buňka

„Buňka je základní jednotkou organizace živé hmoty.“ (Dylevský, Ivan.2000. s15.) Jedná se o nejmenší útvar schopný samostatného života. Pojem buňka poprvé vyslovil Robert Hooke v roce 1665. Nejdříve byl v roce 1825 na buňce popsán obal, později roku 1837 jádro. Za popis buněčného jádra patří vděk Janu Evangelistovi Purkyně, který přidělil buňce funkci základní jednotky živé hmoty. Věda zabývající se buňkou, se nazývá cytologie. (Dylevský, Ivan.2000. s15.)

2.1.1 Stavební prvky buňky

Stavební prvky buňky (Obrázek 1) zajišťují buňce její vlastnosti a funkce. Při pohledu na buňku jako první uvidíme **buněčnou membránu**, která ohraničuje buňku a vytváří tak ochranný obal pro cytoplazmu a buněčné organely. Vlastnosti cytoplazmatické (buněčné) membrány jsou určeny jejím složením. Některé látky mohou procházet membránou pomocí difúze, speciálními kanálky, fagocytózou nebo jsou aktivně vychytávány v okolí buňky. Cytoplazmatická membrána může mít uzpůsobený tvar pro různé její funkce a může měnit svou plochu. Například buňky střevní sliznice mají klky, které mají za úkol zvětšit povrch buňky, nebo buňky sliznice dýchacích cest mají na svém povrchu řasinky, které napomáhají svým pohybem posunovat hlen. **Endoplazmatiké retikulum** tvoří v cytoplazmě síť kanálků, jejíž uspořádání je velmi různorodé podle funkce buňky. Pomocí mikroskopu umíme rozlišit drsné a hladké retikulum. Hlavním úkolem je zajistit v buňce transport látek. V drsném retikulu se za pomoci ribozomů vytváří bílkoviny, které jsou posléze dopravovány do **Golgiho komplexu**, kde dozrávají. V hladkém retikulu najdeme vztah k tukům a cukrům. Další důležitou stavební složkou buňky jsou **lyzozomy**. Jejich úkol je prostý, metabolismus a obrana buňky před cizorodým materiálem. Všechen cizorodý materiál pohlcený fagocytózou je dopraven do lyzozomů, kde je zničen nebo uschován. Pokud dojde k narušení stěny buňky, mohou lyzozomy rozložit i vlastní buňku. **Ribozomy** tvoří bílkoviny a jsou vázány na endoplazmatické retikulum, nebo mohou být rozmístěny volně v cytoplazmě. Vznikají v jadérku, kde jsou vytvořeny z rRNa a bílkovin. **Mitochondrie** obsahují enzymy pro oxidaci látek, které slouží pro uvolnění a uchování energie, jsou známy jako „buněčné elektrárny“. Jsou schopny reprodukce, mají tedy vlastní DNA a RNA. Vědci předpokládají, že jsou to původem bakterie,

které se v průběhu vývoje specializovaly a obohatily tak buňku o možnost oxidace. **Centriol** při nepřímém buněčném dělení nejprve navodí vznik dělícího vřeténka, tím zajistí rovnoměrné dělení dceřiných chromosomů v nové buňce. **Cytoplazma** neboli **cytoskelet,** propojuje všechny organely v buňce, odpovídá za transport látek, za pohyb a tvar. Hlavní částí každé buňky je řídící centrum - **buněčné jádro** (nukleus). Je ohraničeno jadernou membránou. Obsahuje chromatin, který reprezentuje chromozomy. **Jadérko** (nucleolus), je tělísko nacházející se v jádru, počet jadérek je ovlivněn tvorbou bílkovin. Jadérko plní úlohu tvorby ribosomální RNA (rRNA) z kopie úseku DNA. Při buněčném dělení jadérko zaniká a opět se tvoří až v dceřiné buňce z chromosomů. Chromozomy jsou tvořeny DNA a bílkovinným obalem. Pro každý živočišný druh je počet chromozomů stálý a typický. Lidská buňka obsahuje 46 chromozomů. (Dylevský, Ivan. 2000. 18–25 s.; Naňka, Ondřej. Elišková, Miloslava. Eliška, Oldřich. 2009. s1.)



Obrázek 1 Buňka[1]

2.1.2 Buněčné dělení

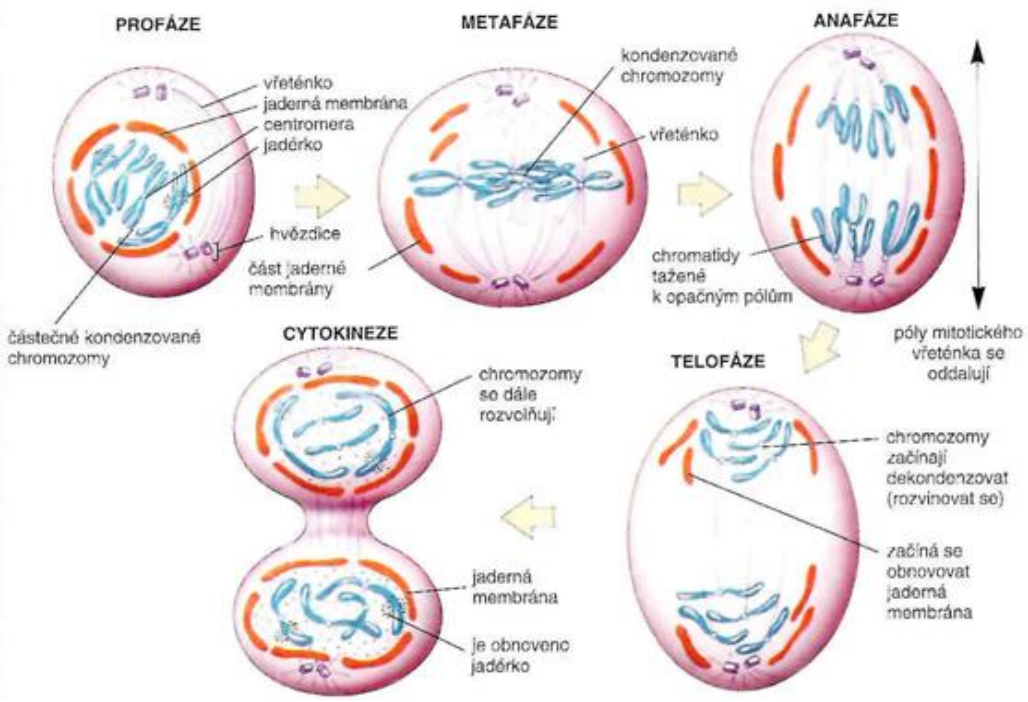
Každá buňka má stejný buněčný cyklus skládající se z metabolické aktivity a období buněčného dělení. Většina buněk lidského těla je dělitelná po celý život, avšak některé úzce specializované buňky jako jsou červené krvinky a nervové buňky tuto schopnost ztrácejí. Délka mezi každým buněčným dělením se liší, můžou to být hodiny až roky. Během této doby, kdy je buňka v klidové fázi, se na dělení připravuje a to tvorbou RNA a bílkovin. Jinak ale stále plní svou funkci, pro kterou byla stvořena. Před každým buněčným dělením je potřeba, aby buňka

[1] NAŇKA, Ondřej, Miloslava ELIŠKOVÁ a Oldřich ELIŠKA. *Přehled anatomie*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, c2009. ISBN isbn978-80-7262-612-0.

obsahovala zdvojený počet RNA v jádře a přesnou kopii DNA. Ve stejnou chvíli zvýší počet organel a zvětší objem cytoplazmy. Látky, které blokují buněčné dělení se nazývají cytostatika. Jsou užívány v případě nekontrolovatelného buněčného dělení, které má za následek mutace či nádorové bujení. Buněčné dělení v lidském organismu je dvojího typu. Jedná se o nepřímé dělení – mitózu a redukční dělení tzv. meiózu. (Dylevský, Ivan. 2000. s27.)

2.1.3 Nepřímé dělení - mitóza

Mitóza zajišťuje vznik dvou dceřiných buněk, které obsahují stejnou genetickou informaci. Jedná se o nepohlavní způsob dělení, tudíž veškeré vzniklé buňky jsou uniformní, tedy naprosto identické, což je výhodné, když vezmeme v potaz tkáňové buňky, které plní bez přerušení svou funkci. Nepřímé dělení má 4 fáze (Obrázek 2). V první fázi, tzv. profázi, jsou chromozomy v jádře zkracovány, dochází ke zdvojení centrioly, která způsobí vytvoření dělícího vřeténka a dělící tělíska přechází k opačným pólům buňky. Na konci této fáze se buňka zakulacuje a rozpadá se jaderná membrána i jadérko. Následuje druhá fáze, známa jako metafáze. Chromozomy se v této fázi dělení napojují na dělící vřeténko a shlukují se přímo uprostřed buňky, rozdělí se na dva identické dceřiné chromozomy, avšak stále jsou spojeny centromerou. Ve třetí fázi – anafáze, se rozdělené chromozomy přesouvají k pólům buňky. V poslední fázi nepřímého dělení, tzv. telofázi, se chromozomy umístěné v pólech prodlužují, vytváří se jaderná membrána a jadérko. Jedná se tedy o opak první fáze. Zmizí dělící vřeténko, buňka se zaškrtí a rozdělí se na dvě hotové a zralé dceřiné buňky. Organely jsou rozděleny náhodně. Nově vzniklá buňka je již schopna své funkce. K celému dělení dochází plynule. (Dylevský, Ivan. 2000. s27.;Šípek, Antonín. 2010.)



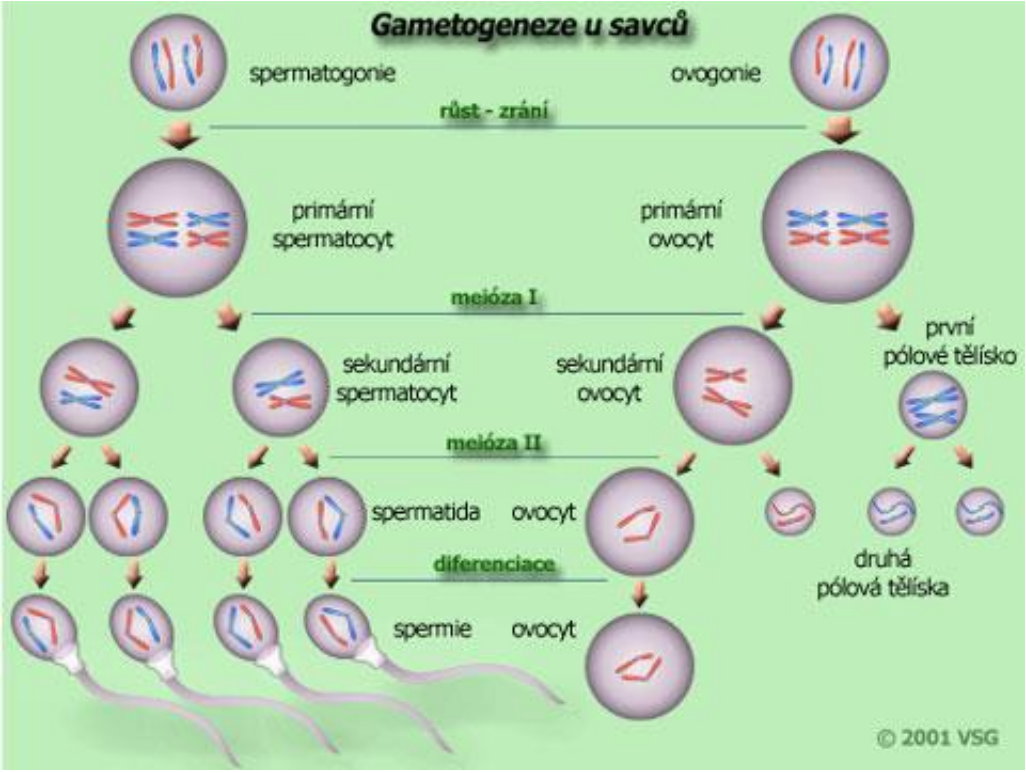
Obrázek 2 Mitóza[2]

