

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií

Bakalářská práce

2014

Adam Vajgl

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií

Klinické využití alternativních frakcionačních režimů v Radioterapii

Adam Vajgl

Bakalářská práce

2014

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2013/2014

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: Adam Vajgl
Osobní číslo: Z11114
Studijní program: B5345 Specializace ve zdravotnictví
Studijní obor: Radiologický asistent
Název tématu: Klinické využití alternativních frakcionačních režimů v Radio-
terapii (hyperfrakcionace, akcelerace, hypofrakcionace)
Zadávací 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. Identifikační údaje.
2. Cíl práce a jeho naplnění.
3. Obsahové zpracování (teoretické, praktické).
4. Cíl.
5. Diskuze.
6. Formální náležitosti a úprava.
7. Závěr.

Rozsah grafických prací: dle doporučení vedoucího

Rozsah pracovní zprávy: 35 stran

Forma zpracování bakalářské práce: tištěná/elektronická

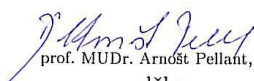
Seznam odborné literatury:

1. ŠLAMPA, P., a kol. Radiační onkologie v praxi. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2004, 457 s. ISBN 978-80-7262-469-0
2. BINAROVÁ, A. Radioterapie. 1. vyd. Ostravská univerzita v Ostravě, 2010, 251 s. ISBN 978-80-7368-701-4
3. KLENER, P., a kol. Klinická onkologie. Praha: Galén, 2002, 686 s. ISBN 807-26-215-13
4. HYNKOVÁ, L., a kol. Základy Radiační onkologie. Brno: Masarykova univerzita, 2012, 247 s. ISBN 978-80-2106-061-6

Vedoucí bakalářské práce: prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.
Katedra informatiky, managementu a radiologie

Datum zadání bakalářské práce: 25. června 2014

Termín odevzdání bakalářské práce: 25. srpna 2014


prof. MUDr. Arnošt Pellant, DrSc.
děkan

L.S.



Ing. Jana Holá, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 25. června 2014

Prohlášení

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

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

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne: 25. 8. 2014

Vajgl Adam

Poděkování

Tímto bych chtěl poděkovat panu prof. MUDr. Jiřímu Peterovi, Ph.D. za vedení mé práce, poskytnutí cenných rad a připomínek. Poděkování patří také paní Evě Plášilové, díky které bylo možno vypracovat praktickou část mé bakalářské práce na pracovišti Radioterapie FNHK. Plánovací obrázky byly poskytnuty panem Vilémem Rosickým, kterému patří poděkování za cenné postřehy a poskytnutí materiálů z plánování. Velké poděkování tímto patří celému oddělení Onkologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové, za pomoc a poskytnutí časového prostoru během zpracování praktické části.

Anotace

Bakalářská práce s názvem Klinické využití alternativních frakcionačních režimů v radioterapii, se skládá z teoretické a praktické části. Teoretická část podává přehled alternativních systémů frakcionace používané v různých klinických situacích. Praktická část popisuje aplikaci akcelerované radioterapie u pacienta s malobuněčným karcinomem plic.

Klíčová slova

Radioterapie, hyperfrakcionace, akcelerace, hypofrakcionace

Annotation

Bachelor thesis, entitled Clinical use of alternative fractionation schemes in radiotherapy, consists of theoretical and practical parts. The theoretical part presents a review of alternative fractionation schemes used in various clinical situations. The practical part describes application of accelerated radiotherapy in a patient suffered by small cell lung carcinoma.

Keywords

Radiotherapy, hyperfractionation, acceleration, hypofractionation

OBSAH

0	ÚVOD.....	13
1	CÍL PRÁCE	14
2	HISTORIE	15
3	VÝVOJ ČESKÉ RADIOTERAPIE.....	17
4	BIOLOGICKÝ ÚČINEK ZÁŘENÍ.....	19
4.1	Účinek na buněčné a tkáňové úrovni	19
4.2	Stádia momentu interakce	19
4.2.1	Fyzikální stádium.....	19
4.2.2	Fyzikálně-chemické stádium	19
4.2.3	Chemické stádium.....	19
4.2.4	Biologické stádium	20
4.2.5	Smrt buňky.....	20
5	INTERAKCE IONIZAČNÍHO ZÁŘENÍ S HMOTOU	21
5.1	Přímo ionizující interakce	21
5.1.1	Interakce záření α	21
5.1.2	Interakce záření β^- (elektrony).....	22
5.1.3	Interakce záření β^+ (pozitrony)	22
5.2	Nepřímo ionizující interakce.....	23
5.2.1	Interakce elektromagnetického záření	23
5.2.2	Fotoefekt	23
5.2.3	Comptonův efekt.....	24
5.2.4	Tvorba elektron - pozitronových párů	24
6	FYZIKÁLNÍ VLASTNOSTI IONIZUJÍCÍHO ZÁŘENÍ.....	25
6.1	Aktivita (A)	25
6.2	Dávka záření (D)	25
6.3	Dávkový příkon.....	25
6.4	Efektivní dávka	25
6.5	Lineární přenos energie (LET).....	25
6.6	Radioaktivita	25
7	ZÁKLADNÍ MODALITY RADIOTERAPIE	26
7.1	Základní rozdělení radioterapie.....	26
7.1.1	Kurativní (radikální) radioterapie	26
7.1.2	Adjuvantní radioterapie	27
7.1.3	Neoadjuvantní radioterapie.....	27
7.1.4	Paliativní radioterapie	27
8	KOMBINACE CHEMOTERAPIE S RADIOTERAPIÍ	29
8.1	Chemoradioterapie	29
8.1.1	Konkomitantní chemoradioterapie	29
9	KOMBINACE RADIOTERAPIE S BIOLOGICKOU LÉČBOU	30
10	KOMBINACE RADIOTERAPIE S CHIRURGICKOU LÉČBOU	31
10.1	Intraoperační radioterapie (IORT).....	31
11	HYPERTERMIE.....	32
12	TNM KLASIFIKACE	33
12.1	Klinická klasifikace nádoru, staging	33
12.2	TNM klasifikace	33
12.3	Stádia	34
12.4	Formy TNM klasifikace	34
	Klinická klasifikace (předléčebná, cTNM).....	34

Patologická klasifikace (pooperační klasifikace, pTNM).....	34
12.5 Klasifikace	34
12.6 Histopatologický grading	35
12.7 Přídavné symboly TNM klasifikace	35
12.8 R – klasifikace – klasifikace reziduálního nádoru.....	36
13 TECHNIKY A ZPŮSOBY OZAŘOVÁNÍ.....	37
13.1 Technika ozáření z 1 pole	37
13.2 Technika ozáření z 2 polí.....	37
13.3 Technika ozáření z 3 polí.....	37
13.4 Technika ozáření ze 4 polí	38
13.5 Technika 5 a více polí	38
14 KONFORMNÍ RADIOTERAPIE	39
14.1 4D-konformní radioterapie (4DRT)	39
14.2 Radioterapie s modulovanou intenzitou – IMRT	39
14.2.1 2 typy SW systému při modulaci svazku záření	40
14.2.2 Stereotaktické ozařování.....	40
14.3 Intrakraniální stereotaktické ozařování (radiochirurgie/radioterapie).....	41
14.3.1 Stereotaktická radiochirurgie (SRS)	41
14.3.2 Stereotaktická radioterapie (SRT).....	41
14.4 Extrakraniální stereotaktická radioterapie (SBRT)	42
Kritéria indikace SBRT	42
15 RADIOTERAPIE ŘÍZENÁ OBRAZEM (IGRT)	44
15.1 Metody IGRT.....	44
15.1.1 Portálové snímkování (Elektronický portálový zobrazovací systém-EPID)	44
15.1.2 Cone beam CT (kilovoltážní CT s kuželovitým svazkem, kV CBCT).....	45
15.1.3 Megavoltážní CT (MV CT)	45
16 FRAKCIONACE	46
16.1 Radiobiologické odůvodnění frakcionačních režimů.....	46
16.2 Molekulárně - biologické odůvodnění.....	47
16.3 Normofrakcionace	48
16.4 Alterovaná frakcionace.....	48
16.5 Hypofrakcionace.....	48
16.6 Hyperfrakcionace	49
16.7 Randomizovaná studie, hyperfrakcionace verus konvenční frakcionace ORL nádoru: finální analýzy kooperativní skupiny EORTC.....	49
16.7.1 Horiot JC., Le Fur R., N'Guyen T., Chenal C., Schraub S., Alfonsi S., Gardani G., Van Den Boqaert W., Danczak S., Bolla M. et al.	49
16.8 Akcelerace	50
17 REŽIM CHART.....	51
17.1 Akcelerovaná frakcionace s konkomitantním boostem.....	51
17.2 Jednoduchý způsob akcelerace v dánských projektech DAHANCA 6 a 7	51
18 KLINICKÉ VYUŽITÍ ALTEROVANÉ FRAKCIONACE	52
19 PLÁNOVÁNÍ A ZEVNÍ RADIOTERAPIE.....	53
19.1 Jednotlivé kroky plánování.....	53
19.1.1 RT simulátor.....	53
19.1.2 Fixace pacienta, lokalizace cílových objemů	53
19.1.3 Stanovení cílových objemů v Radioterapii	54
19.1.4 Vypracování izodózního plánu, optimalizace	54
19.1.5 Simulace.....	55
19.1.6 Nastavená pacienta podle laserů	55

20	C 343- Malobuněčný karcinom plic	56
21	CÍL PRÁCE	57
22	KAZUISTIKA	58
22.1	Vyšetření před zahájením léčby	58
22.2	Léčba	59
22.3	Radiologický asistent.....	61
23	PLÁNOVÁNÍ	62
24	DISKUZE	68
25	ZÁVĚR	70
26	SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ	71
27	SEZNAM ZDROJŮ OBRÁZKŮ	72
28	SEZNAM ZDROJŮ TABULEK	73

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1: dolet záření.....	21
Obr. 2: radioaktivita β^-	22
Obr. 3: radioaktivita β^+	22
Obr. 4: fotoelektrický jev	23
Obr. 5: Comptonův rozptyl	24
Obr. 6: tvorba elektron- pozitronových párů	24
Obr. 7: box technika, plánování ozáření ze 4 polí, zakreslení struktur GTV.....	62
Obr. 8: ozařovací plán, rozložení celkové dávky: 45 Gy/15 fr.	62
Obr. 9: AP projekce plánování, technika box, ozáření ze 4 polí.....	63
Obr. 10: pravostranná boční projekce, 2 kontra-pole(AP a 180°).....	63
Obr. 11: schématické plánování v transverzálním, frontálním a sagitálním módu.....	64
Obr. 12: AP projekce v 0°, distribuce dávky pomocí MLC lamel	64
Obr. 13: bočná DX 270° distribuce dávky pomocí MLC lamel.....	65
Obr. 14: PA pole ze 180°, distribuce dávky pomocí MLC lamel	65
Obr. 15: levé bočné pole z úhlu 90°, rozložení dávky pomocí MLC lamel	66
Obr. 16: online matching, verifikace před první frakcí.....	66
Obr. 17: DRR z plánovacího systému pro AP pole.....	67
Obr. 18: DRR z plánovacího systému pro pravostranné bočné pole	67

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1-Frakcionační schéma	52
-------------------------------------	----

SEZNAM ZKRATEK

IMRT - intensity modulated radiation therapy

IGRT - image-guided radiation therapy (*obrazem řízená radioterapie*)

4D-IGRT - obrazem řízená radioterapie v určité časové fázi

MLC - multi level cell (*mnoholamelový kolimátor svazku záření*)

DNA - deoxyribonucleic acid (*deoxyribonukleová kyselina „nositel genetické informace“*)

ERT - external radiotherapy (*zevní radioterapie*)

BRT - brachyterapie

IORT - intra operační radioterapie

HDR - high dose rate (*vysoký dávkový příkon*)

3D-CRT - trojrozměrná konformní radioterapie

PTV - plan tumor volume (*plánovací cílový objem*)

CTV - clinical target volume (*klinický cílový objem*)

GTV - gross tumor volume (*viditelný prokazatelný rozsah*)

OAR - organs at risk (*kritické orgány*)

CT - computer tomograp (*výpočetní technika*)

MR - magnetic resolution (*magnetická rezonance*)

SIB - simultánní integrovaný boost

SBRT - stereotactic body radiation therapy

CBCT-cone beam, computer tomography (*výpočetní technika s konickým svazkem záření*)

EPID - elektronický portálový zobrazovací systém

OBI - on beam imager (*jednosvazkové kontrolní snímky*)

PCI - profylaktické ozáření mozkovny

C 343 – malobuněčný karcinom plic

MV – mega - volt

0 ÚVOD

Tato bakalářská práce je zaměřena na klinické využití alternativních frakcionačních režimů. Tento druh léčby ve zdravotnictví spadá pod název Radioterapie. Principem tohoto vědního oboru je léčba pomocí radioaktivního záření.

Radioterapie je pouze částí léčby u nádorového onemocnění. Léčba je většinou doplněna chirurgickým zákrokem, chemoterapií, biologickou léčbou. Frakcionace se musí co nejlépe zařadit do dalších složek léčby.

Právě průběh některých typů nádorů je spíše brán prognosticky. Rychlost šíření onemocnění a odezva na celkovou léčbu je rozhodující pro celkové přežití pacienta. Alternativní frakcionace hraje důležitou roli v jednotlivých fázích nemoci. Klinické studie poukázaly na pozitivní vliv alternativní frakcionace z biologického a terapeutického hlediska na nádorovou tkáň. Zejména hyperfrakcionační režimy svědčí o lepším výsledku radioterapie u vybraných nádorů.

Bakalářská práce obsahuje teoretickou a praktickou část.

Teoretická část je zaměřena na vlastnosti a vznik ionizujícího záření. Podstatou teorie v této práci je popsat přínos radioterapie a frakcionace při léčbě nádorů.

Praktická část je zaměřena na konkrétního pacienta s diagnózou C343 (malobuněčný karcinom plic). K tomuto typu nádoru je standardně volen alternativní frakcionační režim, na který nemoc z počátku nejlépe reaguje. V průběhu léčby se však celkově onemocnění stává rezistentní a dochází k výraznému zhoršení průběhu nemoci, které vede ke smrti pacienta.

1 CÍL PRÁCE

Cílem teoretické části mé bakalářské práce je seznámit čtenáře se základními metodami radioterapie a frakcionace. Snahou je pochopit princip a cíl radioterapie s jednotlivě zvolenými frakcionacemi. Dalším cílem je poukázat na smysl alternativní frakcionace a její přínos v léčbě onemocnění.

V praktické části uvádím případ pacienta a jeho léčby v pokročilém stádiu malobuněčného karcinomu plic. Po zvolené hyperfrakcionaci popisují další průběh nemoci a léčby. Pozornost je také věnována celkovému přežití pacienta od zjištění diagnózy.

2 HISTORIE

Radioterapie patří historicky mezi nejmladší lékařské obory. Počátky jsou datovány koncem 19. a počátkem 20. století. V této době bylo mnoho fyzikálně - chemických objevů. V roce 1895 Wilhelm Konrad Röntgen objevil „neznámé záření“, které pojmenoval „paprsky X“. Tyto paprsky byly později na jeho počest pojmenovány jeho příjmením. Německý fyzik s holandskými předky, Wilhelm Konrad Röntgen, se narodil 27. března 1845 v Lennep jako jediné dítě v rodině obchodníka. V jeho třech letech se rodina přestěhovala do nizozemského Apeldoornu. V roce 1865 začal Wilhelm Konrad Röntgen na univerzitě v Utrechtu studium fyziky. Následně studoval strojní inženýrství na polytechnice v Curychu. Na Zurišské univerzitě pak získal v roce 1869 titul Ph.D. Röntgen byl především uznávaným představitelem experimentální fyziky.

Svou první vědeckou práci, která se týkala plynů, publikoval v roce 1870. Později zveřejnil své práce v oblasti piezoelektrických a pyroelektrických vlastností krystalů. Ovšem jeho největší objev v životě nastal dne 8. listopadu 1895. Röntgen při svých pokusech s katodovými paprsky v temné komoře zjistil, že při elektrickém výboji ve výbojové trubici, která byla uzavřena do silného černého kartonu, stínítko pokryté vrstvou kyanidu platinobarnatého světélkuje a to i na vzdálenost 2 metrů. Při následných experimentech Röntgen zjistil, že se v závislosti na tloušťce stínítka mění světlost obrazu na fotografické desce. Při experimentech takto zobrazil kostru ruky své ženy. Röntgen tak získal vůbec první rentgenový snímek všech dob. V roce 1896 byly paprsky X na jeho počest pojmenovány rentgenovými. V roce 1901 mu za tento objev byla udělena Nobelova cena za fyziku. První zmínky o paprscích X v českých zemích se datují od ledna roku 1896. Tento objev byl častokrát publikován jako demonstrace pro širokou veřejnost a z pohledu obyvatelstva byl tento objev brán jako oblíbená atrakce. Nadšení z praktického využití bylo však na počátku vědeckých poznatků a biologických (zejména nežádoucích) účinků záření. Vystala tedy i potřeba záření kvantifikovat.

Dalším mezníkem v historii radioterapie je rok 1896, kdy Antoine Henri Becquerel, francouzský fyzik objevil přirozenou radioaktivitu. V roce 1903 mu byla udělena Nobelova cena za objev přirozené radioaktivity.

Marie Curie -Skłodovská se zapřičinila o izolaci radia z jáchymovského smolince (1898). Tato žena obdržela Nobelovu cenu a to dokonce dvakrát. V roce 1903 za fyziku a

v roce 1911 za chemii. Výrazně dopomohla k rozvoji lékařské radioaktivity jako léčby.

Již v první světové válce stála Marie Curie - Sklodovská v čele vojenské lékařské jednotky, která se zabývala organizací polních rentgenografických stanic, které vyšetřili kolem 3 miliónů případů zraněných vojáků.

Po těchto objevech následuje léčebné, ale také komerční využití radia (tzv. „radiová móda“, která byla založena na předpokladu, že malé množství ionizačního záření je pro organismus neškodné). Prvním léčebným prvkem byly radiové tuby, které byly přikládány na kůži ve formě muláže. Radium se stalo na dlouhou dobu jediným používaným radioizotopem.

První polovina 20. století je doba, kdy došlo k rozvoji „*roentgenotherapie*“. Tato metoda se především uplatňovala v léčbě nenádorových onemocnění. I přes technické pokroky jako bylo zavedení filtrace záření, zvyšování energie, zvětšování ozařovací vzdálenosti či rozvoje ozařovacích technik, bylo často obtížné léčit nádory uložené hluboko v organismu. Většinou z důvodů nežádoucích účinků ionizujícího záření na zdravou tkáň.

Postupem času vznikl vývoj vysokoenergetických zdrojů záření. Cyklotrony, betatrony, bevatrony, kobaltové ozařovače, lineární urychlovače umožňovali aplikaci ionizujícího záření do větší hloubky organismu, kde byl nádor uložen. V dnešní době je standardním ozařovacím přístrojem lineární urychlovač. [3]

3 VÝVOJ ČESKÉ RADIOTERAPIE

Radium u nás poprvé léčebně použil pan prof. Jedlička v roce 1902. Objem 20 mg radia, které bylo vytvořeno z českého smolince, bylo objednáno z Německa. V Československu vznikala stále nová řada léčebných metod využívající ionizující záření. Například Ostrčilova metoda ozařování karcinomu děložního hrdla, kterou ve 20. letech vyvinul prof. Antonín Ostrčil při svém působení na gynekologické klinice v Brně. Metoda spočívala ve spolupráci brachyterapie pomocí nového aplikátoru pro radium ozařující dělohu, hrdlo i parametria. Doprovázena byla zevní rentgenoterapií na oblast celé pánve. Ve své době se tato metoda stala učebnicovým příkladem jak pomocí radioterapie léčit nádor děložního hrdla.

Dalším významným československým světově uznávaným praktikem byl pan prof. František Běhounek z pražského Radioterapeutického ústavu. Tento ústav se zabýval výzkumem nových metod ozařování pacientů.

Georg Placzek, světově uznávaný teoretický fyzik, který pocházel z Brna, se zúčastnil na vedoucím místě amerického projektu Manhattan (vývoj atomové bomby). Společně s Nielsem Bohrem, Enrico Fermi a Robertem Oppenheimerem se podílel na vývoji první atomové bomby a prvního atomového reaktoru.

Ve 30. letech minulého století vznikají první oddělení pro léčbu záření, zejména v Brně a Praze. Postupně vznikají také v jiných městech republiky, často jako součást rentgenologických oddělení. Větší rozvoj nastal po 2. světové válce.

Za zakladatele Československé radiobiologie je považován pan prof. Herčík, který se zasloužil o rozvoj kvantové biologie založené na principu účinku záření na živou hmotu. V první polovině 20. století dochází k rozvoji v oblasti experimentální radiobiologie (např. radiosenzitivita tkání, frakcionace).

V roce 1973 byla objevena počítačová tomografie. Tento objev byl významný pro rozvoj v plánování radioterapie. Nová technika umožnila lepší lokalizaci místa nádoru, možnost zobrazení okolních struktur, ale i přechod od manuálního „papírového“ sčítání isodózních křivek k dvojrozměrnému plánování.

V 90. letech došlo k rozvoji na trojrozměrné zobrazování. 3D technika umožňovala mnoho konformních technik radioterapie. IMRT - radioterapie s modulovanou intenzitou, umožňující optimalizovat dávkovou distribuci. Později došlo k vylepšení na čtyřrozměrnou modulovanou techniku, jejíž čtvrtou veličinou je „čas“ (IGRT).

Při této metodě se pomocí zobrazovacích metod kontroluje poloha zdravých tkání, cílových objemů a případná odchylka se koriguje s cílem dosažení přesnosti ozáření. Tvar ozařovaného pole se upravuje pomocí vícelamelových kolimátorů.

Jsou rozvíjeny verifikační systémy, které slouží ke kontrole v průběhu ozařování (PET/CT, MR, PET).

Postupem času bylo radium vyměněno za uměle vytvořené radioizotopy, které se používaly jako léčba při brachyterapii. Jednotlivé radioizotopy měly jiné energetická spektra. Izotopy (Cs, Ir, Au, Cf) rozšířily indikační spektrum a techniky léčby. V 60. letech se zavádí metoda afterloadingu¹. Při automatickém afterloadingu nedochází k expozici personálu.

Poté byly vypracovány modely prostorového uspořádání radioaktivních zářičů při aplikaci tak, aby bylo dosaženo optimálního rozložení dávky (Manchesterský dozimetrický systém, Paterson a Parker, Pařížský systém, Piequerin). Nyní se v plánování brachyradioterapie uplatňují počítačové dozimetrické softwary. Její vývoj dále pokračuje na úkor 3D plánování. [3]

¹ Afterloading je metoda, při níž se přes vodící katétr zavádí aplikátor do místa zájmu. Je součástí brachyterapie (BRT). Tato metoda umožňuje přesné nastavení jednotlivých zářičů, přesněji je možné upřesnit místo působení radioaktivního záření ve formě kuliček nebo trubiček. Radioaktivní izotop je aplikován do místa zájmu přes afterloading pomocí speciálního přístroje. Afterloading tedy umožňuje distribuci otevřeného zářiče z přístroje do organismu. Po ukončení jednotlivé terapie, zářič opět zajíždí do specializovaného přístroje aby nedocházelo k expozici prostoru a personálu.

4 BIOLOGICKÝ ÚČINEK ZÁŘENÍ

Radiobiologie je obor, který se zabývá účinky ionizujícího záření na živou hmotu především na buněčné úrovni. Tento obor se dělí do tří skupin: experimentální, klinická a krizová. Biologický účinek záření je důležitým prognostickým faktorem při léčbě.

4.1 Účinek na buněčné a tkáňové úrovni

„Biologický účinek záření závisí na „zasazeném cíli“ a na jeho funkci v buňce a odpovědi na toto poškození. Záření nemá selektivní účinek a může tedy být zasažena jakákoliv buněčná struktura. Klíčovou molekulou je DNA. Mechanismus účinku záření lze rozdělit do čtyř stádií, s charakteristickým průběhem a časovým trváním“. (Ludmila Hynková, 2012)

4.2 Stádia momentu interakce

Moment interakce záření s buňkou se dělí do tří navazujících procesů. Každý má jiný vliv na buněčnou strukturu.

4.2.1 Fyzikální stádium

Jedná se o moment přenosu energie ionizujícího záření, které přímo dopadá na atomy biologické struktury, při které dochází k „nabuzení“ atomu živé hmoty.

4.2.2 Fyzikálně-chemické stádium

V tomto momentu dochází k ději, kdy ionizační záření přímo poškodí některou z molekul (přímý účinek). Ve větší míře dochází k nepřímé ionizaci a excitaci, kde hlavním spouštěčem jsou volné radikály ve vodě, které tvoří podstatnou část buňky. Radikály vznikají radiolýzou vody. V přítomnosti kyslíku vznikají i další vysoce reaktivní radikály.

4.2.3 Chemické stádium

V tomto procesu volné radikály poškozují biomolekuly buňky, dojde k její změně a změní se i stavba funkce buňky, dochází k poškození DNA vláken.

4.2.4 Biologické stádium

V tomto stádiu postihuje záření signální dráhu řetězce na rozmezí membránového receptoru k jádru. Aktivovány jsou signální řetězce, kterými si buňka předává informace o lokalizaci poškození DNA struktury. Jelikož poškození DNA vede k narušení integrity genomu, má buňka schopnost reparace.

Především u jednoduchých zlomů šroubovice, buňka pomocí enzymů dokáže poškozenou část odejmout a následně dosyntetizovat na základě druhého neporušeného řetězce. K dvojitému zlomu dochází převážně po replikaci DNA struktury a dochází často k mutaci genu.

4.2.5 Smrt buňky

V případě, že buňka není schopná znovu reparovat poškození genové informace, je signálem z vnitřku buňky aktivována programovaná smrt buňky - apoptóza. Tento děj vede k fragmentaci tělísek a jaderné struktury DNA. Pomocí makrofágu jsou dále fagocytovány.

Mitotická smrt - dělící se buňky nejsou schopny projít procesem, kdy buňka předá rovnoměrné informace o neredukovatelnosti poškozené části, a obě buňky zanikají^{II}. [3]

^{II} Důležitým faktorem pro přežití buňky je tzv. radiorezistence tkáně. Některé buňky totiž mají větší schopnost odolnosti vůči ionizačnímu záření. Zejména se jedná o buňky, které neproliferují. Naopak buňky, které mají schopnost neustále se reparovat, vzniká větší náchylnost k poškození vlivem ionizačního záření.

5 INTERAKCE IONIZAČNÍHO ZÁŘENÍ S HMOTOU

Ionizující záření, jehož kvanta mají dostatek energie, je schopno vyrážet elektrony z atomového obalu a tím dochází k ionizaci, nebo excitaci látek a postupné ztrátě energie záření.

Přímo ionizující záření nese náboj a interaguje s elektrony, které se pohybují na orbitální výšce atomového obalu. Mezi přímo ionizující záření patří α , β^+ , β^- , elektronové a protonové záření.

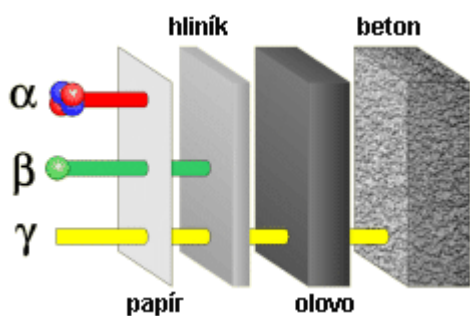
Nepřímo ionizující záření je kvantum záření, které nenese žádný náboj a pouze předává svou kinetickou energii nabitým částicím, které jejich prostřednictvím „sekundárně“ ionizují. Do tohoto typu patří záření neutronové, elektromagnetické, tj. záření γ a rtg záření.

Z hlediska biologicko-chemických účinků záření je důležitá hlavně hustota, energie a prostorová distribuce ionizačního záření. LET (linear transfer energy) vyjadřuje množství předané energie v tkáni v dosahu 1 μm . Energie ionizujícího záření se udává v jednotkách eV.