2.1.4 Redukční dělení – meióza

Meióza je buněčné dělení, při kterém dochází ke vzniku pohlavních buněk (Obrázek 3). Název redukční dělení vzniklo od zredukování počtu chromozomů na polovinu, aby výsledná buňka po oplození měla obvyklý počet chromozomů, tedy 46. Jedná se o pohlavní dělení, kdy mužská i ženská pohlavní buňka má 23 chromozomů. Na rozdíl od mitózy, meióza zajišťuje genetickou variabilitu potomstva, což je důležitou podmínkou dalšího vývoje. Redukční dělení ženských pohlavních buněk – oogeneze, je zahájeno před narozením ženy a dokončeno v průběhu každého menstruačního cyklu. Proto s přibývajícím věkem ženy roste riziko poškození dělícího vřeténka, a tudíž i poškození plodu. Dělení mužských pohlavních buněk – spermatogeneze, začíná v pubertě a probíhá po celou dobu pohlavní aktivity. Meióza se skládá ze dvou cyklů, kde nedochází k duplikování DNA v jádře. První část dělení, tedy meióza I, má na rozdíl od mitózy složitější průběh, meióza II je s mitózou totožná. V první fázi meiózy I dochází k tomu, že shodný chromozom vytvoří dvojici chromozomů, která je následně zdvojena. Vznikají tedy 4 dceřiné chromozomy. Shodné úseky chromozomů jsou překříženy a dochází k výměně těchto úseků - genů. První fáze je ukončena rozpadem jaderné membrány, jadérka a vytvořením

[2] Dělení buněk. Biologie: e- learning jako vzdělávací nástroj školy 3. tisíciletí [online]. Ostrava: EducanetOstrava, 2010 [cit. 2019-03-28]. Dostupné z: http://ostrava.educanet.cz/www/biologie/index44f044f0.html?option=com_content&view=article&id=25&Itemid=26

dělícího vřeténka. Ve druhé fázi se chromozomy seřadí na střed buňky. Ve třetí fázi putují chromozomy k pólům buňky nezávisle na sobě, tedy některé informace od otce a jiné od matky. Tento jev, tedy pravidla dědičnosti, popsal ve své práci Mendel. Čtvrtá fáze meiózy I je identická s telofází. Bez klidové fáze se dělení přesouvá do meiózy II. (Dylevský, Ivan. 2000. s29.; Masopust, Jaroslav.2003. s33-34.)



Obrázek 3 Meióza[3]

2.1.5 Nádorové bujení

Za normálních podmínek buňka vykonává svoji funkci, ke které byla stvořena. Buňka však může být mnoha různými příčinami poškozena a v tu chvíli záleží pouze na buňce, jak s tímto poškozením naloží. Mezi příčiny vzniku nádorového bujení řadíme fyzikální, chemické a biologické vlivy, souhrnně zvané kancerogeny. Jedná se například o UV záření, ionizující záření, azbest, alkohol, kouření a HPV viry. K příčinám vzniku nádorové buňky je třeba zařadit i genové predispozice. Vlivem těchto faktorů může dojít k ireverzibilním změnám, tedy nekróze, která je provázena zánětem, nebo může nastat plánovaná buněčná smrt - apoptóza. V těchto případech nedochází k nádorovému bujení, avšak někdy buňka své poškození

[3] ŠÍPEK, Antonín. Meiotické dělení. Genetika - Biologie: Váš zdroj o genetice a biologii [online]. Praha: WebArchiv, 2010 [cit. 2019-03-28]. Dostupné z: http://www.genetika-biologie.cz/meioza

nerozezná a začne mutovat – nekontrolovatelně se dělit. Změna buňky v buňku nádorovou může postihnout jakoukoliv buňku v těle. Tato přeměna je vyvolána mutacemi na protoonkogenech a tumor – supresorových genech. Nejčastěji dochází k nádorovému bujení ve tkáních s rychlým obratem, zvláště u těch buněk, které mají velmi dobrý přístup ke kancerogenům a účinkům různých hormonů. Některé formy nádorů jsou dědičné, většina však vzniká na podkladě mutace somatických buněk, je tedy způsobena chybami v replikaci DNA. (Masopust, Jaroslav. 2003. s230–269)

2.1.6 Nádorová buňka

Nádorová buňka ztrácí schopnost apoptózy, tím se stává nesmrtelnou. Tuto vlastnost způsobuje zvýšená aktivita enzymu zvaného telomeráza. Získává i schopnost neomezitelného dělení. Na jejím povrchu chybí povrchový fibronektin, který má za úkol udržovat stálý tvar buňky, z tohoto důvodu ho buňka může měnit – dojde k deformaci. Ke svému životu potřebují nádorové větší množství glukózy, jejich vývoj závisí na dobrém krevním zásobení a dostetčném přívodu kyslíku. Nádorové ložisko bez angiogeneze může vyrůst pouze do velikosti 1–2 mm^3, protože po určitou dobu je ještě zásobena difúzí z okolní tkáně. (Masopust, Jaroslav. 2003. s269–272.)

2.2 Klasifikace nádorových onemocnění

Nejčastější využívaná klasifikace nádorových onemocnění v mezinárodním měřítku je TNM klasifikace. Tato klasifikace má za úkol sjednotit rozsah choroby a určuje prognózu. TNM klasifikace byla vypracována UICC (Union Internationale Contre le Cancer). Podle tohoto systému je každé nádorové onemocnění ohodnoceno pomocí tří kategorií (Tabulka 1). Písmeno T značí tumor, přesněji rozsah primárního tumoru. Písmeno N jako nodus, tedy stav regionálních uzlin. Písmeno M, které značí přítomnost nebo nepřítomnost vzdálených metastáz. Ke každému z těchto písmen je přiřazena číselná hodnota tzv. stádium. Stádium I. vykresluje pouze lokální růst bez rozsevu do okolí. Stádium II. představuje buď rozsáhlý lokální růst bez rozsevu do okolí nebo minimální lokální růst s regionálním rozšířením. Stádium III. reprezentuje rozsáhlé lokální i regionální poškození bez rozšíření do okolí. Nejvážnější je stádium IV., které zastupuje buď lokální prorůstání do okolní tkáně, nebo nízké lokální poškození se vznikem vzdálených metastáz. (Hynková, Ludmila. Šlampa,Pavel. 2012.s 12–13.; ÚZIS ČR, 2010.)

Tabulka 1 TNM klasifikace[4]

T - tumor	
TX	primární nádor nelze zhodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
T1,T2,T3,T4	zvětšující se velikost nádoru
N - nodus	
NX	regionální uzliny nelze zhodnotit
N0	mízní uzliny bez metastáz
N1,N2,N3	zvětšující se poškození regionálních uzlin
M - metastasis	
MX	vzdálené metastázy nelze zhodnotit
M0	bez vzdálených metastáz
M1	vzdálené metastázy

2.3 Hypertermie

Název hypertermie pochází z řečtiny, předpona *hyper*, znamená nadbytek a *termo* znamená teplo. Jak bylo zmíněno v úvodu, jedná se o navýšení teploty v rozmezí 41–44 °C v oblasti tumoru, v porovnání s okolní teplotou tkáně. Horní bezpečná hranice pro hypertermii tkáně je 45 °C. Při překročení této teploty může dojít k tepelné destrukci tkáně. (Šlampa, Petr. Petera Jiří. 2007, s 437.)

2.3.1 Historie

Počátky moderní hypertermie jsou datovány k první polovině 18. století. V roce 1866 W. Busch zpozoroval, že maligní onemocnění je provázeno bakteriálním, jež způsobuje zvýšení teploty. Ve svém výzkumu popsal, že po horečnatém onemocnění u více pacientů došlo k regresi onemocnění. Na počátku 20. století začaly série výzkumů. Jensen a Cloves experimentovali s tepelnou citlivostí nádorové tkáně. Dospěli k závěru, že nádorová buňka přežije ohřátí na 46 °C po dobu 5 minut, ale 47 °C už po stejnou dobu nepřežije. Další studie ustanovily teplotu nutnou pro poškození nádorových buněk jako 45 °C a bylo doporučeno tuto metodu kombinovat s radioterapií. Další výzkum se týkal pacientů s neoperovatelnými sarkomy, ti dostali injekci s bakteriemi, které tělu způsobily horečku, docházelo tedy k celotělovému

[4] Hynková, Ludmila. Šlampa,Pavel. 2012.s 12 – 13.

ohřevu. Celkově bylo vyléčeno 20 % nemocných. Po několika desetiletích zkoumání této metody nakonec dospěl technologický vývoj do fáze, kdy byl vynalezen způsob, jak docílit pouze lokální hypertermie, a to pomocí ultrazvukového nebo mikrovlnného záření. (Peeken, Jan C. Vaupel, Peter a Combs, Stephanie E..2017. s1.; Procházka, Miroslav. 2010. s11.)

V České republice se jako první hypertermií zabývali Zámečník a Volenec, kteří jako první popsali informace o hypertermii ve své publikaci Novinky v medicíně z roku 1988. Některé jejich poznatky jsou využívány dodnes.

2.3.2 Současnost

V dnešní době je hypertermie využívána stále častěji a to především v kombinaci s radioterapií a chemoterapií. Samostatná hypertermie v praxi není využívána, protože její účinek je buď krátkodobý nebo vykazuje nízké procento reakcí. Dnes pro navození potřebné teploty pouze v místě nádoru používáme mikrovlnné nebo ultrazvukové vlnění. Při léčbě nádorových lézí je využíváno bimodální schéma léčby, jako kombinace termoradioterapie nebo chemoradioterapie či trimodální schéma, termochemoradioterapie. Hypertermie zvyšuje léčebný efekt původní onkologické léčby. Pro efektivní léčebné použití je třeba dosáhnout v nádorovém ložisku teplotu v rozmezí 41–44 °C. (Peeken, Jan C., Vaupel, Peter a Combs, Stephanie E. 2017, s1.)

2.3.3 Rozdělení hypertermie

Hypertermii (HT) dělíme dle hloubky, do které ohříváme nádorovou tkáň. Hypertermie **povrchová**, kdy je prohřívaná nádorová tkáň do hloubky 4 cm a hypertermie **hloubková**, při které ohříváme tkáň a orgány ve větší hloubce. (Šlampa, Petr. Petera Jiří. 2007. s 437.)

Další dělení je možné dle použitých aplikátorů, kdy dělíme tuto metodu na **intersticiální**, zavádění aplikátorů do oblasti tkání, např. mozek a **intrakavitální**, aplikátory jsou zaváděny do tělesných dutin, např. do močového měchýře. Mezi další, ne příliš využívané metody zvané **regionální**, patří perfuze ohřívanou krví a regionální lázně. Další metodou je **celotělový ohřev**, který se v naší republice nevyužívá. (Šlampa, Petr. Petera Jiří. 2007. s 437.)