5.1 Přímo ionizující interakce

5.1.1 Interakce záření α

Částice alfa nesou jádra hélia. Tyto částice se vyznačují silnými ionizačními účinky. Velká hmotnost částice alfa nese dva elementární náboje. Pro velkou potencionální hmotnost je dolet ve tkáni velmi malý. Je to řádově v desetinách milimetrů. Při dopadu na kůži se však absorbuje v horních složkách pokožky. Tyto částice jsou specifické, protože na konci doletu mají nejsilnější ionizační potenciál. (viz. Obr. 1)

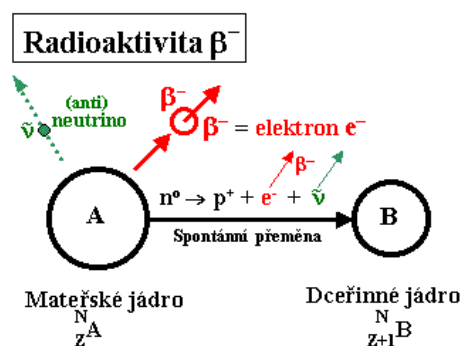


Obr. 1: Dolet záření (Zdroj 1)

5.1.2 Interakce záření β^- (elektrony)

Částice beta jsou mnohem lehčí než částice alfa, proto je při stejné energii míra doletu daleko větší a míra ionizace má menší charakter.

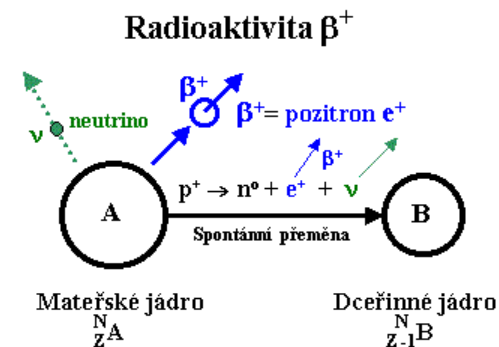
Při ionizaci elektron prudce mění směr svého pohybu a mezi atomy se pohybuje odpudivými silami „cik-cak“ s jejich ionizací. Částice se zabrzdí až poté, co její kinetická energie odražení klesne na minimum. Ztráta energie elektronů v atomovém jádru vede k emisi elektromagnetického záření, jehož intenzita je přímo úměrná míře energie „doletového“ elektronu. (viz. Obr. 2)



Obr. 2: Radioaktivita β^- (Zdroj 2)

5.1.3 Interakce záření β^+ (pozitrony)

Interakce se nijak neliší od interakce elektronu, dochází tedy k ionizaci. Při střetu pozitronu a elektronu dojde k vzájemné změně částice a antičástice elektronu a pozitronu. Dochází k přeměně na dvě kvanta „tvrdého“ záření o energiích 511 keV, které vylétají proti sobě v rozmezí 180° . (viz. Obr. 3)



Obr. 3: Radioaktivita β^+ (Zdroj 3)

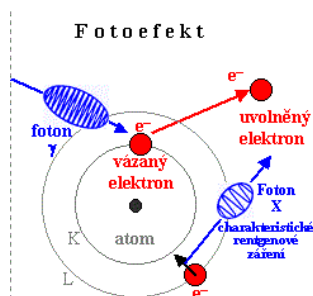
5.2 Nepřímí ionizující interakce

5.2.1 Interakce elektromagnetického záření

Interakce elektromagnetického záření probíhá podle energie dopadajícího spektra záření. Tyto kvanta reagují s prostředím buď fotoefektem, Comptonovým rozptylem, nebo tvorbou elektron - pozitronových párů.

5.2.2 Fotoefekt

Efekt se uplatňuje u měkkého záření, to je v záření s nižší energií a v látkách s vyšším protonovým číslem. Foton záření gama předá veškerou energii některému z orbitálních elektronů a zanikne. Nabitý elektron se uvolní z vazby, vyletí a danou energii předává dalším atomům vlivem ionizace či excitace. Na uvolněné místo po původním elektronu přeskočí elektron z vyšší slupky atomového obalu a energetický rozdíl je vyzářen v podobě elektromagnetického kvanta záření. (viz. Obr. 4)



Obr. 4: Fotoelektrický jev (Zdroj 4)

5.2.3 Comptonův efekt

Nejvíce se uplatňuje u záření γ o středních a vyšších energiích. Zejména v látkách s nízkým protonovým číslem. Tento jev probíhá na volných, nebo slabě vázaných elektronech. Foton předá pouze část své energie volnému či slabě vázanému elektronu a dále pokračuje ve svém pohybu v odlišném směru než původně, a s nižší energií. Urychlený elektron, kterému předal část své energie foton, dále interaguje s prostředím za vzniku ionizace a excitace. (viz. Obr. 5)

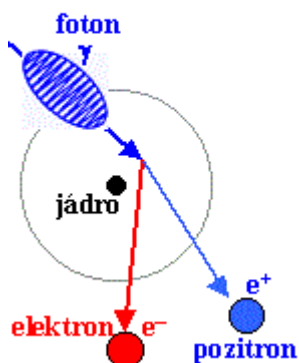


Obr. 5: Comptonův rozptyl (Zdroj 5)

5.2.4 Tvorba elektron - pozitronových párů

Tento jev vzniká, pokud má foton dostatečnou energii, aby při svém průletu kolem jádra se dokázal přeměnit na dvojici částic, elektron a pozitron. Tyto dvě částice pak dále ionizují a excitují. Na konci své dráhy pozitron anihiluje s elektronem při vzniku dvou fotonů o energii 511 keV. (viz. Obr. 6) [1,3]

Tvorba elektron- -pozitronových párů



Obr. 6: Tvorba elektron - pozitronových párů (Zdroj 6)

6 FYZIKÁLNÍ VLASTNOSTI IONIZUJÍCÍHO ZÁŘENÍ

6.1 Aktivita (A)

Popisuje vlastnosti radionuklidových zdrojů. Vyjadřuje počet radionuklidových přeměn v určitém množství radionuklidů za jednotku času. Původní jednotka se udávala v curie (*Ci*). Curie byla měrná jednotka pro radon. V dnešní době se však používá název becquerel (*Bq*).

6.2 Dávka záření (D)

Dávka záření v látce je podíl množství energie předané ionizujícím zářením elementu látky a hmotnosti tohoto elementu. $1 \text{ J/Kg} = 1 \text{ Gy (Gray)}$

Dávka je výchozí fyzikální veličinou pro hodnocení biologických účinků ionizujícího záření.

6.3 Dávkový příkon

Distribuce dávky za jednotku času. Čím delší expozice, tím větší radiační zatížení pro pacienta. Dávka je přímo úměrná času.

6.4 Efektivní dávka

Efektivní dávka vyjadřuje míru závažnosti ozáření jisté tkáně či orgánu. Dávka záření se váže biologickou účinností aplikovaného záření a citlivostí ozářených tkání k biologickému poškození. Efektivní dávka je ekvivalentní dávka v dané tkáni krát tkáňový váhový faktor. Tkáňový váhový faktor vyjadřuje relativní příspěvek daného orgánu či tkáně k celkové zdravotní újmě způsobené rovnoměrným ozářením těla. Měří se v jednotkách $\text{J/Kg} = \text{Sv}$ (*Sievert*)

6.5 Lineární přenos energie (LET)

Kvantitativně popisuje kvalitu záření. Je definováno jako průměrná energie předána do absolutního média na jednotce dráhy. Jednotkou je $\text{keV}/\mu\text{m}$.

6.6 Radioaktivita

Radioaktivita je schopnost jádra vysílat elementární částice nebo elektromagnetické vlnění. Tuto schopnost jader objevil Henri Becquerel v roce 1896. Protože se tehdy nevědělo co to je za částice, byly nazvány alfa, beta, gama a to podle odklonu ke kladnému nebo zápornému náboji. Později se ukázalo, že částice alfa jsou částice hélia, částice beta jsou elektrony a částice gama jsou fotony.

Jedná se tedy o rychlost přeměny radionuklidu na výsledný nuklid. Určuje počet přeměn za časovou jednotku a je přímo úměrná počtu ještě nepřeměněných jader. [6]

7 ZÁKLADNÍ MODALITY RADIOTERAPIE

Radioterapie je léčebnou metodou využívající ionizační záření k léčbě zhoubných či nezahubných nádorů. Tato metoda je součástí základního klinického oboru radiační onkologie. Radioterapie tvoří část léčby u onkologických onemocnění. Nejčastěji se tato léčba používá jako lokální, lokálně - regionální, nebo v některých případech jako léčba systémová.

7.1 Základní rozdělení radioterapie

Podle záměru léčby se dělí na kurativní (radikální) a paliativní radioterapii. Dle umístění zdroje záření se dělí na zevní radioterapii, tzv. externí (ERT) a brachyterapii (BRT).

V případě zevní radioterapie je záření emitováno převážně z rentgenového zařízení, které je umístěno v lineárním urychlovači. Tento zdroj záření je většinou v 80 - 100 cm vzdálenosti od povrchu pacienta, od osy rotace ozařovacího přístroje. Svazek záření proniká přes kůži a vstupuje přímo do ozařovaného ložiska.

Při brachyterapii je zdroj záření zaveden metodou afterloading přímo do lůžka tumoru tak, aby jeho největší aktivita ozářila co největší objem nádoru a přitom co nejvíce šetřila okolní zdravou tkáň a orgány. Tato metoda je vždy kombinována se zevní radioterapií a tím zvyšuje účinek léčby a zmenšuje pravděpodobnost opětovné recidivy v místě nádoru. Základní metodou léčby bývá chirurgie, která je poté doplněna o radioterapii, která je před, během, nebo po operaci. V průběhu léčby je důležitá konzultace operátora a onkologa.

7.1.1 Kurativní (radikální) radioterapie

Tento druh radioterapie se zaměřuje především na inaktivaci a následné ničení všech klonogenních nádorových buněk. Radikální radioterapie je hlavní metodou při léčbě v případě, kdy nelze provést chirurgickou léčbu. Tato metoda je především volena u nádoru, ke kterým je z hlediska chirurgie špatný přístup a je velké riziko poruchy funkce některého orgánu. Při kurativní radioterapii je snaha o dosažení dostatečné dávky ke zničení nádorů. U solidních nádorů se jedná o maximální možnou dávku záření, která se pohybuje v rozmezí **60 - 80 Gy**. Radioterapie je zejména prováděna standardní frakcionací. V průběhu léčby radikální radioterapií je možné také kombinovat ERT a BRT převážně u gynekologických malignit (karcinom děložního hrdla, inoperabilní endometriální karcinomy, karcinom prostaty.) Při kombinaci těchto dvou metod ozařování je především dosaženo větší distribuce dávky na objem nádoru.

7.1.2 Adjuvantní radioterapie

Cílem této metody je většinou dozáření zbytkových mikroskopických struktur. Tyto mikroskopické struktury by později mohly vyvolat lokální či regionální recidivu nádoru, což ve výsledku vede k výrazné změně přežití jedince s nádorovým onemocněním. Tato metoda je především volena po chirurgickém zákroku. Techniky ozáření zahrnují oblast primárního nádoru, jizvy a svodné lymfatické oblasti.

Aplikované dávky jsou většinou voleny standardní frakcionací **5 x 2,0 Gy/ týden**.

7.1.3 Neoadjuvantní radioterapie

Cílem této léčby je zejména zmenšit objem nádoru před chirurgickým zákrokem. Tímto ozářením je možno dosáhnout operability u původně rozsáhlého inoperabilního nádoru či zmenšení rozsahu operačního výkonu. Předoperační ozáření je většinou doprovázeno chemoradioterapií, která zároveň sníží riziko diseminace do okolních struktur organismu.

Neoadjuvantní léčba je vždy zahájena u konkrétních nádorů, u kterých byla tato kombinace dlouho v rámci studie sledována, s očekávaným přínosem k léčbě a zkvalitnění života pacienta.

Tato metoda je především indikovaná u lokálně pokročilého karcinomu rekta s hraniční operabilitou (stádium T3, přítomnost zvětšených regionálních uzlin), nebo v těsné blízkosti svěrače, kdy radioterapie zmenší objem nádoru a zvyšuje pravděpodobnost chirurgického výkonu se zachováním funkce svěrače.

Při léčbě karcinomu rekta je aplikována dávka v rozmezí **45 - 50 Gy** standardní frakcionací, poté následuje 4-6 týdnů pauza před radikální chirurgií. Po chirurgickém zákroku převážně odezní akutní post - radiační změny a projeví se případně velikost regrese nádoru. V některých případech je možno zvolit i zkrácený akcelerovaný režim radioterapie ve frakcionačním režimu **5 x 5,0 Gy**.

7.1.4 Paliativní radioterapie

Hlavním cílem této léčby je zmírnění symptomů a bolestivých metastáz. Především se jedná o zmírnění bolesti pacienta a zlepšení lokální kontroly ložiska tumoru. V řadě případů se tedy jedná o analgetickou radioterapii.

Do paliativní radioterapie spadají převážně nádory s lokálně pokročilým stádiem s případným výskytem metastáz. Nejčastěji se jedná o ozáření metastáz v kostech, mozku a v oblasti uzlin, dále při zhoubné obstrukci dýchacích cest, žlučových cest a polykacích cest.

Paliativní ozáření je zejména indikováno v hypofrakcionačním režimu. Zejména **2 - 3 x týdně** dávkou **3 - 4 Gy**, nebo akcelerovaně: **5 x 4,0 Gy/týden, 10 x 3,0 Gy/2 týdny**.

Často se také provádí jednorázové ozáření vysokou dávkou **1 x 6-8 Gy**.

Jednorázové ozáření se provádí převážně u pacientů s předpokladem krátké doby života. V tomto případě se jedná o zmírnění bolesti s analgetickým účinkem. Celková dávka je nižší než u radikální radioterapie.

Hlavní prioritou tohoto druhu radioterapie je úleva od obtíží způsobených pokročilostí nemoci. Je indikována v případech, kdy ostatní standardní metody nejsou účinné. Cílem této léčby je co nejméně zatěžovat pacienta, ale zároveň co nejefektivněji pomoci pacientovi od obtíží, za minimálního rizika pozdějších komplikací po ozáření. Ozáření je směřováno na nezbytnou velikost objemu nádoru. Při zvažování léčby je potřeba zohlednit některá radiační rizika. Především se jedná o přesný propočet dávky za účelem co nejmenšího narušení funkce orgánu a zbytečného ozáření okolních zdravých struktur organismu. Nejčastěji je tato metoda volena u degenerativních kloubních onemocnění (artrózy, calcar calcanei, epikondylitidy) s efektem snížení bolesti a zvýšení původní funkce kloubu. [1,3]

8 KOMBINACE CHEMOTERAPIE S RADIOTERAPIÍ

Ke zlepšení efektu léčby, je někdy potřeba kombinace více druhů radioterapie.