2.3.4 Mechanismus účinku

Hlavním důvodem, proč lze hypertermii využívat, je rozdílné vnímání zvýšených teplot zdravé a nádorové buňky. Důležitou roli hraje i cévní zásobení a struktura tkáně. Nádorová a zdravá buňka má odlišnou stavbu kapilár. Nejvyššího účinku můžeme dosáhnout u méně prokrvených tkáňových struktur, důvodem je rozdílné ochlazování nádorové a normální tkáně. V normální tkáni okolo nádoru je pozorován až dvojnásobný průtok krve než v jiné zdravé tkáni, daleko od

tumoru. Je to pravděpodobně způsobeno tím, že je v blízkosti zánět. Přidáním tepla docílíme zvýšení průtoku krve normální tkání, a protože je průtok krve v dané oblasti konstantní, musí dojít ke snížení průtoku krve nádorovou buňkou. Snížení proudění krve vede k pomalejšímu ochlazování nádoru, ten se tedy začne přehřívat. Výsledkem působení tepla na buňku je i změna pH, konkrétně acidóza[5], ta má za následek aktivaci lyzozomů, což vede až ke zpomalení nebo popřípadě zastavení dělení buněk, může dojít až k rozkladu buňky. (Rosina, Josef. 2000, s55-56.; Šlampa, Petr. Petera Jiří. 2007, s 437.)

Nejdůležitější je hypertermii opakovat v pravidelných intervalech, aby efekt byl pro buňku letální. HT však nesmí být aplikována každý den, buňky jak nádorové, tak zdravé jsou dobře přizpůsobitelné změnám teplot. Samotná hypertermie nedosahuje takového terapeutického účinku, musí být kombinovaná. Nejčastěji se provádí v kombinaci s radioterapií nebo chemoterapií. U chemoterapie si musíme dát pozor na zvyšování toxicity užívaných cytostatik. V dnešní době již probíhá výzkum aplikování samostatné hypertermie, kdy dochází k záměrné destrukci tkáně po působení teploty vyšší než 50 °C. (Rosina, Josef. 2000, s55- 56.; Peeken, Jan C., Vaupel, Peter a Combs, Stephanie E. 2017, s2.; Šlampa, Petr. Petera Jiří. 2007, s 441)

2.3.5 Mechanismus účinku na buněčné úrovni

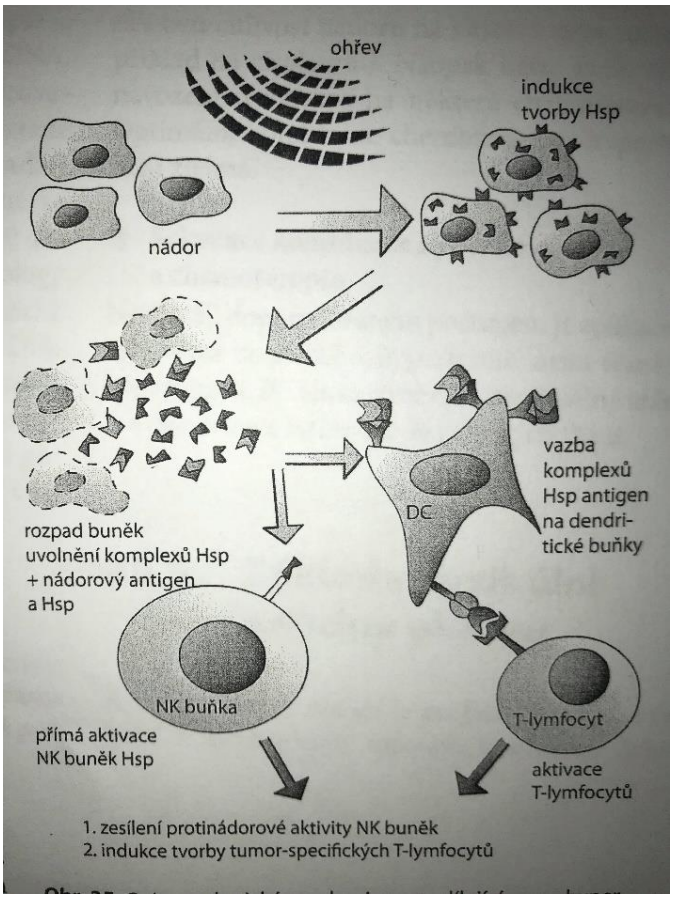
Na buněčné úrovni má hypertermie za následek mnoho efektů. Není známo, který z nich má při léčbě rozhodující roli a zda je léčba účinná kvůli kombinaci všech efektů.

Na úrovni **buněčných membrán** dochází ke změnám membránového potenciálu, které způsobují změnu koncentrací sodíkových a vápenatých iontů. Tento efekt nevede k rozpadu buněk *in vitro,* avšak mohl by způsobovat následný snadnější průnik cytostatik do nádorové buňky. U **cytoskeletu** jsou změny viditelné. Jedná se o změnu tvaru buňky, změny na mitotickém aparátu a intracytoplazmatických membránách. Ani v tomto případě není prokázaná spojitost se smrtí buňky. Zvýšená teplota navozuje změny i v syntéze a polymeraci **RNA** a **DNA.** Syntéza proteinů potřebných pro DNA se snižuje při teplotách v rozmezí 40–45 °C. Syntéza RNA je po navození standardní teploty rychle obnovena, zatímco syntéza DNA je na delší dobu úplně pozastavena. Teplotní šok navodí poruchy ve skladbě proteinů, tím je ovlivněna jejich struktura a funkčnost. (Šlampa, Petr. Petera Jiří. 2007. s 438.)

[5] Acidóza je způsobena hypoxií nádorové tkáně, která je výsledkem snížení krevního zásobení po tepelném účinku. (Šlampa, Petr. Petera Jiří. 2007, s 437.)

2.3.6 Stimulace imunitního systému

Imunologická odpověď nádorové buňky na zvýšení teploty je zobrazena na Obrázku 4. Po užití hypertermie dochází ke zvýšení počtu proteinů teplotního šoku, tzv. heat shock proteins (HSP). Tyto buňky organismus aktivuje při stresových situacích, mezi které řadíme i zvýšení či snížení teploty těla. Úkolem teplotních proteinů je vazba s poškozenými místy, kde zabraňují interakci s okolím prostředím a brání tak dalšímu poškození. Mechanismus působení HSP je na úrovni proteinů, udržuje jejich terciální a kvartérní strukturu. HSP inhibují apoptózu, tím prodlužují reparaci buněk. Při časté aktivaci těchto proteinů můžeme buňce navodit termotoleranci. Při léčbě je důležité dodržovat správné aplikování hypertermie, abychom se vyhnuli navození teplotní tolerance tkáně. Významnou funkcí HSP proteinů je funkce imunologická. Jakmile dojde k rozpadu nádorové buňky, proteiny HSP vytvoří vazbu s nádorovými antigeny. Takto vytvořená vazba se naváže na dendritické buňky. Následuje navození sekrece cytokinů a T-lymfocytů, které jsou konkrétní pro speciální nádorový antigen. Tento děj byl proveden experimentálně, nebylo však prokázáno, zda je tento efekt indukován hypertermií. (Šlampa, Petr. Petera Jiří. 2007, s 438-439.)



Obrázek 4 Imunologická odpověď nádorové buňky na hypertermii[6]

Autory novější publikace o imunologické reakci nádorové buňky na zvýšení teploty jsou Toraya – Brown a Fiering. V jejich práci jsou popsány přesné mechanismy všech proteinů. Ve zkratce, HT zvyšuje účinnost imunogenních povrchových receptorů jako jsou MICA a MHC- I. Jejich vlastností je zvyšování funkce natural killers (NK) buněk a CD8+[7] buněk. Výskyt HSP proteinů, a to konkrétně HSP 70 se zvyšuje. Po vytvoření vazby intracelulárních proteinů, mají HSP za úkol stimulování aktivity NK buněk s antigenem dendritické buňky. Tato vazba způsobí aktivaci CD8+, které vyvolávají specifickou imunitní reakci. Dochází k rozkladu buněk a následné aktivaci leukocytů, makrofágů a zvýší se cytotoxicita CD8+ buněk. Zvyšuje se perfuze a permeabilita. (Peeken, Jan C., Vaupel, Peter a Combs, Stephanie E. 2017, s2.)

2.4 Princip ohřevu tkáně

K aplikaci cílové teploty můžeme využít více metod. V dnešní době jsou využívané dvě nejčastější metody v podobě mikrovlnného a ultrazvukového vlnění. (Šlampa, Petr. Petera Jiří. 2007, s 439-440.)

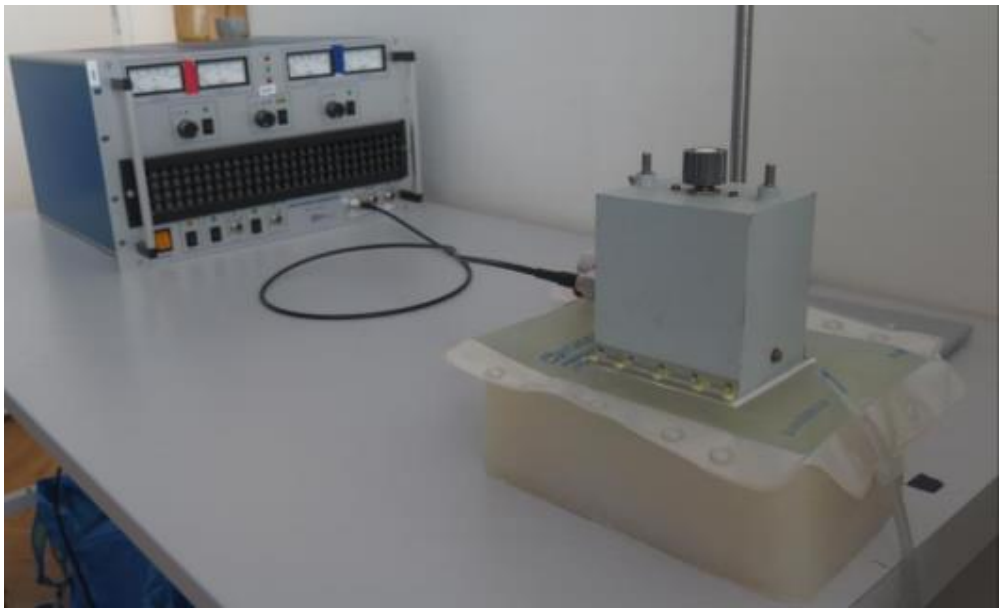
[6] ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. *Radiační onkologie*. Praha: Galén, c2007. ISBN 978-80-7262-469-0.
[7] Jedná se o buňky, které na svém povrchu mají CD8 protein, jenž napomáhá při imunitní reakci

2.4.1 Mikrovlnný ohřev

Mikrovlnný ohřev je založen na tepelných účincích mikrovlnného záření. Pro navození mikrovlnného ohřevu tkáně je velmi důležitá volba frekvence. Díky správně zvolené frekvenci můžeme regulovat hloubku ohřevu a tím předcházíme poškozování zdravé tkáně. Frekvence se volí od 433 MHz do 2450 MHz. Platí, že čím nižší je kmitočet, tím hlouběji mikrovlny v těle působí. Hypertermie pomocí mikrovln působí na stejném principu jako mikrovlnná trouba. Na Obrázku 5 je zobrazena souprava pro aplikaci mikrovlnného záření. Lidskou tkáň považujeme z pohledu elektromagnetického pole jako ztrátové dielektrikum, to znamená, že obsahuje částice s nábojem. Tyto částice pak absorbují elektromagnetické vlnění a převádí jej na teplo. Jak se teplo v léčené tkáni rozloží, závisí na více faktorech. V první řadě záleží na typu elektromagnetické vlny. Pokud je vlna rovinná je při proniknutí do lidské tkáně tlumena exponenciálně, zatímco vlna kulovitá je tlumena s druhou mocninou vzdálenosti. Další faktor, který velmi ovlivňuje rozložení tepla, je dielektrický parametr tkáně. Čím je tkáň více vodnatá, tím je vlna více tlumena a působí spíše na povrchu těla. V poslední řadě záleží na teplotních vlastnostech jednotlivých tkání. (Grossová, Markéta. 2017, s 14.; Šlampa, Petr. Petera Jiří. 2007, s 440.)