8.1 Chemoradioterapie

Při chemoradioterapii může být chemoterapie podávána před, ale i po ozáření, případně v průběhu radioterapie. Cílem této doplňující léčby je připravit organismus na lepší účinnost ionizujícího záření na nádorové bujení což v důsledku zlepšuje léčebné výsledky u některých typů nádoru.

8.1.1 Konkomitantní chemoradioterapie

Jedná se o chemoterapii a ozáření podávané současně. Základní metodou je radioterapie, která využívá potencionálně efekt cytostatik (cisplatina, 5 - fluorouracil, capecitabin, taxany, temozolomid). Existuje více možností podání cytostatik. Je možné podávat cytostatika po celou dobu radioterapie, ale také 1 x týdně či 1 x za 3 týdny. Toto spojení dvou léčebných modalit, ovlivňuje případnou diseminaci nádoru. Kombinace léčby však přináší také zvýšené riziko nežádoucích účinků na organismus. Cytostatika působí na organismus toxicky. Terapie proto musí probíhat na specializovaných pracovištích se zkušenostmi s touto léčbou.

Tato léčba je výhradně volena u spinocelulárních karcinomů anu a análního kanálu, malignit hlavy, krku, v léčbě karcinomu děložního čípku (cisplatina), karcinomu konečníku (5 - fluorouracil, kapecitabin), nemalobuněčného a malobuněčného karcinomu plic (cisplatina, etopozid), glioblastomu mozku (temozolomid). [3,6]

9 KOMBINACE RADIOTERAPIE S BIOLOGICKOU LÉČBOU

Biologická léčba využívá své dispozice k modulaci nádorové buňky. Mechanismus biologické léčby tkví v selektivní vazbě daného preparátu na aktivní komponent v nádorové buňce. Dochází k narušení biologicko-patologické funkce nádorové buňky. Jelikož nádorová buňka má schopnost progresu buněčného cyklu, urychlení proliferace, nádorového růstu, angiogenéze a diferenciaci. Tento aspekt bez biologické léčby vede ke snížení citlivosti na radioterapii a změně citlivosti k toxické léčbě.

Při biologické léčbě dochází k blokaci epidermálního růstového faktoru, který výrazně přispívá k nádorovému bujení. Dochází k přerušení jednotlivých signálních drah buňky. Zvyšuje se podíl buněk přecházejících do apoptózy. Tato metoda se používá především u lokálně pokročilých dlaždicobuněčných nádorů hlavy a krku, kde kombinovaná léčba má vliv na lepší lokální kontrolu místa nádoru a jeho případnou okolní diseminaci. Biologická léčba v porovnání s cytostatickou léčbou má hlubší účinek na jednotlivé buněčné fáze organismu.

Tato kombinace léčby se jen nedávno zavedla do praxe. [6]

10 KOMBINACE RADIOTERAPIE S CHIRURGICKOU LÉČBOU

10.1 Intraoperační radioterapie (IORT)

Během operace se cíleně jednorázově aplikuje vysoká dávka záření do místa tumoru. V době ozařování operatér buď překryje, nebo oddálí zdravé struktury tkáně. Nejčastějším kvantem záření je svazek elektronů z upravených konvenčních lineárních urychlovačů. Druhou nejčastější technikou je brachyterapie, která disponuje svým vysokým dávkovým příkonem s rychlým spádem dávky do okolí. Jde tedy o tzv. high dose rate IORT. K provedení takto složitého zákroku, je potřeba technické vybavenosti pracoviště a zásadní roli hraje „souhra“ celého personálu, který se podílí na zákroku.

Ozáření se může provádět přímo na operačním sále pomocí přenosného lineárního urychlovače, nebo se pacient za sterilních podmínek převezde na ozařovnu. Na ozařovnách se pacientovi podá větší dávka záření, v rozmezí 10 - 20 Gy a je doprovázena předoperační či pooperační radioterapií. V některých případech je tato léčba doprovázena o léčbu cytostatiky. Vysoká dávka záření způsobí také větší radiobiologický efekt na organismus. Důležitou prevencí radiačního poškození je výpočet dávky na okolní zdravé orgány a zdravou tkáň. Tento typ léčby nádoru se především uplatňuje při výskytu lokálně pokročilých či recidivujících nádorů konečníku, pankreatu, žaludku, retroperitoneálních sarkomů.

Intersticiální brachyterapie vyžaduje invazivní výkon, při kterém jsou přímo do lůžka tumoru, pod vizuální kontrolou operatéra, vloženy plastické aplikátory. Tyto aplikátory po ukončení operace budou sloužit jako zavaděč otevřeného zářiče. Pooperační intersticiální brachyterapie má na rozdíl od elektronového svazku možnost frakcionovaného ozáření. [1,3]

11 HYPERTERMIE

Léčba spočívá v principu ohřátí tkáně teplotou v rozmezí od 41 - 43 °C. Při tak vysoké teplotě dochází k prohloubení hypoxie nádorových buněk, dále k vzestupu acidózy, nutričnímu deficitu a poškození proteinů, apoptóze. Nádorové buňky jsou více odolné vůči těmto teplotám vlivem chaotického principu množení buňky. Hypertermie má vliv převážně na hypoxickou oblast tumoru. Teplem poškozené enzymy nádoru pak ztrácí schopnost reparace a dochází k apoptóze. Tato metoda se používá bezprostředně po ozařované frakci v rozmezí 30 - 60 minut za teploty 41 – 43 °C. Aplikace je založena na principu termosond, které jsou zaváděny cíleně do určitého místa. Doprovodná technika při radioterapii má vliv na lokální kontrolu podkožních metastáz různých nádorů (prs, plíce, sarkomy, maligní melanomy), je také aplikována při primárních urologických nebo gynekologických nádorech.

[3]

12 TNM KLASIFIKACE

Nádor vzniká nekontrolovatelnou proliferací buněk, které mění biologicko - chemickou strukturu zdravých buněk. Dle biologické povahy rozlišujeme nádory zhoubné (maligní) a nezhoubné (benigní). Nezhoubné nádory jsou spíše ohraničené a nemají tendenci šíření do okolních struktur. Zhoubné nádory mají tendenci naopak prosakovat invazivně do okolních struktur tkáně. Maligní nádory mají schopnost sekundárního bujení v jiných částech organismu - metastazují. K přeměně fyziologické buňky na nádorovou je potřeba několika různých genetických změn. Změna buňky je založena především na mutaci protoonkogenů a supresorových genů, tyto geny se podílí na řízení buněčného cyklu, dělení buňky a apoptóze.

12.1 Klinická klasifikace nádoru, staging

Při rozhodování léčby u nádorového onemocnění hraje důležitou roli posouzení rozsahu nádorového bujení - staging. Léčba se liší podle stupně pokročilosti onemocnění. Pro bližší specifikaci léčby byla vytvořena TNM klasifikace. Vedle této klasifikace existují také další typy klasifikací. Klasifikace dle Clarka či Breslowa se používá u maligního melanomu a hematologických malignit. Dukesova klasifikace se nejčastěji provádí u nádoru konečníku. Changova klasifikace se provádí při klasifikaci meduloblastomu. Pro nádory mozku není TNM klasifikace přínosem, jelikož není prokázán její prognostický význam.

12.2 TNM klasifikace

Tato klasifikace popisuje: velikost primárního nádoru (T)

postižení uzlin (N)

výskyt metastáz (M)

TNM klasifikace, která byla zavedena do praxe v polovině minulého století, je publikována evropskou organizací IUCC (International Union Against Cancer), která se shoduje s klasifikací AJCC (American Joint Committee on Cancer). V pravidelných intervalech musí být odborníky prováděno přezkoumání této klasifikace. Klasifikace je tvořena pro všechny významné anatomické lokality a další morfologické typy (sarkomy, maligní melanom, neuroendokrinní nádory). Dle rozsahu onemocnění je ke každé složce v TNM klasifikaci přiřazeno číslo, které určuje stupeň či míru rozsahu nádoru.

12.3 Stádia

- 0. - klinické stádium, kdy karcinom se nachází na původním místě vzniku
- I. a II. - klinické stádium obvykle značí lokalizovaný nádor v orgánu svého původu
- III. - klinické stádium obvykle značí lokálně pokročilé nádory postihující regionální mízní uzliny
- IV. - klinické stádium popisuje nádor s rozsevem karcinogenních buněk

12.4 Formy TNM klasifikace

Klinická klasifikace (předléčebná, cTNM)

Míra rozsahu nádoru s případným postižením okolních struktur je definována před léčbou. Tato klasifikace je stanovena na výsledcích zobrazovacích metod, endoskopií, diagnostických zákroků.

Patologická klasifikace (pooperační klasifikace, pTNM)

Vychází z pooperačních výsledků chirurgie a z patologického vyšetření. Tato klasifikace přináší daleko lepší a přesnější informace o daném nádoru a jeho míře postižení (velikost, invazivita, grading). Patologické zhodnocení nádoru vyžaduje resekci primárního tumoru nebo odběr biopsie z nádorové tkáně.

12.5 Klasifikace

T – primární nádor

- **TX** primární nádor nelze hodnotit
- **T0** žádná informace o přítomnosti primárního nádoru
- **Tis** carcinoma in situ
- **T1 - 4** postupně se zvětšující objem nádoru

N – regionální uzliny

- **NX** regionální uzliny nelze posoudit
- **N0** regionální uzliny nepostiženy
- **N1-3** postupně se zvětšující rozsah uzlinového postižení

M – vzdálené metastázy

- **MX** vzdálené metastázy nelze hodnotit

- **M0** žádné vzdálené metastázy
- **M1** vzdálené metastázy přítomné

12.6 Histopatologický grading

Grading vyjadřuje stupeň diferenciacie nádorů a má vliv na další léčbu pacienta.

- **GX** diferenciaci nelze stanovit
- **G1** dobře diferencovaný
- **G2** středně diferencovaný
- **G3** špatně diferencovaný
- **G4** nediferencovaný

12.7 Přídavné symboly TNM klasifikace

L – invaze do lymfatických cév

- **LX** invazi do lymfatických cév nelze posoudit
- **L0** invaze do lymfatických cév není patrná
- **L1** invaze do lymfatických cév je zřetelná

V – invaze do žil

- **VX** invaze do žil není hodnotitelná
- **V0** invaze do žil není patrná
- **V1** mikroskopická invaze do žil
- **V2** makroskopická invaze do žil

Pn – perineurální invaze

- **PnX** perineurální invazi nelze hodnotit
- **Pn0** bez perineurální invaze
- **Pn1** perineurální invaze

12.8R – klasifikace – klasifikace reziduálního nádoru

Tato klasifikace uvádí přítomnost či nepřítomnost reziduálně vzniklého nádoru po skončení léčby. Jelikož od tohoto faktu je volena následující léčba, je tato klasifikace důležitou složkou TNM klasifikace.

- **RX** nelze posoudit reziduální nádor
- **R0** žádný reziduální nádor
- **R1** mikroskopický reziduální nádor
- **R2** makroskopický reziduální nádor

TNM klasifikace tedy významně napomáhá k určení specifík daného nádoru, díky čehož je možno zvolit co neoptimálnější volbu léčby. Vhodná léčba může pacientovi výrazně zlepšit kvalitu života. [3]

13 TECHNIKY A ZPŮSOBY OZAŘOVÁNÍ

Ozařovací technika závisí na specifikaci nádoru a jeho uložení. Předpokladem těchto metod je ozařování nádoru z několika polí s různě uspořádanou kolimací. Ozařování umožňuje docílit větší homogenity dávky v místě zájmu. Při ozařování je nutné správné uložení pacienta na ozařovací stůl s následnou správnou fixací. Technika ozáření z více polí také ovlivňuje dávku, která zasáhne okolní zdravé struktury.

13.1 Technika ozáření z 1 pole

Centrální paprsek je umístěn kolmo na ozařovací objem či v šikmém směru pod určitým úhlem. Podle vstupu svazku rozlišujeme tři základní typy. Předozadní pole (AP), zadopřední pole (PA) a boční pole (LL). Tato technika je oproti ostatním nejjednodušší. Rozložení dávky je dáno energií svazku a druhem emitovaného záření. Metoda ozáření z jednoho pole je indikována u povrchově uložených nádorových ložisek. Tato metoda je používána u kurativního či paliativního ozáření. Dále také formou boostu (dosycení dávky v tumoru nebo lůžka tumoru, např. nádory prsu). Technika ozáření jednoho pole je také volena v některých případech po onkologické operaci.

13.2 Technika ozáření z 2 polí

Protilehlá, kontralaterální pole – centrální paprsky leží na jedné ose. Jde o jednoduchou techniku. Tato metoda se využívá při nádorech mozku, plic, ORL oblastí. Může být použito u paliativního ozáření.

Tangenciální (tečná) pole – centrální paprsek vstupuje v šikmém směru do cílového objemu. Tato metoda se používá u ozařování objemu tvaru části válce či koule. Tato technika je indikována u nádoru prsu, nebo k indikaci ozáření po mastektomii (odnětí prsu).

Konvergentní pole – centrální paprsky svírají úhel. Používáno u nádoru ORL či ozáření obratlového těla.

13.3 Technika ozáření z 3 polí

Y-technika – ke dvěma konvergentním polím je přidáno třetí pole. Centrální paprsek leží v ose úhlu dvou prvních polí. Centrální paprsek svírá úhel 120°. Tato metoda je používána zejména u nádorů v oblasti pánve a dutiny břišní.

T-technika – centrální paprsky svírají úhel 90°.

13.4 Technika ozáření ze 4 polí

Křížový oheň – dělí se podle úhlu, který svírají centrální paprsky polí s frontální a sagitální rovinou. Používáno zejména u nádorů pánve a dutiny břišní.

Box technika – centrální paprsky jsou si navzájem kolmé.

13.5 Technika 5 a více polí

Tato technika je především uplatňována u konformních technik ozařování (IMRT, stereotaktické ozařování). Voleno například u nádoru prostaty. [1,3]

14 KONFORMNÍ RADIOTERAPIE

Konformní radioterapie či trojrozměrná konformní radioterapie (3D - CRT) je ozařovací technika, která zohledňuje nepravidelný tvar ozařovaného objemu (PTV). Při konvenční 2D radioterapii je cílový objem vnímán v jedné rovině, značí jednoduchou konfiguraci ozařovacích polí. Konformní radioterapie využívá metod CT, MR plánování. K ozařování se používají více-lamelové kolimátory (MLC). Při této radioterapii lze díky větší přesnosti ozáření svazkem záření, zvolit menší bezpečnostní lem (PTV). Přesnější ozáření dovoluje navýšit dávku v místě cílového objemu.