Mikrovlnnou hypertermii dělíme na **lokální**, **regionální** a **celotělovou**. Lokální hypertermii využíváme v případech, že nádorové ložisko v nejširším průměru nepřesahuje 6 cm. Při aplikaci regionální a celotělové hypertermie zatěžujeme již velkou část organismu, tyto metody mohou vyvolat u pacienta nežádoucí účinky (viz kapitola 2.9). (Grossová, Markéta. 2017, s 14.)

Metoda mikrovlnného ohřevu má v dnešní době již široké uplatnění ve více státech Evropy. Patří mezi ně Švýcarsko, Nizozemí, Německo, Švédsko a Itálie. Mimo Evropu se mikrovlnnou hypertermií zabývají USA a Japonsko. V České republice máme jen jedno centrum, kde je tato metoda prováděna a tou je Ústav radiační onkologie v Praze 8 na Bulovce. (Grossová, Markéta. 2017, s 14.)



Obrázek 5 Souprava pro aplikaci mikrovlnného záření[8]

2.4.2 Ultrazvukový ohřev

Při ultrazvukovém ohřevu se využívá mechanické vlnění s nižší frekvencí než 18 MHz. Při průniku mechanické vlny do tkáně dojde k zahuštění a zředění prostředí. Ultrazvuková vlna se šíří pomocí částic, jež kmitají okolo rovnovážné polohy, ve stejné chvíli dochází k absorpci mechanického vlnění částicí, které je převedeno na tepelnou energii. Ultrazvuková vlna při interakci s tkání je tlumena exponenciálně a má úzkou spojitost s frekvencí. Čím menší je frekvence, tím hlouběji vlna pronikne. Například, jestliže máme frekvenci 10 MHz, bude prohřívána vrstva do 1 cm, v případě, že máme frekvenci 0,5 MHz, bude tkáň prohřáta do 10 cm. Ultrazvukový ohřev má, stejně jako mikrovlnný, více možností. Můžeme použít systém lokální, regionální, intrakavitální a intersticiální. Problém může nastat u využívání regionálního ohřevu. Dochází k vysoké absorpci ultrazvukových vln v kostech nebo k velkému odrazu od plynného prostředí, které se vyskytuje ve střevech. Velmi výhodné je využití intrakavitálního a intersticiálního ohřevu. (Šlampa, Petr. Petera Jiří. 2007, s 440.)

Pracoviště s ultrazvukovou hypertermií se nachází ve Fakultní nemocnici v Hradci králové na Klinice onkologie a radioterapie.

[8] GROSSOVÁ, Markéta. *Metodika testování aplikátorů pro povrchovou mikrovlnnou hyperermii*. Kladno, 2017. Bakalářská práce. ČVUT. Vedoucí práce Jan Vrba.

Obrázek 6 Pracoviště hypertermie s ultrazvukovým přístrojem[9]

2.4.3 Další způsoby ohřevu tkáně

Tyto metody řadíme do intervalu od nevyužívaných po méně využívané. Metoda **endogenní**, vede k celotělovému ohřátí organismu a je zapříčiněna toxiny vpravenými do těla, jedná se tedy o hyperpyretickou reakci organismu. Další metodou je ohřev celého organismu pomocí **vodní lázně** nebo **infračerveného záření. Kapacitní ohřev** spočívá v uložení zahřívané tkáně mezi desky kondenzátoru, které se ohřívají elektrickým proudem. **Induktivní ohřev** zahřívá tkáň vířivými proudy magnetického pole. Poslední možností je aplikovat pacientovi **feromagnetické mikročástice** do krevního oběhu. (Šlampa, Petr. Petera Jiří. 2007, s 440.)

2.5 Hypertermická soustava

Bez ohledu na způsob ohřevu tkáně, se zařízení pro vykonávání hypertermie skládá ze 3 hlavních bloků (Obrázek 6). První hlavní částí přístroje je blok, který zprostředkovává ohřev, druhým je část měřící teplotu a v poslední řadě je to řídící blok, který obsahuje i plánovací systém. (Šlampa, Petr. Petera Jiří. 2007, s 440.)

[9] Autor 2019

1. Blok zajišťující ohřátí tkáně

Jedná se o výkonný člen hypertermické soustavy. Bez ohledu na využívání fyzikálního principu má tento blok generátor, ze kterého je výkon přiváděn do aplikátoru, který má za úkol správnou distribuci absorbované energie v oblasti zájmu. Podle fyzikálního principu rozlišujeme tedy mikrovlnné a ultrazvukové aplikátory. Mikrovlnné aplikátory jsou velmi flexibilní a tato vlastnost jim umožňuje měnit vysílanou charakteristiku a dle frekvence jsou schopny měnit hloubku ohřevu. Jak už bylo popsáno čím nižší frekvence, tím větší hloubka ohřevu. Ultrazvukové aplikátory mají také své výhody, především jde o změnu tvaru a velikosti ohřívané oblasti. (Šlampa, Petr. Petera Jiří. 2007. s 440.)

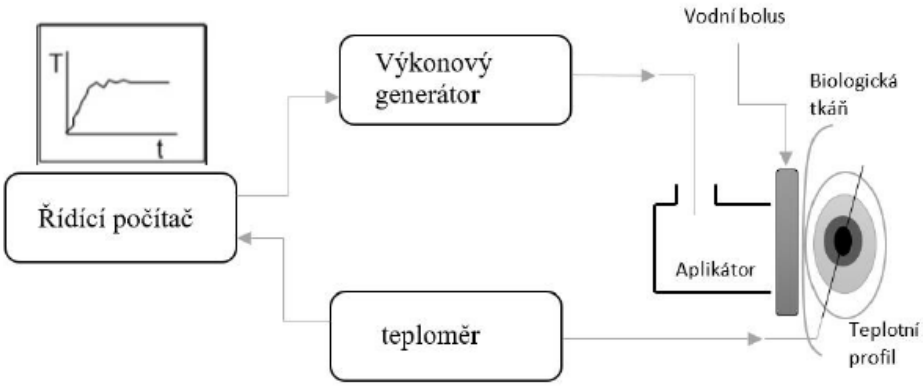
2. Blok zajišťující měření teploty

Nejdůležitější při správném ohřevu tkáně je dbát na dodržování teploty. K tomu slouží teplotní čidla. Ta umožňují zaznamenávání teploty ve 2D a 3D rozměrech. Nicméně, stále je důležité během hypertermie zůstat s pacientem ve vyšetřovně a dle jeho pocitů regulovat teplotu. Čidla fungují na principu polovodičových termistorů, termočlánků a optických senzorů. Jejich schopností je měřit teplotu v několika bodech zájmové oblasti, na povrchu nebo hloubkově. Měřit teplotu **povrchově** je možné dvěma způsoby, přičemž jeden z nich využívá elektrody, které měří teplotu kontaktní plochy, a jsou důležité pro zjištění absolutní teploty. Další možností je využít infračervené termografické kamery, které nám v povrchových nádorech změří teplotu ve 2D rozměru. Měřit teplotu **hloubkově** ve tkáni můžeme invazivním způsobem, kdy do blízkosti tumoru zavedeme katétr nebo můžeme využít tělesných dutin v blízkosti tumoru, jako je močový měchýř, děloha, dutina ústní nebo rektum. Slibnou metodou je i sledování teploty pomocí MRI, která je schopná neinvazivně naměřit 3D teplotní rozložení. Tato metoda umožňuje provést přímé změny v distribuci tepla pro optimalizaci teploty. První vydané studie již potvrdily možnost využití v klinické praxi. Tyto informace o teplotách nám však neukazují distribuci tepla v léčené oblasti. Léčená tkáň je totiž nehomogenní, tudíž i absorpce tepla je nestejnorodá. Distribuce tepla probíhá na podkladě druhého termodynamického zákona, ze kterého vyplývá, že teplejší oblast předává teplo studenější oblasti, avšak nelze vytvořit perpetuum mobile tohoto mechanismu. Teplotní čidlo může naměřit mnoho nepřesností. Důvodem bývá umístění čidla v blízkosti cévy. (Šlampa, Petr. Petera Jiří. 2007, s440- 441.; Peeken, Jan C., Vaupel, Peter a Combs, Stephanie E. 2017, s4.; Svoboda, Emanuel. 2014, s148.)

3. Řídící blok

Tato část hypertermické soustavy je vybavena plánovacím systémem a výkonným počítačem. Plánovací systém určuje distribuci tepla ve 3D v oblasti zájmu. V první řadě se provede CT

vyšetření. Z CT řezů se podobně jako při plánování radioterapie pomocí matematického modelu vytvoří hodnoty absorbovaného výkonu pro danou oblast tkáně. Absorbovaný výkon a distribuce tepla není identická záležitost. Není možné předpovědět přesný 3D teplotní profil kvůli umístění cév. Avšak i bez ohledu na tuto skutečnost, byla hypertermie uvedena jako úspěšná metoda ke komplexní onkologické léčbě. (Šlampa, Petr. Petera Jiří. 2007, s 441.)



Obrázek 7 Schéma hypertermické soupravy[10]

2.6 Kombinace hypertermie s radioterapií

Podstatou úspěchu kombinace radioterapie s hypertermií (RTHT) jsou změny konformace atomů v molekule reparačních enzymů, které tím pádem nemůžou správně vykonávat svoji funkci. Tyto reparační enzymy mají za úkol opravovat poškození DNA, kterou způsobí radioterapie. V případě, že dosáhneme většího množství neopravitelných poškození DNA, zvyšujeme tím možnost navození apoptózy nebo alespoň zastavení růstu či dělení buněk. Díky poškození reparačních enzymů také docílíme snížení syntézy proteinů potřebné pro DNA a RNA v léčené oblasti. Při hypertermii se nejpodstatnější změny dějí v DNA na úrovni dvojitých zlomů, které vyvolává RT. Hypertermie samotná nenavozuje poškození DNA, jen prohlubuje účinek RT. Za mechanismy odpovědné za zesílení účinku se považují enzymy, které mají za úkol reparaci DNA. Konkrétně se jedná o enzym NHEJ (non – homogy end - joining) a BER (base – excision repair), jejichž aktivita je při hypertermii snížena již při teplotě 41,5°C. Dalšími

[10] VOGELTANZOVÁ, Sára. *Optimalizace hypertermické léčby pomocí numerických simulací veličiny SAR*. Praha, 2017. Diplomová práce. České vysoké učení technické v Praze. Vedoucí práce Jan Vrba.

enzymy, které jsou inhibovány při RT, popřípadě při CHT, jsou enzymy mismatch repair a enzymy DNA – polymeráza typu A i B. (Šlampa, Petr. Petera Jiří. 2007. s 439.)

2.6.1 Metodika využití RTHT

Za nejvýhodnější se považuje současná aplikace HT a RT, avšak to z technických důvodu není pro praxi možné. Nevýhodná je aplikace hypertermie před RT, protože HT způsobuje vazodilataci. Ta tvoří tumor více hypoxický, čímž zvyšuje rezistenci vůči radioterapii. Standardně se aplikace HT provádí po RT a to jednou až dvakrát do týdne, aby nevznikala teplotní tolerance. HT se provádí nejpozději do hodiny po ozáření. V tomto časovém intervalu nastává reparace DNA způsobená RT. Doba aplikace HT je okolo 45-60 minut. (Šlampa, Petr. Petera Jiří. 2007, s 439.)

2.7 Kombinace hypertermie s chemoterapií

Podle typu využitého cytostatika můžeme chemoterapii v kombinaci s hypertermií rozdělit na **synergní** a **aditivní**. Při synergní metodě se používají alkylační činidla, která jsou lineárně navyšována s teplotou nebo antracykliny, jež zvyšují svou účinnost při překonání prahové teploty. Při aditivní metodě se využívají taxany a antimetabolity. Hypertermie ovlivňuje farmakokinetiku léků, jejich koncentraci a propustnost cytostatik přes buněčnou membránu nádorové buňky. Funguje na stejném principu jako u radioterapie, kdy inhibuje reparaci DNA. Uvádí se, že zvýšením teploty dosáhneme větší citlivosti nádoru na některá cytostatika. Bohužel však nelze vyloučit, že dosáhneme opačného efektu, tedy navození rezistence na některé léky. Termochemoterapie již byla hodnocena ve více klinických studiích, které se věnovaly možnosti kombinace CHTHT při léčbě karcinomu testikulárních buněk, recidivujícího karcinomu vaječníku a karcinomu prsu. Několik randomizovaných studií naznačuje přínos této kombinace. (Peeken, Jan C. Vaupel, Peter a Combs, Stephanie E..2017, s10.; Šlampa, Petr. Petera Jiří. 2007, s 439.)

2.7.1 Metodika při CHTHT

Nejčastěji doporučovaným postupem je aplikace chemoterapie současně s hypertermií nebo těsně před ní. Do zahřátých tkání lépe prostupují cytostatika. Aplikace hypertermie by měla být prováděla jednou až dvakrát do týdne, po dobu 45–60 minut. (Šlampa, Petr. Petera Jiří. 2007, s 439.)

2.8 Kontraindikace a indikace

Z onkologického hlediska je hypertermie indikována pacientům, u kterých bude možno kombinovat radioterapii s hypertermií. Jedná se o pacienty s pokročilým povrchovým nebo

podpovrchovým tumorem, který má nepříznivou histologii, jenž je spojena s radiorezistencí nádoru. K léčbě budou například indikováni pacienti s lokálně pokročilými rozpadlými kožními nádory či metastázami, se sarkomy do hloubky 4 cm, maligními tumory z pigmentových buněk – melanomy a u recidivujících povrchových nádorů po předchozí léčbě. Pacient je povinen před léčbou podepsat informovaný souhlas. Dále jsou pacienti zařazeni do stupně tělesné výkonosti podle WHO (Tabulka 2). (Binarová, Andrea. 2012. s 180.)

Tabulka 2 Stupně tělesné výkonnosti dle WHO[11]

0	schopen normální tělesní aktivity
1	neschopen těžké fyzické práce
2	soběstačný, ale neschopen práce
3	omezeně soběstačný, upoután na lůžko z 50%
4	trvale upoutaný na lůžko
5	mrtvý

Pacient nebude přijat do léčebného programu, pokud patří do kategorie 4, v bodovací škále tělesné výkonosti dle WHO. Další kontraindikací je generalizované nádorové onemocnění a pacienti, kteří mají sníženou vnímavost na teplo a bolest. Kontraindikace nastává i u těhotných žen a v neposlední řadě nebudou do léčby přijati pacienti, u kterých se předpokládá špatná spolupráce. Bez podepsaného informovaného souhlasu (Příloha 1, 2, 3) nelze zahájit léčbu. (Binarová, Andrea. 2012. s 180.)

2.9 Možné nežádoucí účinky

Vedlejší účinky se u pacientů vyskytují málokdy, většina publikací hovoří, že je hypertermie bez obtíží. Vedlejší reakce se vyskytují spíše jako reakce na chemoterapii nebo radioterapii. Pokud se po aplikaci hypertermie vyskytnou nějaké vedlejší reakce, mají pouze přechodný charakter. Přibližně u 13 % nemocných se vyskytuje svědění a pálení v místě ohřevu. Tento nežádoucí účinek je redukován díky povrchovému chlazení ohřívané kůže za pomoci integrovaného bolusu. Může se vyskytnout bolest, která po aplikaci hypertermie ustupuje. Druhý typ bolesti přetrvává i po aplikaci, může to být například bolest kostí, které se nachází

[11] Tabulka je dostupná na: https://www.linkos.cz/slovnicek/performance-status-ps-ecog-ps-karnofski-karnofskeho-index/

v blízkosti ohřívané tkáně. U méně než 1 % se vyskytla ulcerace, jež byla důsledkem nekrotizace léčeného povrchového tumoru. Po zavedení jehel s teplotními senzory se u 1 % pacientů může vyskytnout hematom, který sám ustupuje bez vážnějších následků. (Rosina, Josef. Navrátil, Leoš. 2000. s55.;ústní sdělení od pana doktora Zoula)

2.10 Souhrn klinických studií

Jan C. Peeken a kolektiv vytvořili přehled výsledků klinických studií při bimodální či trimodální kombinaci léčby. V Tabulce 3 jsou vypracovány vybrané klinické studie a jejich úspěšnost. (Peeken, Jan C., Vaupel, Peter a Combs, Stephanie E.2017, s4.)

2.10.1 Rakovina prsu

Rakovina prsu je nejčastěji léčeným maligním onemocněním. První metodou léčby je chirurgický výkon, avšak pouze za předpokladu, že to umožňuje stav pacienta a lokalizace nádoru. Pro větší účinnost léčby se po chirurgickém výkonu pokračuje radioterapií, aby byly odstraněny veškeré rakovinové buňky. Při recidivách, s ohledem na dobu od posledního ozařování, se využívá kombinace HTRT, pro navození větší účinnosti RT. Vernon a kol. publikovali několik randomizovaných studiích, které byly provedeny u 306 pacientů v roce 1981 a 1991, ze kterých vyplývá, že kombinace RTHT vedlo k 59 % vyléčení, zatímco samostatná RT jen ke 41 %, avšak nebylo dosaženo pětileté přežití pacientů. Před zahájenm studie však byly u 50 % pacientů přítomny metastáze. V novější publikaci od Datta a kol. bylo do studie zahrnuto 2110 pacientů s regionálním recidivujícím onemocněním. V jejich studii bylo prokázáno, že kombinace RTHT vedla k 60,2 % vyléčení bez celkové toxicity. V nedávné studii Linthorst a kol., provedli retrospektivní výzkum u 248 pacientů, u kterých byl léčen neresekovatelný recidivující karcinom. Byl léčen chemoterapií nebo hormonální léčbou, kterou ovšem předcházela radioterapie s HT. Bylo dosaženo 78% pětiletého přežití pacientů bez obtíží. Závěrem lze tedy říci, že HT má pozitivní výsledky jak u definitivní, tak u adjuvantní léčby. (Peeken, Jan C., Vaupel, Peter a Combs, Stephanie E.2017. s4.)

2.10.2 Rakovina děložního hrdla

Bylo provedeno několik randomizovaných studií při testování kombinace RT a HT, jakožto metody léčby karcinomu děložního čípku. Studie se zabývaly především lokálně pokročilým onemocněním a zahrnovaly celkem 487 pacientů. Autorem těchto studií je Cochran. Jedna z jeho studií se věnovala kombinaci vnějšího ozáření s brachyterapií. Autoři však konstatovali, že mají nedostatek dat a dospěli k závěru, že množství informací nestačí k určení, zda je hypertermie prospěšná či nikoliv. V další studii holandští vědci dospěli po 12 letech výzkumu

k závěru, že procentuálně je 5leté přežití, při samostatné RT nižší než při kombinaci RTHT. Závěry všech provedených studií se shodují, že zahrnutí chemoterapie jako možnost léčby nemá pozitivní výsledky. (Peeken, Jan C., Vaupel, Peter a Combs, Stephanie E.2017, s4.)

V posledních letech se výzkum zabývá více možnostmi léčby jako je RT, RTHT, RTCHT nebo trimodální varianta kombinace RTHTCHT. RT je vždy kombinována s brachyterapií. Výsledky srovnání RT a RTHT souhlasí s Cochranovou analýzou. Další výsledek, který tato studie přinesla, bylo porovnání RTHT a RTCHT. RTHT má lepší hodnocení pětiletého přežití, avšak nejlepší výsledky pětiletého přežití bez cytotoxických reakcí přinesla trimodální kombinace RTHTCHT. Bylo zjištěno, že může být využita RTHT u recidivujícího onemocnění, pokud již nemůže být provedena RTCHT. (Peeken, Jan C., Vaupel, Peter a Combs, Stephanie E.2017. s4.)

2.10.3 Rakovina hlavy a krku

U nádorů hlavy a krku výsledky kombinace termoradioterapie nesou lepší výsledky než samotná radioterapie. Rozdíl při zkoumání akutní a pozdní toxicity nebyl příliš odlišný.

Další randomizované studie se týkaly trimodální kombinace. Závěrem této studie je lepší účinek léčby, při vyšším počtu frakcionací HT a vyšších teplotách v oblasti nádorů. Všechny studie zabývající se nádory v oblasti hlavy a krku říkají, že hypertermie je cennou možností léčby, která by měla být v budoucnu zdokonalována, aby mohlo být dosaženo co nejlepších a nejbezpečnějších zvýšení teplot v této citlivé oblasti. (Peeken, Jan C. Vaupel, Peter a Combs, Stephanie E. 2017. s4-5.)

2.10.4 Rakovina prostaty

U karcinomu prostaty probíhá více studií k dosažení co největší úspěšnosti léčby. Hurwitz a spol. se zabývali kombinací ozáření s hormonální terapií u lokálně pokročilých nádorů, které s hypertermií vykazují velmi slibné výsledky. V další studii se vědci věnují kombinaci současné hypertermie s brachyterapií. V retrospektivním sběru dat nebylo potvrzeno, že pacienti podstupující hypertermii mají lepší výsledky. Vědci se však domnívají, že tyto výsledky jsou způsobeny nedostatečným přísunem tepla. (Peeken, Jan C. Vaupel, Peter a Combs, Stephanie E.2017. s9.)

2.10.5 Ostatní nádorová onemocnění

U nádorů konečníku a močového měchýře bylo dosaženo stejných výsledků. Obě tyto studie mají stejný závěr, který říká, že bylo ještě provedeno málo studií, jež by kombinaci RTHT mohly uznat za účinnou. (Peeken, Jan C. Vaupel, Peter a Combs, Stephanie E.2017, s7.)

U melanomu jsou výsledky studií velmi slibné. Po několika studiích by bylo možné stanovit schéma, jež by využívalo kombinaci RTHT v hypofrakcionačním režimu. (Peeken, Jan C., Vaupel, Peter a Combs, Stephanie E.2017, s8-9.)

Velmi málo studií se doposud věnovalo nemalobuněčnému karcinomu plic. U 13ti pacientů, s invazí nádoru do kostí bylo i přes jejich nepříznivý stav dokázáno za kombinace RTHT, při aplikaci 60–70 Gy, dosahuje až 5 letého přežití těchto pacientů. U pacientů s nádorem menším než 4 cm bez invaze do kostních struktur bylo dosaženo dlouholeté přežití. Všechny provedené studie používaly radiofrekvenční způsob ohřevu. Jsou nutné další studie pro prozkoumání a další použití. (Peeken, Jan C., Vaupel, Peter a Combs, Stephanie E.2017, s9.)