Plánování 3D technikou lze u některých diagnóz rozšířit o čtvrtý rozměr (čas). Tento čtvrtý rozměr hraje důležitou roli při ozařování nádoru, které se vyskytují v blízkosti fyziologických pohybů. Například pohyby v rámci dýchání, srdeční činnost, pohyby střev aj.

14.1 4D-konformní radioterapie (4DRT)

Tato metoda synchronizuje záření s aktuálními posuny cílového objemu v rámci fyziologických dějů. Technika 4D je volena například u nádorů plic, kdy je při 3D volen větší bezpečnostní lem a tak dochází k většímu zatížení okolních struktur. Jednou z modalit zohledňující dechové pohyby je systém **respiratory rating** (radioterapie řízená dýchacím cyklem), kdy je nádor ozářen v určité dechové fázi. Další metodou je tzv. **respiratory tracking**, při kterém svazek záření přímo opisuje dráhu pohybu nádoru. Techniku 4D umožňují kontrolní zařízení v podobě zobrazovacích metod IGRT.

Vývoj těchto zobrazovacích metod směřuje k tzv. **adaptivní radioterapii**, metoda se zaměřuje na případné změny v důsledku fyziologických pohybů v organismu. Tato metoda jednotlivě může korigovat změny před ozářením a to v rámci polohy nádoru, velikosti a tvaru cílového objemu a výrazně ovlivnit distribuovanou dávku do místa PTV.

Adaptivní radioterapii obecně charakterizuje změna ozařovacího plánu dle potřeby v průběhu léčby.

14.2 Radioterapie s modulovanou intenzitou – IMRT

Jde o vylepšenou techniku 3D - konformní radioterapie. V klinickém využití radioterapie se začala používat v 90. letech minulého století. V této technice dochází k přizpůsobení svazku záření, tvaru cílového objemu a intenzitě (fluence) záření. Je několik možností jak modulovat svazek záření. Nejvíce je však v praxi rozšířena modulace pomocí tzv. MLC kolimátorů, jsou mnoho lamelové a pracují podle SW systému.

14.2.1 2 typy SW systému při modulaci svazku záření

Sliding window – modulace založena na dynamicky se měnící poloze jednotlivých lamel, čímž se mění neustále tvar ozařovaného pole. Ozáření pole probíhá bez přerušení.

Multiple-static-segments – jde o metodu mnoha statických segmentovaných polí, kdy dochází při změně polohy lamel k zastavení svazku do doby, dokud nebudou lamely v další ozařovací poloze. Poté opět je spuštěno ozařování, dokud se opět nezmění poloha jednotlivých lamel.

Při IMRT technice dochází k ozařování složitých tvarů cílových objemů. Díky této technice dochází k lepšímu rozprostření dávky do cílového ozařovacího objemu. Oblast vysoké dávky kopíruje tvar cílového objemu. Snížení dávky na okolní zdravé struktury naopak prosperuje k indikaci vyšší dávky na cílový objem. Z důvodu neustále změny tvaru svazku záření lze dosáhnout nehomogenního rozložení dávky na cílový objem. IMRT technika je používána především u nádoru prostaty, báze lební, mozku a gynekologických malignit.

Simultánní integrovaný boost – funguje na principu vyšší dávky záření na menší objem, který zahrnuje určitý prostor v cílovém objemu. U SIB jsou dva různé ozařovací objemy zatíženy různou dávkou a ozařovány současně. U této techniky je dosaženo více konformní objemové distribuce dávky. Charakteristická je i příprava ozařovacího plánu. Je prováděno tzv. **inverzní plánování**. Lékař definuje požadované pokrytí dávkou pro plánovaný cílový objem a kritické orgány pomocí tzv. **constrains** (limit) a stanoví jejich prioritu. Vysokou prioritu má ve většině případů oblast nádoru, ale i některé z kritických struktur např. (mícha). Plánovací systém pak stanovuje pro každý svazek rozložení intenzity tak, aby prostorová distribuce dávky vyhovovala, nebo se co nejvíce blížila k požadované distribuci.

Ozařování technikou IMRT je oproti 3D - CRT náročnější na časovou přípravu. Může docházet k celkově vysoké dávce záření z důvodu větší časové distribuce. Čím je větší ozařovací doba, tím je vyšší výskyt sekundárního záření. Tento princip také závisí na velikosti cílového objemu, který je ozářen. Čím větší objem, tím vyšší výskyt sekundárního záření. Zvýšená expozice dávky dává predispozice pro vznik sekundárních nádorů, což je nutné zohlednit v rámci deterministických a stochastických účinků při léčbě zářením.

14.2.2 Stereotaktické ozařování

Stereotaktické ozáření vychází z principu **stereotaxe**, (z řeckého **stereo** - prostorový,

taxic - systém), kdy přesná prostorová lokalizace cílového objemu (struktury) je určena pomocí přesného **trojrozměrného koordinačního** (souřadnicového) **systému** a zobrazovací metody (CT/MR) bez další přímé vizuální kontroly. Princip byl převzatý z navigačního systému používaného při neurochirurgických výkonech a umožňuje precizně určit místo na lebce, přes které se vede příslušná terapie, v tomto případě záření.

Tato metoda je charakteristická strmým spádem dávky za hranicí cílového objemu, vysokou konformitou ozáření a vysokou přesností.

K rozvoji této techniky ozáření dochází v 80. letech minulého století. Zprvu se tato metoda zaměřuje na intrakraniální léze - **intrakraniální radiochirurgie/radioterapie**. Postupem času bylo možno zajistit a verifikovat měnící se polohu cílového objemu při pohybu orgánů.

14.3 Intrakraniální stereotaktické ozařování (radiochirurgie/radioterapie)

14.3.1 Stereotaktická radiochirurgie (SRS)

Ozáření jednorázovou aplikací vysoké dávky, kdy cílem je zajištění letální dávky na místo cílového objemu. Principiálně tak dochází k napodobení chirurgického výkonu. Radiochirurgie je však limitována velikostí objemu ložiska do 3 - 3,5 cm. Dávky se pohybují v rozmezí **1 x 12 - 25 Gy** případně vyšší dávkou záření.

14.3.2 Stereotaktická radioterapie (SRT)

K této technice jsou nejčastěji používány svazky fotonů, nebo protonů. V České republice jsou nyní používány svazky fotonů a γ záření. Gama záření vzniká při rozpadu kobaltových zdrojů v případě Leksellova gama nože. Využívání X záření speciálních lineárních urychlovačů se stereotaktickým systémem, je podstatou tzv. X - nožů. Fyzikálním principem stereotaktické metody léčby u fotonových svazků je použití velkého množství kolimovaných svazků záření, kdy **v průsečíku svazku dochází k expozici vysoké dávky**.

Fixace pacienta – potencionální znehybnění ozařovaného prostoru je rozděleno na invazivní fixaci a neinvazivní fixaci. U radiochirurgických výkonů a lineárních urychlovačů je volena invazivní fixace pomocí stereotaktického rámu.

Rám je přichycen do kalvy čtyřmi šrouby. Neinvazivní fixace je pomocí Orfitovy masky.

Tato maska je vyrobena ze speciální slitiny, která se vytvaruje přesně podle tvaru hlavy.

Orfitova maska je přiložena pacientovi na tvář a připnuta pomocí „zacvakovacích špuntů“ k ozařovacímu stolu.

Indikace – většinou je tato metoda volena při výskytu metastáz CNS (meningeomy, neurinomy, adenomy hypofýzy, rezidua či lokální recidivy gliových nádorů). Ozáření intrakraniálních ložisek je šetrnější ve srovnání s neurochirurgickým zákrokem.

14.4 Extrakraniální stereotaktická radioterapie (SBRT)

V praxi jde o ozařování nádorových ložisek vysokou dávkou v malém počtu frakcí. Tuto metodu lze využít při relativně přesném ozáření ložisek v plicích, játrech, dutině břišní, pánvi či skeletu.

Začátek této metody se realizuje v 90. letech minulého století. Výsledky této léčby poukazují na výbornou lokální kontrolu místa ozáření a celkové přežití pacienta. Zejména v lokální kontrole nemalobuněčného karcinomu plic v I. a II. stádiu.

SBRT vlivem vysokých dávek vyvolá letální poškození buněk bez možnosti zpětné reparace a zamezí vzniku sekundárních nádorových buněk vlivem krátké celkové expozice dávky záření. Předpokládá se, že nedochází k reoxygenaci a redistribuci buněk v buněčném cyklu.

Kritéria indikace SBRT

- ložiska jsou inoperabilní z jakékoliv příčiny
- ložiska progradují a nereagují na systémovou protinádorovou léčbu
- vhodný počet, velikost a uložení ložisek
- pacient odmítá chirurgický zákrok nebo systémovou léčbu
- dobrý celkový stav pacienta
- vyloučená diseminace, popř. další orgánová diseminace u solitárních nádorů

Fixace pacienta - jednou z možností je použití stereotaktického rámu, fixátor je vystlán pacientovi na míru připravenou vakuovanou dlahou. K omezení dýchacích posunů bránice je indikována komprese žaludeční krajiny. K přesnému ozáření ložiska je potřeba co nejdokonalejší fixace pacienta. Fixace je také důležitá při polohování před každou frakcí. Co nejmenší odchylky od polohování před každou frakcí vede k přesnějšimu ozáření ložiska.

Ozáření pacienta - při SBRT je možné použít jakoukoliv techniku aplikace dávky - statickou, dynamickou i obloukovou. V dnešní době se osvědčila metoda ozařování kyvem, kdy při posunu gantry lineárního urychlovače se dynamicky mění poloha MLC lamel a tím také dochází k rozdílnému prozáření objemu ložiska. Cílem je aplikovat dávku v co nejmenším čase, aby se předešlo nepřesnému prozáření vlivem anatomických posunů. Nepřesnost ozáření v jedné z frakcí může vést k negativnímu důsledku léčby zářením. Tento aspekt je závislý na vlivu vysoké dávky záření na frakci.

Nepřesnost ozáření může vést k vážným komplikacím. Kontrolu, zda je pacient správně nastaven, lze ověřit pomocí portálového zobrazení, nebo CT přístroje s konickým svazkem (Cone beam CT), který je součástí lineárního urychlovače. Resimulace je případně koordinována posunem stolu. [1,3]

15 RADIOTERAPIE ŘÍZENÁ OBRAZEM (IGRT)

Radioterapie řízená obrazem je systém, kterým lze v průběhu ozařování využít zobrazovacích metod k přesnějšímu ozáření nádorové tkáně. Mezi jednotlivými frakcemi vznikají odchylky od primárního nastavení svazku záření. Tyto odchylky jsou způsobeny nesymetrickým nastavením v porovnání s počáteční frakcí. Nelze totiž pokaždé nastavit pacienta do přesné polohy jako při poslední frakci. Odchylky také mohou způsobovat fyziologické pohyby orgánů pacienta. Je však mnoho faktorů, které mohou vést k poddávkování, a naopak většímu zatížení cílového objemu. Pacient má na svém těle zakresleny dvě přímky, které jsou na sebe kolmé. Tyto dvě přímky jsou nastaveny podle laserů, které jsou umístěny na stěnách ozařoven. Průsečík zakreslený na těle pacienta musí být synchronní s průsečíkem paprsků laseru. Zobrazovací systémy umožňují v aktuálním čase zjistit odchylku od přesného nastavení pacienta. IGRT proces se zaměřuje na „srovnání vnitřních struktur“.

15.1 Metody IGRT

15.1.1 Portálové snímkování (Elektronický portálový zobrazovací systém-EPID)

Metoda snímkování využívá panelového detektoru, který je umístěn naproti terapeutickému zdroji MV fotonového svazku v hlavici ozařovače. Po nastavení pacienta se vysune detektor a provede se 2D snímek. Vzniká dvojrozměrný portálový snímek. Výsledný obraz je rekonstruován na základě detekce elektronového dopadajícího záření. Ke kontrole prostorového umístění nádoru je potřeba zhotovit dva na sebe kolmé snímky. Poté se zhotovené snímky porovnávají se snímky, které byly vytvořeny při plánování na simulátoru z jednotlivých řezů. Získaná předozadní projekce (AP z úhlu 0°), umožňuje korigovat laterální a longitudinální odchylku. Laterální projekce (LAT z úhlu 90°), je možné provádět korekci vertikální odchylky. Korekce vzniklého obrazu se provádí na kostěné struktuře, jelikož mají vysokou denzitu a jsou dobře viditelné. Korekce pozice se provádí automaticky na ozařovacím stole v jednotlivých osách. Může se provádět při nádorech prostaty, kdy jsou pacientovi aplikovány zlaté zrna a podle místa uložení je dále nastavována pozice pacienta před ozářením.

Lepšího zobrazení lze dosáhnout, pokud lineární urychlovač disponuje rentgenkou a plošným detektorem. Jedno výsuvné rameno nese diagnostickou rentgenku a druhý přídatný modul nese plošný detektor pro zachycení fotonového svazku. Tyto systémy jsou označeny

buď XVI (X-ray Volume Imaging), nebo OBI (On-beam Imager). Tento způsob je stejný jako způsob kontroly megavoltovým zobrazovacím systémem, ale kontrast rozlišení je vyšší než u EPIDu, v důsledku vzniká méně Comptonova rozptylu.

15.1.2 Cone beam CT (kilovoltážní CT s kuželovitým svazkem, kV CBCT)

RTG zdroj, při kterém rentgenový paprsek vytvoří při oběhu 360° několik stovek snímků zájmové oblasti, která se poté hodnotí pomocí snímku vytvořeného na CT před první frakcí. Přínos je v zobrazení měkkých tkání. Porovnání se provádí automaticky pomocí vhodného algoritmu, nebo ručně. Tyto metody přispívají k rozvoji adaptivní radioterapie.

15.1.3 Megavoltážní CT (MV CT)

Tuto technologii využívá tomoterapie, která kombinuje pohybovou IMRT techniku s CT kontrolou. Základem je lineární urychlovač s energií 6 MV vsazen do CT gantry. Celý systém pracuje v terapeutickém a zobrazovacím režimu. MVCT obsahuje 738 xenonových detektorů umístěných naproti CT gantry. Kontrolní snímky jsou zhotovovány jako u běžného CT, detekcí vějířovitého svazku záření. Ozáření je prováděno, když ozařovaný objem se pohybuje plynule s rotací zdroje záření, který je opatřen vícelamelovým kolimátorem.^{III} [3,6]

^{III} *Nyní se pracuje na vývoji ozařovacího přístroje kombinující magnetickou rezonanci s lineárním urychlovačem. Cílem těchto kontrolních IGRT technik je snížit geometrickou nejistotu léčby.*

16 FRAKCIONACE

Frakcionace udává počet jednotlivých ozáření pacienta s průběžným rozložením dávky na jednu frakci. Rozdělení dávky vychází z dřívějších empirických zkušeností a také z více matematických a radiobiologických modelů. Tato metoda ozařování slouží zejména ke sledování postradiačních změn a k tíženému **léčebnému efektu** při onkologickém onemocnění. Prvotně při prvních frakcích byla aplikována velká dávka záření, což vedlo k vyléčení tumorů. Tento fakt však měl své negativní důsledky, a to nekrózu okolních zdravých struktur. Rozložení dávky působí na zdravé tkáně, které užívají 4R. Vně buňky probíhá následná reparace, repopulace, redistribuce, reoxygenace. Je nutné vhodně zvolit počet frakcí, jelikož procesy 4R hrají důležitou roli při pozdějších komplikacích funkce zdravých buněk vlivem ionizačního záření. Prvotně je brán zřetel na vznik deterministických účinků, které nastávají při hraničním překročení dávky v (Gy) na určitou tkáň.

Druhým faktorem je vznik stochastických účinků, u kterých však nelze definovat prahovou dávku. Proto **standardní frakcionace** radioterapie užívá **25 - 35 frakcí** v průběhu **5 - 7 týdnů**, čímž je možné snížit výskyt nádorových buněk na nulu, avšak zanechat dostatečné množství zdravých buněk, které jsou schopny repopulovat jejich kmenové buňky a tedy ponechat dostatečnou fyziologickou funkci tkáně či orgánu. Frakcionací je snaha dosáhnout maximálního biologického účinku na nádorové buňky a minimálního biologického účinku na nenádorové buňky. Empiricky, i později výpočtem, byla zjištěna optimální dávka záření na frakci **2 Gy, 1x denně, 5x týdně**. Existují však různá frakcionační schémata, která musí být volena vzhledem k progresi nádoru a jeho vlastnosti. Frakcionace v radioterapii hraje významnou roli pro vyvážení celkové dávky.

16.1 Radiobiologické odůvodnění frakcionačních režimů

Různá citlivost zdravých tkání k dávce na frakci je dlouho známá a je způsobena různými charakteristikami ozařovaných buněk. Mezi tyto charakteristiky patří zejména vlastní radiosenzitivita buněk, rychlost růstu a růstová fáze buněk, jejich oxygenace a schopnost akcelerované repopulace buněk kmenových. Obdobné charakteristiky platí i pro buňky nádorové. Vlastní radiosenzitivitu buněk lze stanovit pokusy s přežíváním populace nádorových buněk po ozáření. Tvar křivky buněčného přežívání určuje závislost přežívání buněk na velikosti dávky na frakci a napovídá, jaký typ frakcionace je pro daný typ bujení vhodný. Pro přesnější orientaci je křivka popsána podílem koeficientů alfa/beta.

Obecně platí, tkáně s nízkým poměrem alfa/beta jsou citlivé na větší dávky na frakci (menší poškození jsou schopny opravit), pro tkáně s vysokým poměrem alfa/beta jsou i nízké dávky na frakci dostatečné, (neboť buňky nejsou schopny opravit ani relativně malé poškození). Při zvažování výběru frakcionačního režimu je nutno kromě koeficientu alfa/beta pro nádor brát ohled na radiosenzitivitu okolních zdravých tkání. Například pokud je nádor s nízkým poměrem alfa/beta v těsné blízkosti kritického orgánu s ještě nižším poměrem alfa/beta, pak není použití vysokých dávek na frakci vhodné.

Rychlost růstu buněk a fáze buněčného cyklu jsou dalšími kritickými faktory. Je třeba si uvědomit, se zvyšující se rychlostí buněčné kinetiky, (která se popisuje pomocí potenciálního zdvojnásobovacího času, T_{pot}), může dojít k situaci, při které je jednou frakcí zabito méně buněk, než následně vznikne v intervalu mezi frakcemi. V takové situaci je hyperfrakcionovaná léčba správnou volbou.

Dále pomalejší kinetika (nebo G_0 fáze) znamená, že buňka má delší dobu na reparaci vzniklého poškození, než dojde do kontrolních bodů (check points) buněčného cyklu, ve kterých se obvykle rozhoduje, zda je buňka schopna dalšího života nebo je nasměrována do apoptózy. Pomalejší růstová rychlost nebo vysoký podíl buněk v G_0 by tedy nabádaly k použití vysokých dávek na frakci.

16.2 Molekulárně - biologické odůvodnění

Ionizující záření způsobuje v buňkách ionizaci, která se při klinicky používaných dávkách projeví vznikem kyslíkových radikálů, které následně reagují s kritickými buněčnými strukturami, zejména s DNA. Každá buňka však disponuje určitými mechanismy ochrany před těmito účinky. Při vyšších dávkách ionizujícího záření nabývá na významu reakce kyslíkových radikálů s jinými strukturami než DNA a při ještě vyšších dávkách přímá ionizace buněčných struktur. Jedním z mechanismů, které tedy mohou ovlivňovat radiosenzitivitu, je obsah sloučenin vychytávajících volné kyslíkové radikály. Dalším ochranným mechanismem je oprava již vzniklého poškození DNA. Většina tohoto poškození (zejména dvojitých - DSB a jednoduchých - SSB zlomů šroubovice DNA) je opravena do 4 - 6 hodin po aplikaci záření.

Míra funkčnosti těchto systémů určuje tvar křivky buněčného přežívání - čím účinnější reparační systémy, tím má křivka větší raménko a je posunuta doprava.

Souvislost mezi růstovými fázemi buněčného cyklu, případně s rychlostí růstu, je méně jasná. Lze však předpokládat, že signální dráhy, které jsou aktivovány během buněčného cyklu, jsou propojeny s dráhami reparace DNA.

V oblasti vyšších dávek se křivky pro různé buňky stávají rovnoběžnými. Reparační enzymy již nestačí opravit veškeré poškození (jejich kapacita je nasycena) a kromě poškození DNA začínají mít význam další mechanismy účinku záření, jako jsou poškození buněčných membrán a indukce apoptózy. Tyto mechanismy podle literárních údajů hrají roli při dávkách nad 8 Gy na frakci.

Pro úplnost je třeba uvést, že existuje ještě jev označovaný jako hypersenzitivita na nízké dávky záření (dávky, které zřejmě ještě neindukují DNA reparační enzymy; snad do 0,1 Gy) a adaptivní odpověď buněk na radiaci (při dávkách indukujících DNA-reparační enzymy; 0,1-0,5 Gy). Klinický význam těchto jevů je zatím nejasný.

16.3 Normofrakcionace

Při jedné frakci je aplikována dávka **1,8 - 2 Gy, 5x týdně**. Používá se zejména **25 - 35 frakcí** v průběhu **5 - 7** týdnů. Většinou při této frakcionaci se užívá ozáření **do 66 - 70 Gy**. Při této frakcionaci lze dosáhnout očekávaného účinku, postupného zahubení nádorových buněk v určité buněčné fázi a zároveň zachovat normální buněčný cyklus zdravých buněk v okolí nádoru. Tato metoda se používá zejména při kurativní léčbě, kdy je voleno ozáření s kombinací další léčby. Výhodou frakcionace je vyváženost účinků na nádorovou a zdravou tkáň. Tato frakcionace se provádí například u nádorů prsů.

16.4 Alterovaná frakcionace

Při použití alterované frakcionace lze dosáhnout velmi vysokého terapeutického poměru mezi buněčnou odpovědí nádorových buněk a zdravých buněk. Jde o radikální nebo paliativní ozáření vysokou dávkou. V obou případech jde o rizika deterministických účinků vlivem ionizačního záření. V této oblasti bylo provedeno několik randomizovaných studií s pacienty různé etiologie nádorů v různé škále TNM klasifikace.

Podle těchto studií dále byly voleny frakcionace, které budou mít největší terapeutický účinek za předpokladu nejnižších vedlejších účinků na okolní zdravou tkáň a celkový vliv na kvalitu života pacienta. Celková změna frakcionace oproti normofrakcionaci v konvenční radioterapii přinesla potřebné klinické výsledky u léčby dlaždicobuněčných nádorů hlavy a nemalobuněčného karcinomu plic. Každá nádorová bujení však potřebují rozdílnou frakcionaci dávky.

16.5 Hypofrakcionace

V jednom týdnu je voleno **méně frakcí**, při každé frakci je však volena vyšší dávka než

2 Gy. Celková dávka ze všech frakcí je však nižší než při standardní frakcionaci. Tato metoda je především volena u paliativní volby ozáření. Vyšší jednotlivá dávka vede k dřívějšímu nástupu účinku záření a kratší doba ozařování tolik nezatěžuje pacienta. V paliativní frakcionaci je voleno třeba schéma: **8 Gy/fr., 1x týdně**, po dobu **1 - 2 týdnů**. Účelem této frakcionace je zpomalit zhoubné bujení, ulevit pacientovi od bolesti a zlepšit kvalitu života pacienta. Tato frakcionace je volena zejména u pacientů v pokročilém a nevléčitelném stádiu nemoci. Například se jedná o recidivující nádory s mnohočetnými metastázemi.

16.6 Hyperfrakcionace

Vyšší počet frakcí v jednom týdnu. Ozařování se většinou provádí ve **2 - 3 fr./denně**. Každá **dávka na frakci** se z pravidla pohybuje **1,15 Gy**. Nižší dávka méně zatěžuje tkáň, které pozdě reagují toxicky, a tak je snížena pozdní toxicita organismu. Hyperfrakcionace je biologicky účinnější na nádor, a na rychle reagující tkáň, které proliferují v nádorovou tkáň. Vyšší počet frakcí v jeden den vyvolá u nádorové tkáně větší a rychlejší míru poškození, která vede k apoptóze nádorového bujení. Stejně tak ale reagují některé zdravé tkáně a tak dochází k vysoké morbiditě. Důležité v tomto režimu je dodržovat dostatečnou přestávku mezi frakcemi, aby tkáň byli schopny znovu reparovat a nedošlo tak k apoptóze zdravé tkáně. Hyperfrakcionace se zejména aplikuje u nádoru s rychlou schopností růstu (nádory hlavy, krku). Dostatečný odstup mezi jednotlivými frakcionacemi je důležitý při reparaci zdravých buněk ze subletálního poškození. Akceptovatelné nejnižší rozmezí mezi dvěma frakcemi je 6 hodin. Díky této metodě je výrazně zkrácená doba radioterapie.

16.7 Randomizovaná studie, hyperfrakcionace verus konvenční frakcionace ORL nádoru: finální analýzy kooperativní skupiny EORTC.

16.7.1 Horiot JC., Le Fur R., N'Guyen T., Chenal C., Schraub S., Alfonsi S., Gardani G., Van Den Boqaert W., Danczak S., Bolla M. et al.

EORTC protokolu 22791, z roku 1992;

Tato studie porovnává normofrakcionaci (70 Gy rozdělených do 35 - 40 frakcí v průběhu 7 - 8 týdnů) a hyperfrakcionaci (80,5 Gy v 70 frakcích po dobu 7 týdnů, pomocí 2fr./den při jednotlivé dávce na frakci 1,15 Gy).

Klinická léčebná studie byla zahájena na TNM klasifikaci (T 2-3, M 0, N 0-1 menší než 3 cm). Od roku 1980 do roku 1987 bylo přihlášeno 356 pacientů. V konečné analýze (červen

1990), lokální kontrola byla významně vyšší u hyperfrakcionace. Při hyperfrakcionaci byla lokální kontrola ze všech pacientů 59% oproti 40% lokální kontroly u metody konvenční frakcionace.

Tento nezávislý prognostický faktor má za cíl zlepšení lokální kontroly a celkového přežití u hyperfrakcionace nádoru ORL. Mezi oběma způsoby frakcionace nebyl výraznější vliv na okolní zdravé tkáně nijak extrémně rozdílný.

16.8 Akcelerace

Metoda, kdy celková doba ozařování je výrazně kratší. Za cíl je kladen důraz na zabránění akcelerované klonogenní reparaci nádorových buněk. K této fázi dochází zejména v posledních dvou týdnech normofrakcionace. Nádorové buňky se stávají radiorezistentní a dochází k následné regresi nádorového bujení. Při kratší době aplikace stejné dávky záření dochází k většímu biologickému účinku na danou tkáň. Tkáňové buňky jsou vedeny k apoptóze. Celková doba ozařování má také vliv na akutní a pozdější změny, které vedou k morbiditě zdravých tkání. [1,3,4,5,8]

17 REŽIM CHART

Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (kontinuálně hyperfrakcionované zrychlení radioterapie)

„1,5 Gy = 1 frakce, při 3 frakcích/denně s odstupem 6 hodin mezi frakcemi, 7 dní v týdnu. Celková dávka 54 Gy/36 frakcí během 12 dnů“.

17.1 Akcelerovaná frakcionace s konkomitantním boostem

1,8 Gy = 1 frakce, při 1 frakci/denně s odstupem 6 hodin, **5 dnů v týdnu** na tumor, postižené uzliny a oblast subklinické choroby + **1,5 Gy/fr.(na celý den jako forma „boost“)**, 6 hodin po ozáření velkého pole v posledních 12 ozařovacích dnech. Celková dávka na nádor a pozitivní uzliny je 72 Gy ve 42 frakcích během 6. týdnů. V první denní frakci je ozářen větší objem (tumor a regionální lymfatická oblast) a v druhé denní frakci je ozářen menší objem (zpravidla přímo objem tumoru). Tím je aplikována dostatečně vysoká dávka záření za kratší dobu. Používá se např. u malobuněčného karcinomu plic 30 x 1,5 Gy, 2 x denně.