Tabulka 3 Výběr z klinických studií[12]

Autor	diagnóza	Počet pacientů	Léčba RT	Léčba RTHT	5leté přežití při RT	5leté přežití při RTHT
Vernon a kol.	Karcinom prsu	306	41,0 %	59,0 %	nízké	nízké
Datta a kol.	Karcinom prsu	2110	38,1 %	60,2 %	38,1 %	63,0 %
Linthorst a kol.	Karcinom prsu	248	neuvedeno	70,0 %	neuvedeno	78,0 %
Cochran	Karcinom děložního hrdla	487	37,0 %	58,0 %	20,0 %	37,0 %
Randomizovaná studie	Karcinom hlavy a krku	451	39,6 %	62,5 %	39,6 %	62,5 %
Randomizovaná studie	Melanom	neuvedeno	35,0 %	62,0 %	28,0 %	46,0 %

[12] Peeken, Jan C., Vaupel, Peter a Combs, Stephanie E.2017. s4-9.

2.11 Úloha radiologického asistenta

Radiologický asistent se přímo nepodílí na hypertermii. Hypertermie je vždy aplikována až po předchozí radioterapii či chemoterapii. Po vytvoření ozařovacího plánu pacient přichází do čekárny radioterapie, kde čeká na vyzvání radiologického asistenta k aplikaci záření. Radiologický asistent vyzve pacienta do kabinky, kde ho poprosí o odložení případného oblečení a zkontroluje správnou totožnost. Mezi úkoly radiologického asistenta patří obsluha lineárního urychlovače, správné zacílení léčené oblasti a použití adekvátních fixačních pomůcek. Po ozáření se pacient odebere znovu do čekárny, kde vyčká na vyzvání lékaře provádějícího hypertermii. Ta musí být aplikována nejpozději do hodiny po ozáření. Pacient po vyzvání vchází do vyšetřovny, kde si odloží případné oblečení a uloží se na záda na lehátko. Do blízkosti ohřívané oblasti lékař položí aplikátor mikrovlnného nebo ultrazvukového vlnění. Pod aplikátorem se na kůži pacienta nachází polštářek, jež obsahuje destilovanou vodu. Velmi důležitá je přítomnost lékaře po celou dobu aplikace, aby mohl regulovat teplotu, při nepříjemných pocitech pacienta. Aplikace hypertermie trvá přibližně 45-60 minut. (Zavřelová, Martina. 2009. s40–41.; konzultace s panem doktorem Zoulem)

3 PRAKTICKÁ ČÁST

Metodika zvolená pro vypracování praktické části byla kazuistika. Vybrala jsem případy třech pacientů jejichž prognóza nebyla příliš příznivá a chtěla jsem dokázat, že i když v to lékaři nedoufali pacienti nakonec dokončili léčbu úspěšně a dál žijí plnohodnotným životem. Aplikace hypertermie je indikována pacientům s nepříznivou histologií, u kterých se vyskytují povrchové nebo podpovrchové nádory, které jsou rezistentní vůči záření. U pacientů se jedná o recidivující lokálně pokročilý karcinom. Nemocným je vytvořena TNM klasifikace, která slouží jako mezinárodní databáze klasifikace nádorových onemocnění. Hypertermie byla provedena pomocí ultrazvukového ohřevu od frekvence 0,5 MHz dle hloubky prohřívané tkáně. Pacient před zahájením léčby musí podepsat informovaný souhlas (Příloha 1,2,3).

3.1 Pacient 1

Pacient číslo 1 je 64letý muž, celý život pracoval jako řidič z povolání, nikdy neprodělal žádné vážnější onemocnění. Byl silným kuřákem od svých 16 let, denně vykouřil okolo 15 cigaret. Tento pacient je příkladem vystavování se jednomu z nejznámějších a nejvíce komentovaných kancerogenů – kouření, jež prokazatelně zvyšuje pravděpodobnost vzniku nádorového onemocnění.

V únoru 2016 byl vyšetřen tento pacient v ambulanci v rodném městě kvůli zduření vpravo na krku. Pacient byl následně poslán na CT vyšetření. Byl zjištěn tumor velikosti 8 cm na krku vpravo, další ložiska v oblasti pravé tonsily a v oblasti hypofaryngu. Nemocný byl odeslán na ORL kliniku do zařízení fakultního typu, kde proběhla biopsie. Z podezřelého nálezu byl histologicky prokázán středně diferencovaný dlaždicobuněčný karcinom. Dle onkoORL semináře byl stanoven primární zhoubný nádor hypofaryngu T4N3M0. Podle této klasifikace se jedná o rozsáhlý nádor s rozsáhlým postižením regionálních uzlin, bez přítomných metastází. Nález byl zhodnocen jako inoperabilní a nemocný byl doporučen ke kombinované radikální trimodální léčbě – ozařování, chemoterapie, hypertermie.

V únoru 2016 byl přijat na kliniku radioterapie a onkologie v nemocnici fakultního typu, kde probíhala léčba do července 2016. K zabezpečení výživy nemocného během léčby PEG a k aplikaci systémové terapie byl zaveden intravenózní port přes vena jugularis sinistra (levá hrdelní žíla). Dále před zahájením léčby proběhlo vyšetření chrupu na stomatologické klinice. Nemocnému byla zhotovena ozařovací maska, byl stanoven ozařovací plán a léčba zářením probíhala v režimu normofrakcionace, tedy 5krát týdně po 2 Gy na frakci, technikou IMRT – SIB. Jedná se o techniku, kdy je na celou léčenou oblast použito více odlišných dávek. Na oblast

primárního tumoru a na metastázi na krku byla aplikována dávka 70 Gy ve 33 frakcích, na oblast lymfatických uzlin s vysokým rizikem metastatického mikropostižení, byla aplikována dávka 59,4 Gy ve 33 frakcích a na oblast lymfatických uzlin s nízkým rizikem metastatického postižení byla aplikovaná dávka 54 Gy ve 33 frakcích. Současně byla během léčby zářením jedenkrát týdně aplikována chemoterapie. Jako cytostatikum byla zvolena Cisplatina, která byla aplikována do portu jedenkrát týdně celkem pětkrát. Současně probíhala jedenkrát týdně hypertermie cílená na oblast pravých krčních uzlin a na oblast primárního tumoru hypofaryngu. Teplota v ohřívaném objemu byla v rozmezí 41–44 °C, aplikace zvýšené teploty byla prováděna po dobu 45 minut. Celkem bylo provedeno 5 aplikací. Léčba byla provázena lokální kožní toxicitou až druhého stupně, proto během léčby probíhalo ošetřování kůže a péče o sliznice dutiny ústní a krku v místě postižení. Výživa pacienta byla podávána přes PEG.

Při kontrolním vyšetření po ukončení kombinované léčby již ustoupily poradiační reakce na sliznici a kůži. Pacient již bez problémů polykal, PEG již nevyužíval a dle klinického vyšetření došlo k regresi lymfadenopatie a regresi primárního nádoru hypofaryngu. Dle kontrolního PET/CT v červnu 2016 a ORL vyšetření byl nález zhodnocen jako úplná regrese nádorového onemocnění. Nemocný pravidelně dochází na kontroly a dle posledního vyšetření v říjnu 2018 trvá kompletní remise nádorového onemocnění při dobré kvalitě života nemocného.

3.2 Pacient 2

Pacient číslo 2 je 49letá žena léčená pro zhoubný nádor levého prsu T2N0M0. Podle této klasifikace se jednalo o zvětšující se rozsah primárního tumoru, bez postižení regionálních uzlin a bez přítomnosti metastáz. Histologicky se jednalo o nediferencovaný solidní karcinom se scirhotickými rysy. Jedná se o velmi agresivní a rychle rostoucí typ nádorového onemocnění. Nemocná byla léčena na onkologii v nemocnici krajského typu, kde podstoupila chirurgickou léčbu, konkrétně byla provedena mastektomie s odstraněním lymfatických uzlin v levé axile a následovalo pooperační ozařování hrudní stěny vlevo, nadklíčku a axily, dávkou 50 Gy na 25 frakcí do prosince 1983. V srpnu 1984 byla provedena reoperace pro recidivu parasternálně vlevo a následovala systémová chemoterapie. Byla zvolena kombinace cytostatik Vinblastin, Ftorafur, Cyklofosamid, Metotrexat celkem 11 sérií do dubna 1985. V červenci 1985 byla zjištěna opětovaná lokální recidiva v oblasti jizvy vlevo na hrudní stěně. Provedlo se reozáření hrudní stěny dávkou 40 Gy ve 20 frakcích a zmenšeným polem na lůžko tumoru další dávkou 18 Gy v 6 frakcích. Léčba ukončena v srpnu 1985.

V dubnu 2000 zjištěna recidiva nádorového onemocnění nad operační jizvou vlevo na hrudní stěně. Histologicky z biopsie se opět potvrdil diferencovaný solidní karcinom se scirhotickými rysy. Pro vyčerpání léčebných možností chirurgické léčby a radioterapie v krajské nemocnici, byla pacientka doporučena k paliativní léčbě do nemocnice fakultního typu, kde byla možnost provedení kombinované léčby s hypertermií.

Od května 2000 zahájena kombinovaná léčba cytostatikem Caelyx v kombinaci s hypertermií v teplotním rozmezí 41–44 °C po dobu 45 minut jedenkrát za 3 týdny. Do června 2000 aplikovány celkem 3 série a poté pro nedostupnost Caelyxu zahájena od srpna 2000 kombinovaná paliativní chemoterapie preparátem Taxotere jedenkrát za 3 týdny vždy v kombinaci s hypertermií, která byla prováděna bezprostředně po aplikování chemoterapie. Hypertermie byla prováděna po dobu 45 minut při teplotě v rozmezí 41–44 °C, tedy jak bylo naplánováno. Pacientka měla pocit tepla a pálení v oblasti defektu. Jednalo se o vedlejší účinek po aplikaci hypertermie, avšak po ukončení ohřevu tento pocit postupem odezníval. Tento typ vedlejšího účinku se vyskytuje až u 13 % léčených pacientů. Celkem bylo aplikováno 7 sérií do února 2001 a podání ukončeno pro alergickou reakci na dané cytostatikum. Bylo dosaženo remise nádorového onemocnění.

V březnu 2002 opět lokální recidiva vlevo na hrudní stěně, pro vzniklou intoleranci na cytostatikum Taxotere od března do června 2002, byl podáván preparát Taxol jedenkrát týdně vždy v kombinaci s hypertermií, která následovala bezprostředně po aplikaci cytostatika a celkový počet aplikací byl 13. Nemocná si přestala stěžovat na bolestivost a pálení v léčené oblasti, rentgen plic negativní. Po významném zmenšení nádorových ložisek proběhlo lokální ošetření kryoterapií a dále následovala hormonální léčba preparátem Arimidex po dobu 5 let. Kryoterapie může být využita pouze u malých nádorů a jedná se o zmrazení tkáně při využití tekutého dusíku. Po dobu následujících pěti let pacientka pravidelně docházela na kontroly. Hormonální léčba byla ukončena v říjnu roku 2007.

Po léčbě se podařilo dosáhnout úplného vymizení všech nádorových ložisek vlevo na hrudní stěně a nebyl prokázán rozvoj vzdálených metastáz. Jednalo se tedy o dosažení kompletní remise po kombinované léčbě. Původně byla pacienta léčena pouze pro paliativní záměr, kdy se nečekalo, že bude dosaženo kompletní remise při využití standardních léčebných modalit. Od ukončení léčby je nemocná pravidelně sledovaná na onkologické ambulanci a dle kontrolních vyšetření nebyla prokázána recidiva nádorového onemocnění. Nicméně pacientka z důvodu intenzivní předchozí léčby prodělala opakované záněty v oblasti levé hrudní stěny a

levé horní končetiny, které vyžadovaly nutnost opakované léčby antibiotiky. V srpnu 2016 po extirpaci (úplné chirurgické vynětí nádorové tkáně) histologicky benigních změn vlevo na hrudníku došlo ke vzniku kožního vředu s hnisavou spodinou dle kultivace v říjnu 2016 prokázaná Pseudomonas aeruginosa. Nemocná léčena ve spolupráci s hrudní chirurgií - intenzivní lokání péčí a antibiotickou léčbou se defekt podařilo zahojit. Od té doby je nemocná bez obtíží při velmi dobré kvalitě života. Další kontrola je plánovaná na duben 2019.

3.3 Pacient 3

Pacientem číslo 3 je 62letá žena. Pacientka zanedbávala pravidelné gynekologické vyšetření. Na případu této pacientky bych chtěla poukázat na důležitosti prevence. Ženy od 15 let jsou povinné jednou do roka se dostavit na preventivní prohlídku, kde se provádí ultrazvukové vyšetření gynekologické oblasti a stěr z děložního čípku.

Od ledna 2017 začala gynekologicky krvácet, byla vyšetřena na gynekologii v místě bydliště pro silné gynekologické krvácení byl podáván Dicynone, který způsobuje srážlivost krve. Dle gynekologického vyšetření z hrdla dělohy vyhřezává kontaktně krvácející tumorózní tkáň. Děloha ztratila pohyblivost v rozsáhlém nádorovém infiltrátu. Byl odebrán vzorek na histologické vyšetření v lednu 2017, byl prokázán málodiferencovaný karcinom k jehož histogenezi se nelze bezpečně vyjádřit. Byla stanovena klasifikace T4N1M0. Dle CT břicha se jednalo o objemný nádor dělohy velikosti 12,5 x 11 x 10 cm s napadením vaječníků, které nejsou identifikovatelné. Dozadu od tumoru je několik satelitních nádorových ložisek velikosti asi 2 cm v těsném vztahu k rectu, vlevo od tumoru jsou metastaticky poškozené lymfatické uzliny. Nebyly prokázané vzdálené metastázy mimo pánev. K bližšímu stanovení lokalizace tumoru byla provedena magnetické rezonance, kde bylo prokázáno prorůstání nádoru do konečníku v délce 50 mm, svalstva pánevního dna a do pochvy. Dle magnetické rezonance byly popsány metastázy v lymfatických uzlinách v pánvi.

Nemocná vyšetřena na onkogynekologickém semináři ve fakultním zařízení se závěrem inoperabilní, inkurabilní, pokročilý tumor pánve. Pacientka byla předána do péče nemocnice fakultního typu pro paliativní péči.

Pacientka byla léčena ve fakultním zařízení od února do dubna 2017. Její zdravotní stav byl nepříznivý, kvůli velmi rozsáhlému tumoru, pacientka trpěla velkými bolestmi a byla neschopna chůze. Pacientka musela být hospitalizována Během hospitalizace bylo provedeno ozařování na oblast pánve dávkou 50 Gy ve 25 frakcích, poté doplnění dávky na oblast tumoru

10 Gy v 5 frakcích do celkové dávky 60 Gy. Byla provedena trimodální léčba, tedy kombinace chemoradiohypertermie. Jako cytostatikum byla podávána Cisplatina jedenkrát týdně celkem třikrát, ukončena pro leukocytózu a trombocytopenii. Současně byla jedenkrát týdně prováděna hypertermie na oblast pánve, použitá teplota byla v rozmezí 41–44 °C po dobu 45 minut. K HT došlo celkem šestkrát.

Pacientka během léčby trpěla silnými bolestmi břicha a průjmy.

Pro rozvoj průjmu při léčbě zářením pacientka podstoupila kultivační vyšetření stolice, které bylo negativní. Započala léčba těchto obtíží a to hlavně v podobě dodržováním správné diety a nasazením léku Reasec. Po zavedení těchto opatření došlo k ústupu průjmovitých obtíží. U pacientky se však vyskytly další negativní účinky léčby. Pro rozvoj leukocytózy, anémie a trombocytopenie při radioterapii zasedlo hematologické konzilium, kde byla provedena sternální punkce. Lékaři vyloučily hematologickou malignitu a stav pacientky uzavřely jako sekundární pancytopenie[13] při onkologické léčbě. V březnu 2017 kvůli stížnostem nemocné lékaři provedli gastroskopii, kde jejich závěr zněl, že se jedná o nález gastritis a soor jícnu, proto k podpůrné léčbě byly přidány inhibitory protonových pump a antimykotika. Chemoterapie byla předčasně ukončena kvůli velkému množství vedlejších účinků a komplikací vyskytujících se u pacientky. Radioterapie a hypertermie proběhla podle plánu.

Měsíc po ukončení léčby v květnu 2017 se pacientka dostavila ke kontrolnímu vyšetření v ambulanci. Probíhalo postupné zlepšování stavu nemocné. Začala chodit s chodítkem, odezněly dřívější bolesti i krvácení z gynekologických cest. Při objektivním klinickém vyšetření úplná regrese nádorové rezistence, která při vstupním klinickém vyšetření sahala k pupku. Nemocná odmítla kontrolní CT vyšetření ke zhodnocení objektivního stavu. Dále nemocná dispenzarizována na klinice, poslední vyšetření proběhlo v listopadu 2018, při gynekologickém vyšetření, pochva končí 3 cm ve srůstech. Srůsty jsou jedním z trvalých následků po léčbě zářením. Děloha pacientky je z důvodu těchto srůstů špatně vyšetřitelná. Dle ultrazvukového vyšetření byla stanovena velikost dělohy na 47 x 29 mm a nebyly nalezeny žádné recidivy nádorového procesu a prokázány patologické změny.

Při poslední kontrole pacientka vykazovala velmi dobrou kvalitu života. Nestěžovala si na bolest a zvládala samostatnou chůzi. Nebyla již fixována na ničí pomoc, sama se o sebe dokázala postarat. Závěr při poslední kontrole zní, úplná remise nádorového onemocnění.

[13] Pancytopénie- jedná se o současný pokles všech typů krevních buněk

4 DISKUZE

4.1 Diskuze k teoretické části

Záměrem této práce bylo vypracovat souhrn informací, které utvoří čtenáři celistvý pohled na téma hypertermie. Z článků, které byly použity vyplývá, že je velmi důležité, aby hypertermie proběhla bezprostředně po ozáření. Podle názorů odborníků by bylo nejvýhodnější, kdyby hypertermická soustava byla součástí lineárního urychlovače, to však z konstrukčních důvodů a nákladnosti zatím není možné. Bylo by tedy velmi výhodné, kdyby se tato vize mohla uskutečnit.

Hypertermie oprávněně patří mezi léčebné modality při boji proti nádorovému onemocnění, na tomto závěru se shodují veškeré vědecké publikace citované v téhle práci. Hypertermie jako samostatná léčebná metoda nemá příznivé výsledky, avšak při kombinaci s další léčebnou metodou jako je radioterapie nebo chemoterapie, může významně vylepšit výsledky léčby. Toto tvrzení by mohlo být v budoucnosti vyvráceno. V publikaci od J. C. Peekna a kol. z roku 2017 je popsána metoda, která funguje na opačném principu než metoda popsaná výše. Hypertermie není kombinována s radioterapií ani chemoterapií. Využívá teplotu vyšší než 50 °C. Při této metodě dochází k záměrnému poškozování nádorové tkáně tzv. termoablaci. Avšak využití této metody je ve fázi klinických studií.

Důležité však zůstává, že pro hypertermii musí být pracoviště uzpůsobeno. V první řadě musí být k dispozici kvalitní zařízení zprostředkovávající ohřev, může se jednat o ultrazvukový nebo mikrovlnný přístroj určený pro hypertermii. V druhé řadě je důležité mít kvalitní a zaškolený personál. Lékařů, jenž se zabývají hypertermií je v České republice málo, z toho důvodu bych navrhovala k aplikování hypertermie vzdělávat radiologické asistenty, tak aby na lékařích zbývalo hodnocení stavu pacienta a účinnosti léčby.

Obecně v odvětví radioterapie je problém s literaturou, i když informace obsažené v knihách jsou stále aktuální, už se některé považují za postarší zdroje pro využití v bakalářských pracích. V oboru hypertermie v posledních letech vychází pouze cizojazyčné vědecké publikace zabývající se výsledky klinických studií.

V kapitole 2.9 se práce zabývá nežádoucími účinky, které byly velmi dobře popsány v publikaci od Zámečníka a Volence z roku 1988. Po konzultaci s panem doktorem Zoulem, který má v provádění hypertermie mnohonásobné klinické zkušenosti, jsme dospěli závěru, že nežádoucí účinky popsané v Nové medicíně z roku 1988 jsou stále aktuální.

Kapitola 2.10 pojednává o klinických studiích, v učebnici Radiační onkologie od Šlampy a Petery z roku 2000, je obsažena kapitola klinických studií, avšak tyto studie byly prováděny v letech 1987-2000. V publikaci od Zagara a kol. z roku 2010 je vypracován souhrn randomizovaných studií zabývající se pouze nádorem prsu. Verduijn a kol. a také Paulides a kol. zpracovali randomizované studie a plánování hypertermie v oblasti hlavy a krku. Taktéž práce Műlera a kol. se zabývá plánováním hypertermie na oblast prostaty. Pro tuto práci byl ale použit soubor klinických studií od J. C. Peekna a kol. z roku 2017, protože obsahoval lépe shrnutá data ze všech studiích v posledních 20 letech.

4.2 Diskuze k praktické části

Jak jsem uvedla výše navození hypertermie bylo provedeno pomocí ultrazvukového přístroje. V praktické části jsou vypracovány tři velmi zajímavé případy pacientů. Tímto se tato práce stává jedinečnou. Většina bakalářských a diplomových pracích na dané téma se zaměřuje spíše na mikrovlnný ohřev, například diplomová práce od Sáry Vogeltanzové se zabývá technickou stránkou hypertermie. Její práce pojednává o plánování aplikací, simulaci aplikované teploty v modelu a rozložení tepla v různých tkání zohledňující dielektrické vlastnosti tkáně. Aplikátory mikrovlnné hypertermie se zabývá i diplomová práce Miroslava Procházky a bakalářská práce Markéty Grossové. Všechny tyto práce vedl profesor Jan Vrba, který se na ČVÚT zabývá vývojem mikrovlnného ohřevu. V květnu 2017 se na Univerzitě Pardubice konal 18. seminář na téma šíření elektromagnetických vln v biologických tkáních, kde profesor Jan Vrba s kolegy vystoupil a přednesl své poznatky z výzkumu.

Metoda ultrazvukového ohřevu je k dispozici ve Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Od listopadu 2018 byla na oddělení radioterapie a onkologie ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové prováděna rekonstrukce a hypertermie byla dočasně ukončena, od konce dubna 2019 je hypertermie opět v provozu. V nemocnici na Bulovce, se hypertermie provádí pomocí mikrovlnného ohřevu, avšak v současnosti je provoz zastaven. Důvodem je nedostatek erudovaného personálu zabývající se hypertermií. K těmto informacím jsem se dostala při zajišťování školní praxe.

5 ZÁVĚR

Incidence nádorových onemocnění stoupá, tudíž se zvyšuje snaha zdokonalovat léčbu tohoto onemocnění. Z klinických studií vyplývá, že hypertermie má při léčbě nádorového onemocnění velké uplatnění a bude do budoucna zdokonalována.

Cílem teoretické části bylo vypracování dokumentu, který bude vysvětlovat co je to hypertermie. Praktická část dotváří celistvý pohled a přináší informace o případech, kdy byla tato metoda skutečně účinná.

Ze začátku se práce zaměřuje na popsání buňky a buněčného dělení. Tyto informace jsou podstatné k pochopení později popsaných mechanismů účinků hypertermie na buněčné úrovni. Po informacích o buňce se již práce zabývá hypertermií od historie přes způsoby ohřevu až po součásti zařízení pro vykonání hypertermie. K všeobecným informacím jsem vypracovala i souhrn z vybraných klinických studií pro lepší pochopení praktické části.