Nádory hlavy a krku (30 x 1,8 Gy na oblast velkého objemu, posledních 12 frakcí současně 12 x 1,5 Gy na malý objem). Specifickým druhem konkomitantního boostu je **simultánní integrovaný boost (SIB)**, který znamená ozáření různých oblastí uvnitř cílového objemu rozdílnou dávkou. Ozáření je možné jedině při plánování záření s modulovanou intenzitou svazku (IMRT). Popisovanou technikou se docílí nehomogenního ozáření cílového objemu. Oblast tumoru, nebo jeho lůžka dosáhne maximální dávky, přičemž oblasti mikroskopického šíření obdrží dávku nižší. Používá se u nádorů hlavy, krku a nádorů prostaty.

17.2 Jednoduchý způsob akcelerace v dánských projektech DAHANCA 6 a 7

2 Gy na 1 frakci při 3 frakcích denně, pondělí až sobota. Celková dávka činila **66 - 68 Gy v 33 - 34 frakcích** během necelých **6 týdnů**. [3,5]

18 KLINICKÉ VYUŽITÍ ALTEROVANÉ FRAKCIONACE

Klinické studie hyperfrakcionace a alterované frakcionace přinesly potřebný výsledek při léčbě nemalobuněčného karcinomu plic a dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku. Výsledek byl sledován při porovnání s léčbou konvenční frakcionace.

5-ti letá lokální a regionální kontrola ve studii DAHANCA 6 a 7 ukázala, že 66% pacientů přežilo při ozařování 6 dní v týdnu a 57% při ozařování 5 dnů v týdnu.

V roce 2000 byly publikovány zatím největší randomizované výsledky studie konvenční frakcionace s hyperfrakcionací a dvěma typy akcelerované frakcionace. Ve výsledku bylo důležité rameno s hyperfrakcionačním režimem a akcelerovanou frakcionací, kde byla prokazatelně lepší lokální kontrola onemocnění.

Akcelerovaný režim CHART přinesl díky randomizované studii 33% dvouleté přežití u nemalobuněčného karcinomu plic oproti 19 % přežití pomocí konvenční frakcionace. Prosperující jsou i první výsledky akcelerovaného schématu v kombinaci s chemoterapií u lokálně pokročilého malobuněčného karcinomu plic.

Nejlépe na akcelerovanou frakcionaci zabírají středně a dobře ohraničené dlaždicobuněčné karcinomy. Naproti tomu rozsáhlé karcinomy jsou dobře ovlivnitelné velkou dávkou v hyperfrakcionačním režimu. [1,3]

Frakcionační režim	Dávka na frakci	Počet frakcí za týden	Celková doba	Celková dávka
Konvenční	2 Gy	5	6-7 týdnů	60-70 Gy
hypofrakcionace	↑	↓	=	↓
hyperfrakcionace	↓	↑	=	↑
akcelerace	=↓	↑	↓	=↓

Tabulka 1-Frakcionační schéma (Zdroj 1)

19 PLÁNOVÁNÍ A ZEVNÍ RADIOTERAPIE

19.1 Jednotlivé kroky plánování

19.1.1 RT simulátor

Je isocentricky konstruovaný rentgenový přístroj, jehož gantry rotuje v rozmezí 360°. Ozařovací stůl je totožný s ozařovacím stolem v ozařovně. Rtg zdroj je umístěn v otočném rameni naproti detektorům. Výsledný obraz je přenášen na monitor v ovladovně. Snímané pole je kolimováno dvěma clonami na rtg přístroji. Součástí je ruční nebo dálkové ovládání přístroje. Přístroj obsahuje lasery pro centraci oblasti zájmu.

Zaměřovací systémy:

a, dva boční laserové zaměřovače jsou umístěny na obou stěnách místnosti, jeden laser je umístěn čelně proti simulátoru, slouží k přesnému 3D zaměření oblasti zájmu.

b, vzdálenost ohnisko-kůže stanovuje optický dálkoměr, jenž indukuje centrální paprsek pole.

Na simulátoru je prováděna příprava k ozáření. Kontrola nastavení pacienta a ozařovače, provádění simulačních a verifikačních snímků. Gantry umožňuje vytvoření CT řezů ve stejné poloze, jako je poloha pacienta při ozařování. U moderních CT přístrojů lze vyhodnotit data pro 4D konformní terapii.

19.1.2 Fixace pacienta, lokalizace cílových objemů

Fixace pacienta je důležitým parametrem pro správné ozáření nádoru. Poloha pacienta musí být zejména reprodukovatelná, aby se předešlo nepřesnému ozáření. K fixaci se používá mnoho pomůcek, mezi které patří klíny, vakuovaná dlaha ze které se vysaje všechny vzduch a materiál, který obsahuje tato dlaha, vytvoří „odlitek“ pacientových proporcí v místě zájmu. Dalšími fixačními pomůckami jsou tzv. „řídítka“ které slouží k fixaci při léčbě rakoviny prsu. Při ozařování nádoru hlavy a ORL se používají fixační Orfitovy masky, které jsou vyhotoveny ze speciálního materiálu, který po ponoření do teplé vody změkne a následně po přiložení na pacienta ztvrdne a opíše tvar hlavy. Tento silikonový materiál se využívá také při ozařování v oblasti pánve, kdy je potřeba z tohoto materiálu zprostředkovat fixaci pánve. Práce laboranta, který vytvoří tyto fixační pomůcky, musí být rychlá a precizní, jelikož materiál rychle tuhne a je potřeba, aby materiál dobře přilnul k pokožce.

Poloha fixace pacienta se provádí zejména na CT simulátoru.

Následně se provádí orientační lokalizace nádorového objemu podle anatomických lokalizací a struktur na CT simulátoru. Na pacienta se zakreslí čárky a linie, což definuje souřadnicový systém, podle kterého se bude plánovat technika radioterapie.

Pacient následně absolvuje plánovací CT zobrazení. Transverzální řezy jsou tvořeny většinou od 2-10 mm podle záměru léčby. Výhoda v CT simulátoru je ve fixaci a zakreslení se ihned může provést na plánovacím CT.

19.1.3 Stanovení cílových objemů v Radioterapii

CT snímky jsou pomocí softwarů přeneseny do plánovací místnosti, kde fyzik pomocí všech snímků vytvoří 3D vizualizaci. Poté jsou zakresleny objemy a obrysy kostěných struktur, cílových objemů a kritických orgánů. V jednotlivých transverzálních řezech plánující fyzik vyznačí následující objemy, které lze 3D zobrazit.

Gross Tumor volume (GTV) - nádorový objem určený diagnostickými zobrazovacími metodami.

Clinical Target volume (CTV) – objem zahrnuje GTV+mikroskopické šíření nádoru, případně svodný lymfatický systém, v úvahu je brána lokální invazivita nádoru.

Planning Target volume (PTV) – zahrnuje CTV+lem kompenzující anatomické nepřesnosti v důsledku fyziologických pohybů.

Organs at risk (OAR) – jsou to zdravé tkáně, u kterých musí být brán zřetel na obdrženou dávku z důvodu pozdějších komplikací.

19.1.4 Vypracování izodózního plánu, optimalizace

Tento systém zahrnuje počítač, jenž obsahuje softwar, který dokáže počítat v izodózním plánu. Využívá data o svazcích daného ozařovače a při výpočtu zohledňuje rozdílnou homogenitu tkání transformací Hounsfieldových jednotek z CT na elektronovou denzitu^{IV}. Při tvorbě plánu je lékařem definována velikost dávky, frakcionace a vhodná ozařovací technika. Nakonec je vypočítána distribuce dávky v cílovém objemu.

Digitally reconstructed radiograph (DVH) – dávkově objemový histogram, který zobrazuje dávku v určitém objemu zájmu v (%). Tato metoda je dobrá k porovnání, jak moc jsou zatíženy okolní zdravé struktury a jak je distribuována dávka do cílové oblasti. Po schválení plánu lékařem se plán vytiskne a data jsou odeslána k simulaci.

^{IV} Hounsfieldovy jednotky znázorňují jednotlivé stupně šedi, udávají se v jednotkách HU, díky této škále vzniká výsledný obraz.

19.1.5 Simulace

Při simulaci je pacient znovu nastaven na CT stůl jako při prvotním plánování. Pomocí isocentra nastavíme stůl a následně se provedou „rentgenogramy“, které nám simulují, jak bude zářit svazek záření z lineárního urychlovače. Poté na pacienta pomocí speciálních nesmývatelných barev jsou zakresleny dvě na sebe kolmé přímky, které svým průsečíkem vyznačují střed při nastavení na ozařovacím stole v ozařovnách. Pomocí těchto dvou „čar“ se orientuje radiologický asistent při nastavení vertikálního a laterálního směru. Simulační snímky jsou nadále uchovávány pro porovnání s verifikačními snímky před každou frakcí.

Data ze simulátoru jsou vzájemně softwarově propojeny s lineárním ozařovačem. Po každé simulaci jsou všechna data on-line přeposlána do ozařovací jednotky. Takhle metoda dále umožňuje automaticky nastavit polohu ozařovače, sklon gantry a polohu stolu. Ozáření je zahájeno, pokud nastavení pacienta souhlasí s daty v ozařovací jednotce. Ozařovací místnost obsahuje lasery, podle kterých je možná orientace při nastavení pacienta na ozařovacím stole.

19.1.6 Nastavená pacienta podle laserů

a, **na OK (vzdálenost ohnisko-kůže, SSD-skin source distance)** - pozice laserů se kříží v jednom bodě na kůži pacienta, vzdálenost ohnisko a střed laserů je 100 cm, tato metoda se používá při velkoobjemových technikách ozáření.

b, **na ISO (vzdálenost ohnisko-isocentrum, SAD-source axis distance)** - pozice, kdy se lasery protínají až v místě isocentra, pacientovi křížky zakreslené na jeho kůži jsou nastavovány na čárové lasery, které jsou umístěny na bocích ozařovny a stropě ozařovny.

Pokud je pacient správně nastaven, provede se kontrolní snímek z přídatných zařízení lineárního urychlovače. Verifikační snímek se porovná s kontrolním snímek ze simulace, provede se případně korekce zaměření a po schválení lékařem se provede první ozáření. Po každé frakci je ozařovací protokol vytištěn a uložen do ozařovací dokumentace pacienta. Při případných nesrovnalostech existuje vždy počítačový a vytištěný ozařovací protokol. [3]

Praktická část

20 C 343- Malobuněčný karcinom plic

Vzhledem k biologické povaze nádoru a vysoké pravděpodobnosti výskytu metastáz, je k léčbě malobuněčného karcinomu plic nutno přistupovat jako k systematickému onemocnění. U limitovaného i extenzivního stádia je základní modalitou léčby série chemoterapie v kombinaci s radioterapií. Chirurgická léčba vzhledem k četnosti a expanzi onemocnění nemá příliš velkou efektivitu. Základem chemoterapie malobuněčného karcinomu plic je použití **Etoposidu** a **platinového derivátu**.

Po skončení série chemoterapie je většinou zahájena radioterapie v režimu hyperfrakcionace. Poté je z důvodu lokoregionální kontroly a menšímu riziku metastáz v mozku indikováno profilaktické ozáření mozkovny (PCI). Z počátku je malobuněčný karcinom plic velmi senzitivní na léčbu, postupně se však stává rezistentní a jeho průběh onemocnění je nepříznivý.

21 CÍL PRÁCE

Jako cíl mé práce jsem si stanovil prostudovat odbornou literaturu na dané téma a porovnat přínosy alternativní léčby v radioterapii. Zejména hyperfrakcionace u vybraných nádorů přináší lepší regionální a lokoregionální kontrolu onemocnění, u kterých je známá špatná prognóza průběhu. Tato frakcionace má také vliv na celkové přežití pacienta. Cílem mé praktické části je popis pacienta s diagnózou: malobuněčný karcinom plic (C 343), ve stádiu cT3N3MX. Tento druh nádorového bujení je poměrně vzácný, o to víc však je přítomná progrese stavu onemocnění zejména v pokročilých stádiích nemoci. U takových pacientů je nutno volit hyperfrakcionovanou radioterapii. Onemocnění je nutné brát jako systémové. Hyperfrakcionovaná radioterapie je v některých typech nádorů nenahraditelnou léčbou zhoubného onemocnění. Především v nevyoperovatelných nádorech hraje alternativní frakcionační režim nezastupitelnou roli.

Cílem léčby takovýchto typů nádorů v pokročilém stádiu je zamezit „širší“ diseminaci bujení do okolních struktur. Paliativním ozářením dosáhneme zmírnění bolestí a zlepšení kvality života pacienta. Tyto metody hrají nezastupitelnou roli v době přežití.

22 KAZUISTIKA

70-ti letý pacient, kuřák s ischemickou chorobou srdeční, ischemickou chorobou dolních končetin, chronickou obstrukční plicní nemocí, hyperkalemií nejasné etiologie. Protrahovaná mírná hemoptýza léčená Anopyrinem. Pacient dispenzarizován u kardiologa.

Dříve pracoval jako konstruktér. S tuberkulózou se nesetkal. Nyní pacient dva měsíce nekouří, předtím 5 cigaret denně. Alkohol pacient neužívá. Matka zemřela na tumor žaludku, otec stářím ve věku 84 let.

V 2/2013 diagnostikován malobuněčný karcinom plic cT3N3MX, stupeň 3B. Pro plicní kliniku zjištěny přímé tumorózní změny v levém dolním laloku.

22.1 Vyšetření před zahájením léčby

Před zahájením léčby bylo provedeno CT hrudníku a epigastria. Podáno nitrožilně 60 ml kontrastní látky, Iomeron 400 mg, kontrastní látka bez komplikací. Obě plicní křídla jsou rozepjata. Vlevo v dolním laloku je v 10 segmentu konsolidace plicního parenchymu příčně o velikosti 10 x 6 cm, která se kraniálně táhne v délce 14cm. V konsolidované plíci bez rozpadů, bez vzdušného bronchogramu.

V mediastinu je drobná a zejména pak v plicních hilech dominující lymfadenopatie, vpravo paket do 33 mm, vlevo do 50 mm. Bez známek embolizace. V zachyceném epigastriu drobná cholecystolithiasa s jemnou stěnou, steatóza jater, pankreas, slezina, ledviny včetně nadledvin s přiměřeným nálezem.

Závěr: na prvním místě nutno myslet na tumorózní postižení levého dolního laloku s tumorem v hilu a s paketem uzlin.