Za cíl praktické části jsem zvolila vypracování kazuitiky. Myslím si, že se mi podařilo vybrat velmi zajímavé případy pacientů. Podle mě je nejzajímavější zejména to, že byly přijati pouze k paliativní léčbě. Vůbec se nepředpokládalo, že nakonec dojde k úplné remisi onemocnění a že tito pacienti budou žít i po léčbě plnohodnotným životem.

Pacient číslo jedna byl vyléčen i přes velmi nepříznivou prognózu a dosahuje pětiletého přežití. Z histologického vyšetření byla stanovena klasifikace T4N3M0. Jednalo se o velice rozsáhlý tumor s velkým poškozením regionálních uzlin, kvůli jeho umístění na krku byl inoperabilní. Nyní je schopen normálního stravování bez PEG. Opět tedy žije plnohodnotným životem. Při jeho diagnóze je tento konec velmi úspěšný.

Pacientka číslo 2 byla vhodným kandidátem pro hypertermii, protože již měla vyčerpané možnosti léčby. Po radikální léčbě a dlouholeté radioterapii byla přijata pouze do paliativní léčby. Po několikanásobných recidivách se neočekávalo, že léčba bude účinná, ale po zesílení chemoterapie a radioterapie hypertermií se pacientka nakonec dočkala úplné remise onemocnění. Nakonec byly vyléčeny i vedlejší účinky po operaci a radioterapii a pacientka žije bez obtíží.

Pacientka číslo 3 měla velmi rozsáhlý tumor, který poškozoval děložní hrdlo, vaječníky, rectum a zasahoval až k pochvě. Byla léčena trimodálním schématem, který je podle vědců vytvářejících klinickou studii popsanou v kapitole 2.10.2., nejúspěšnější a dosahuje nejméně cytotoxických reakcí. Pacientka byla přijata pouze do paliativní péče kvůli rozsáhlosti tumoru,

a velké bolestivosti. Tato pacientka, byla zařazena do programu léčby pomocí hypertermie i přes její neschopnost pohybu. Podle bodovací stupnice WHO o pohyblivosti byla pacientka zařazena do kategorie 4. Neschopnost pohybu je jednou z kontraindikací léčby pomocí hypertermie. Nádor se podařilo nejen odstranit, ale bylo dosaženo kompletní remise. Pacientka nakonec pomalu začínala chodit, dnes už je úplně soběstačná a v pořádku bez vedlejších následků.

Toto téma mě opravdu velmi zaujalo, podle mého názoru by se tato metoda mohla více přiblížit radiologickým asistentům i co se týče praxe i budoucí práce na oddělení radioterapie.

6 POUŽITÁ LITERATURA

BINAROVÁ, Andrea. *Radioterapie*. Vyd. 1., dotisk. Ostrava: Ostravská Univerzita v Ostravě, Lékařská fakulta, 2012. ISBN 978-80-7368-701-4.

Dělení buněk. Biologie: e- learning jako vzdělávací nástroj školy 3. tisíciletí [online]. Ostrava: EducanetOstrava, 2010 [cit. 2019-03-28]. Dostupné z: http://ostrava.educanet.cz/www/biologie/index44f044f0.html?option=com_content&view=article&id=25&Itemid=26

DYLEVSKÝ, Ivan. *Somatologie*. Vyd. 2. (přeprac. a dopl.). Olomouc: Epava, 2000. ISBN 80-86297-05-5.

GROSSOVÁ, Markéta. *Metodika testování aplikátorů pro povrchovou mikrovlnnou hyperermii*. Kladno, 2017. Bakalářská práce. ČVUT. Vedoucí práce Jan Vrba.

HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. *Základy radiační onkologie*. Brno: Masarykova univerzita, 2012. ISBN 978-80-210-6061-6.

Linkos: Pacient a rodina. *Linkos: Pacient a rodina* [online]. ČOS ČLS JEP, 2019, 2011 [cit. 2019-04-16]. Dostupné z: https://www.linkos.cz/slovnicek/performance-status-ps-ecog-ps-karnofski-karnofskeho-index/

MASOPUST, Jaroslav, et al. *Patobiochemie buňky.* 1. vydání. Praha : Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, 2003. 344 s. ISBN 80-239-1011-6.

NAŇKA, Ondřej, Miloslava ELIŠKOVÁ a Oldřich ELIŠKA. *Přehled anatomie*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, c2009. ISBN isbn978-80-7262-612-0.

Novotvary. *ÚZIS: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR* [online]. Praha: ÚZIS ČR, 2010 [cit. 2019-03-28]. Dostupné z: https://www.uzis.cz/category/tematicke-rady/zdravotnicka-statistika/novotvary

PEEKEN, Jan C., Peter VAUPEL a Stephanie E. COMBS. Integrating Hyperthermia into Modern Radiation Oncology: What Evidence Is Necessary?. Frontiers in Oncology [online]. 2017, 7 [cit. 2018-11-12]. DOI: 10.3389/fonc.2017.00132. ISSN 2234-943X. Dostupné z: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2017.00132/full

PROCHÁZKA, Miroslav. *TEM aplikátor pro mikrovlnnou hypertermii*. Praha, 2010. Diplomová práce. Univerzita Karlova. Vedoucí práce Jan Vrba.

ROSINA, Jozef a Leoš NAVRÁTIL, ed. *Lékařská biofyzika*. Praha: Manus, 2000. ISBN 80-902318-5-3.

SVOBODA, Emanuel. *Přehled středoškolské fyziky*. 5., přeprac. vyd. Praha: Prometheus, 2014. ISBN 978-80-7196-438-4.

ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. *Radiační onkologie*. Praha: Galén, c2007. ISBN 978-80-7262-469-0.

ŠÍPEK, Antonín. Meiotické dělení. Genetika - Biologie: Váš zdroj o genetice a biologii [online]. Praha: WebArchiv, 2010 [cit. 2019-03-30]. Dostupné z: http://www.genetika-biologie.cz/mitoza

VOGELTANZOVÁ, Sára. *Optimalizace hypertermické léčby pomocí numerických simulací veličiny SAR*. Praha, 2017. Diplomová práce. České vysoké učení technické v Praze. Vedoucí práce Jan Vrba.

ZAVŘELOVÁ, Martina. *Úloha radiologického asistenta při při diagnostice a terapii karcinomu prsu*. Praha, 2009. Bakalářská práce. Univerzita Karlova. Vedoucí práce Michaela Jirkovská.

7 PŘÍLOHY

Příloha 1 Informovaný souhlas strana 1 ..... **50**

Příloha 2 Informovaný souhlas strana 2 ..... **51**

Příloha 3 Informovaný souhlas strana 3 ..... **52**

Příloha 1 Informovaný souhlas strana 1

Fakultní nemocnice Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
IČO 00179906

Pracoviště: Klinika onkologie a radioterapie

Oddělení .....

Pacient/ka /x/ .....RČ.....

Zákonný zástupce: /x/.....Jméno příjmení .....

Souhlas pacienta s podáním: hypertermie /x/

Hypertermie
Vzhledem k povaze Vašeho onemocnění Vám doporučujeme podstoupit onkologickou léčbu v kombinaci s hypertermií. Dle našich i četných literárních zkušeností radioterapie či chemoterapie v kombinaci s hypertermií významně zvýší naději na vyléčení Vaší choroby.
Hypertermie je léčebná metoda při které je nemocná tkáň ohřívána na teplotu 42 až 45 stupňů Celsia. Tato teplota ještě nepoškozuje zdravé tkáně avšak významně poškozuje tkáně nemocné. Hypertermie působí na nemocné tkáně jinými mechanismy než ozáření či chemoterapie a léčebný účinek jednotlivých způsobů léčby na nemocnou tkáň se sčítá.
Hypertermie významně nezhoršuje nežádoucí účinky radioterapie ani chemoterapie.
Na našem pracovišti je pro hypertermii používán ultrazvukový přístroj Sonotherm 1000.
Před zahájením léčby do postižené oblasti budou zavedeny jehly nesoucí teplotní čidla, která budou měřit teplotu v ohřívané oblasti během léčebného sezení. Kůže léčené oblasti bude potřena ultrazvukovým gelem a poté ke kůži bude přiložen aplikátor. Poté bude proveden ohřev postižené oblasti. Léčba trvá asi 45 –60 minut a opakuje se 1x až 2x týdně.
Léčba hypertermií je nemocnými většinou snášena velmi dobře. Během léčby můžete pociťovat nepříjemné pocity, někdy až bolest v ohřívané oblasti. Toto sdělíte lékaři, který okamžitě sníží teplotu v ohřívané tkáni.
U menšiny nemocných může po ohřevu dojít ke vzniku puchýřů na kůži.

Potvrzuji, že mi byly zodpovězeny všechny otázky týkající se výše uvedeného postupu léčby, srozumitelně včetně všech rizik. V případě jakýchkoliv nejasností se lze s případnými dalšími dotazy k postupu léčby obrátit na ošetřujícího lékaře.

Souhlasím s navrhovaným postupem léčby.

.....
(podpis pacienta nebo zákonného zástupce)

V Hradci Králové dne ..... v .....hod.

Identifikace a podpis lékaře/ky, který poučení provedl : .....

/x/ vyplní zdravotnický pracovník, zaškrtne se vybraný druh léčby nebo její kombinace

Příloha 2 Informovaný souhlas strana 2

Informovaný souhlas nemocného :

Název studie:
Sledování efektu hypertermie v kombinaci s radioterapií při léčbě povrchových a podpovrchových nádorů

Jméno nemocného :
Datum narození :
Nemocný byl zařazen do studie pod číslem :
Zodpovědný lékař : MUDr. Zdeněk Zoul
telefon : 049 - 583 - 2668
adresa: Klinika radioterapie a onkologie
Fakultní nemocnice
Hradec Králové
500 05

1 / Já, níže podepsaný (á), souhlasím s mou účastí ve studii, je mi víc než 18 let.

2 / Byl(a) jsem podrobně informován(a) o cíli studie, o jejích postupech a o tom co se ode mně očekává. Lékař pověřením prováděním studie mi vysvětlil případné problémy, které by se mohly vyskytnout během mé účasti ve studii a vysvětlil mi způsoby, jakými budou tyto řešeny.

3 / Informoval(a) jsem lékaře pověřeným studií o všech lécích, které jsem užíval(a) v posledních 28 dnech i o těch, které v současnosti užívám. Bude-li mi nějaký lék předepsán jiným lékařem, budu ho informovat o své účasti v klinické studii a bez souhlasu lékaře pověřeného touto studií ho nevezmu.

4 / Budu při léčbě se svým lékařem spolupracovat a v případě výskytu jakéhokoliv nečekaného nebo neobvyklého příznaku ho budu ohned informovat.

5 / Po celou dobu studie i další 4 týdny po jejím ukončení nebudu dárcem krve.

6 / Porozuměl(a) jsem tomu, že svou účast ve studii mohu kdykoliv přerušit, aniž by to ovlivnilo mou další léčbu.

7 / Porozuměl(a) jsem tomu, že údaje v mé lékařské dokumentaci jsou nutné ke zhodnocení výsledku studie. Souhlasím s jejich sdělením v přísně definovaných podmínkách a jejich zpracováním přísně důvěrným způsobem.

Příloha 3 Informovaný souhlas strana 3

8 / Porozuměl(a) jsem tomu, že mé jméno se nebude nikdy vyskytovat v referátech o této studii. Já pak naopak nebudu proti použití výsledků z této studie.

Podpis nemocného:

Podpis lékaře pověřeného touto studií :

Datum :

Datum :