22.2 Léčba

Dne 11. 3. 2013 byla zahájena prvotní léčba pacienta. Aplikována byla chemoterapie v 6 cyklech. První linie chemoterapie obsahovala **etoposid + carboplatinu**. V květnu roku 2013 po 3 cyklech chemoterapie bylo provedeno PET/CT vyšetření. Byl objeven nový nález. Vlevo v dolním laloku plic je konsolidace dorzobazálně s nepravidelnou akumulací FDG táhnoucí se k bronchu pro dolní lalok, který není zúžen, uzlina v levém hilu 5 mm s akumulací FDG, uzliny v pravém plicním hilu do 15 mm s mírnou akumulací FDG. V mediastinu a na krku bez signifikantní lymfadenopatie. Játra homogenní, biliární cesty bez dilatace, slezina homogenní, nezvětšena, pankreas bez expanze. Retroperitoneum bez signifik. Lymfadenopatie, malá pánev bez expanze. Skelet bez destrukce s degenerativními změnami. Mozek bez ložiska patologicky zvýšené akumulace FDG. Závěrem byl diagnostikován hypermetabolismus glukózy v infiltrátu dolního laloku vlevo a jedné malé hilové uzlině vlevo svědčící pro viabilní nádorovou tkáň. Signifikantní lymfadenopatie v pravém hilu do 16 x 11 mm s méně výrazně zvýšenou akumulací FDG. Ve srovnání s CT vyš. 22. 2. 2013 je výrazná velikostní regrese infiltrátu v dolním plicním laloku vlevo i hilových uzlin oboustranně.

Dne 26. 7. 2013 byla ukončena chemoterapie v řádných 6 cyklech. Po kontrolním vyšetření pacient indikován ke spirometrickému vyšetření a kontrolnímu RTG snímku plic.

2. 8. 2013 provedeno spirometrické vyšetření. Nalezena lehká až středně těžká obstrukční ventilační porucha, bez omezení vitální kapacity plic. Při novém kontrolním snímku RTG hrudníku objeven srdeční stín přiměřené velikosti, stav po sternotomii, plíce rozepjaty. Infiltrát retrokardiálně v oblasti levého dolního laloku při známém tumorovém ložisku. Plíce bez výpotku a městnání. Degenerativní změny Th páteře. Ve srovnání se snímkem z 5/2013 došlo k regresi sytosti infiltrátu v levém dolním laloku plic. Po dalším kontrolním vyšetření indikace k flexibilní bronchoskopii.

Dne 15. 8. 2013 v maximální premedikaci a lokální anestezii provedena flexibilní bronchoskopie ústy. Před výkonem saturace O₂ 97%, sinusový rytmus 97'. Hlasivky symetricky pohyblivé, volné. Trachea je volná se zachovanou motilitou a mobilitou. Hlavní karina je ostrá. Karinky jsou povšechně ostré. Ve srovnání s předchozí bronchoskopií je nyní jen na ventrální stěně dolního segmentu okrsek zarudlé sliznice s pozitivním výpadem v AF světle, sliznice dolního segmentu je vyhlazená, v bílém světle nejsou tumorózní změny patrné. Výkon proběhl bez komplikací.

Závěrem z bronchoskopického hlediska téměř kompletní remise - jen drobný výpad AF světle

na ventrální stěně odstupů dolního lobárního bronchu vlevo. Další indikace pro plánování radioterapie. Pacient indikován k plánovacímu PET/CT.

21. 10. 2013 provedeno plánovací PET/CT. Nález bez nápadnějších ložiskových změn, na krku bez lymfadenopatie. Zvýšené FDG akumulují uzliny v levém hilu (největší pod hilem 24 mm), uzlina u odstupů bronchu pro dolní lalok vlevo a akumulací FDG, vpravo hilové uzliny 15 mm bez akumulace FDG. Infiltrát v dolním laloku vlevo bez akumulace FDG.

Normální nález na parenchymatózních orgánech dutiny břišní, skelet s hrubými degenerativními změnami, bez destrukce. Při porovnání s PET/CT nálezem ze dne 20. 5. 2013, nově 2 zvětšené lymfatické uzliny v levém hilu s výrazným hypermetabolismem FDG svědčícím pro viabilní nádorovou tkáň. Hypermetabolismus FDG. Částečná regrese po chemoterapii, indikovaná **radioterapie** tumoru plic (**45 Gy/15 fr. 2x denně**, a pak **profylaktické ozáření mozku**). 7. 11. 2013 plánovací 4D - CT simulátor.

Dne 21. 11. 2013 zahájení zevní radioterapie na tumor levé plíce a lymfatických uzlin. **LD 45 Gy/ 30 fr. (2 frakce denně, 1fr./1,5 Gy)**. Další kontrola pacienta naplánována na 28. 11. 2013. Pacient přichází na sjednanou kontrolu při radioterapii, dnes 10 + 11 fr./30 Gy, 2x denně. Bez obtíží, pokožka klidná, kontrola za týden.

5. 12. 2013 pacient přichází na kontrolu při radioterapii, dnes 20+21 fr. /30 Gy RT (2 x denně). Občas ostřejší bolest v oblasti hrudi, bez návaznosti na fyzickou aktivitu, nejeví se jako koronární etiologie, po Ibalginu ustoupí. Ibalgin pacient užívá maximálně 1x denně. Ozařovaná pokožka klidná, dýchání čisté, kontrola za týden.

12. 12. 2013 pacient přichází na kontrolu při radioterapii, dnes 28+29 fr. /30 RT (2 x denně). Bolesti v oblasti hrudi již nejsou, bere Ibalgin, jinak se cítí pacient dobře, kašel nemá. Ozařovaná pokožka klidná, dýchání čisté. **Dokončení RT dle plánu, 14. 1. 2014.**

Dne 14. 1. 2014 dle RTG snímků bez progresu. Dále v plánu indikace PCI mozku, **30 Gy/15 frakcích, 2Gy/1 frakce**. Plánovací simulátor 27. 1. 2014.

29. 1. 2014 nově mnohočetné metastázy v mozku. Tentýž den zahájena paliativní radioterapie CNS. **LD 30/10 frakcí, 3Gy/ 1 frakce**. Kontrola za 4 dny.

3. 2. 2014 pacient přichází v rámci radioterapie CNS. Subjektivně má pacient záchvaty škytavky. Jinak orientovaný, hydratovaný bez ikteru (žluté zbarvení pokožky), bez neurologického deficitu. Pokračování v plánované radioterapii CNS, dnes 4 frakce.

Při pokračování radioterapie zhoršování stavu, nutná hospitalizace!

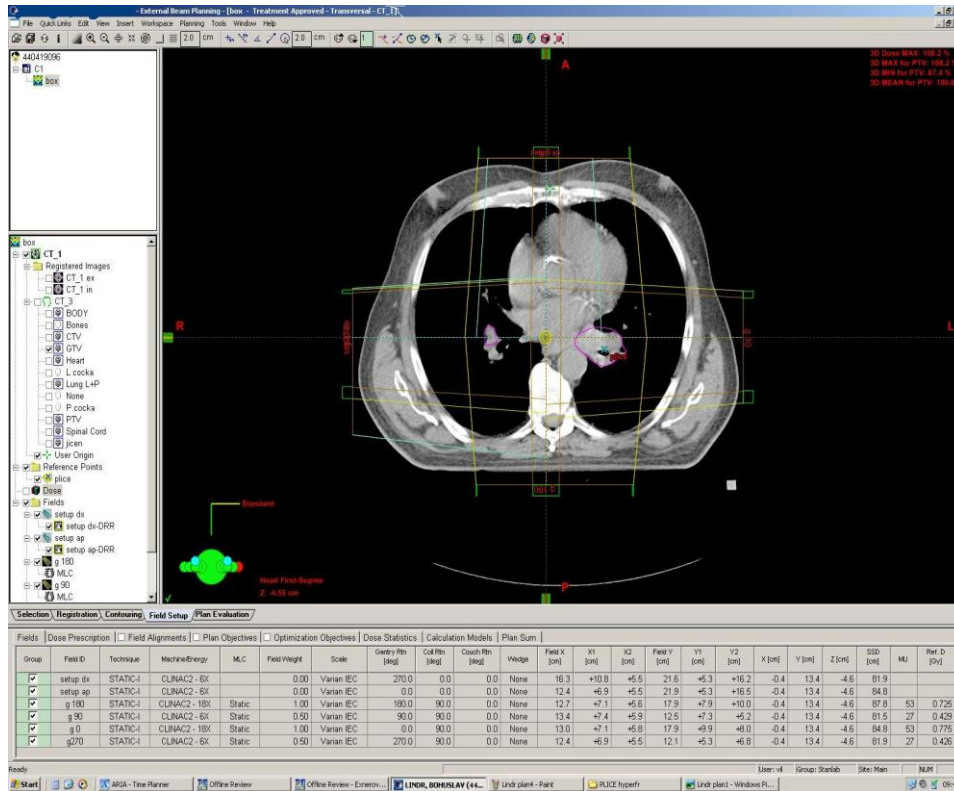
Dne 12. 2. 2014 pacient převzat do trvalé péče FNHK pro dg. C343, dnes poslední frakce v radioterapii na oblast mozku. Subjektivně pozoruje vrávorání. Celkově výrazné zhoršení pacientova stavu. Nadále pokračovat ve stávající kortikoterapii s gastroprotekcí.^V

22.3 Radiologický asistent

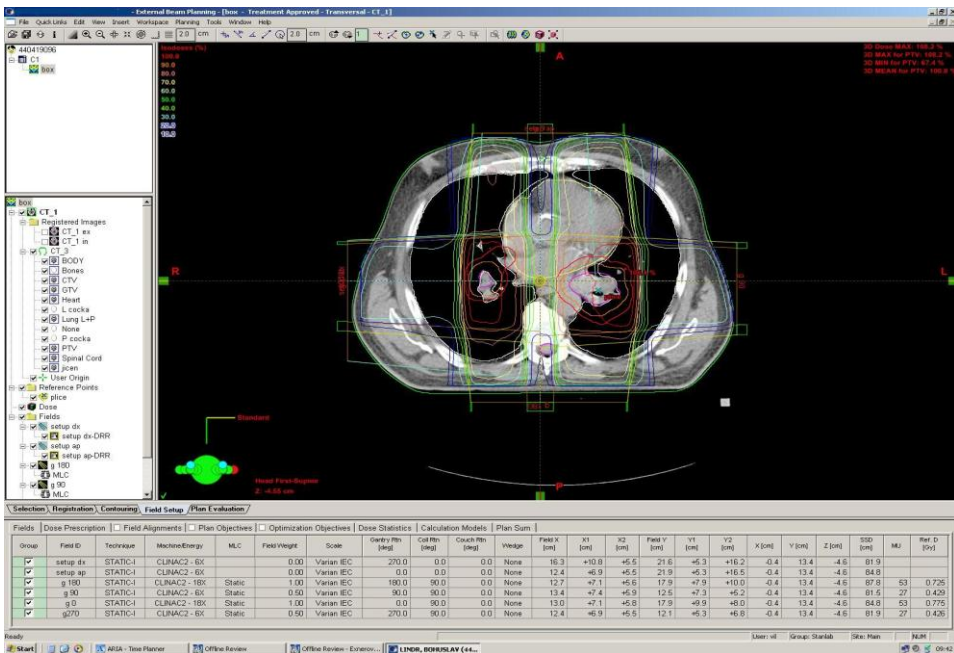
„Za výkon povolání radiologického asistenta se považuje zejména provádění radiologických zobrazovacích i kvantitativních postupů, léčebné aplikace ionizujícího záření a specifické ošetrovatelské péče poskytované v souvislosti s radiologickými výkony.“ [2]

^V Praktická část byla vypracována na oddělení Radioterapie ve Fakultní nemocnici Hradec-Králové, popis léčby pacienta byl vyhotoven z pacientova chorobopisu, který byl poskytnut na oddělení Radioterapie. Obrázky distribuce dávky byly poskytnuty z plánovacího protokolu daného pacienta rovněž ve Fakultní nemocnici Hradec- Králové na oddělení Radioterapie.

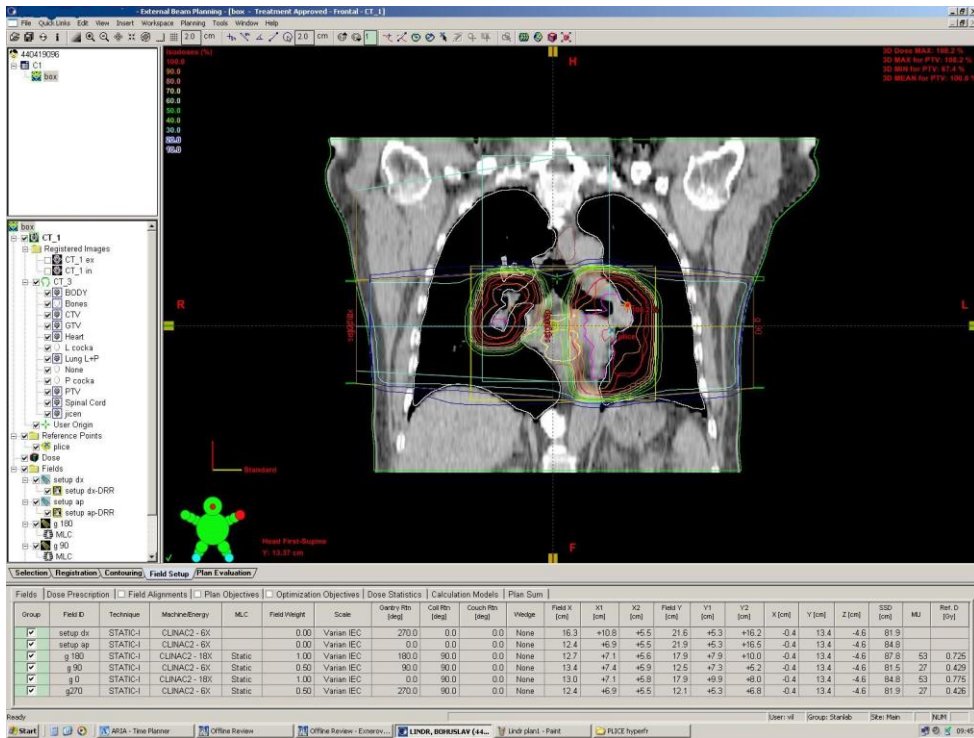
23 PLÁNOVÁNÍ



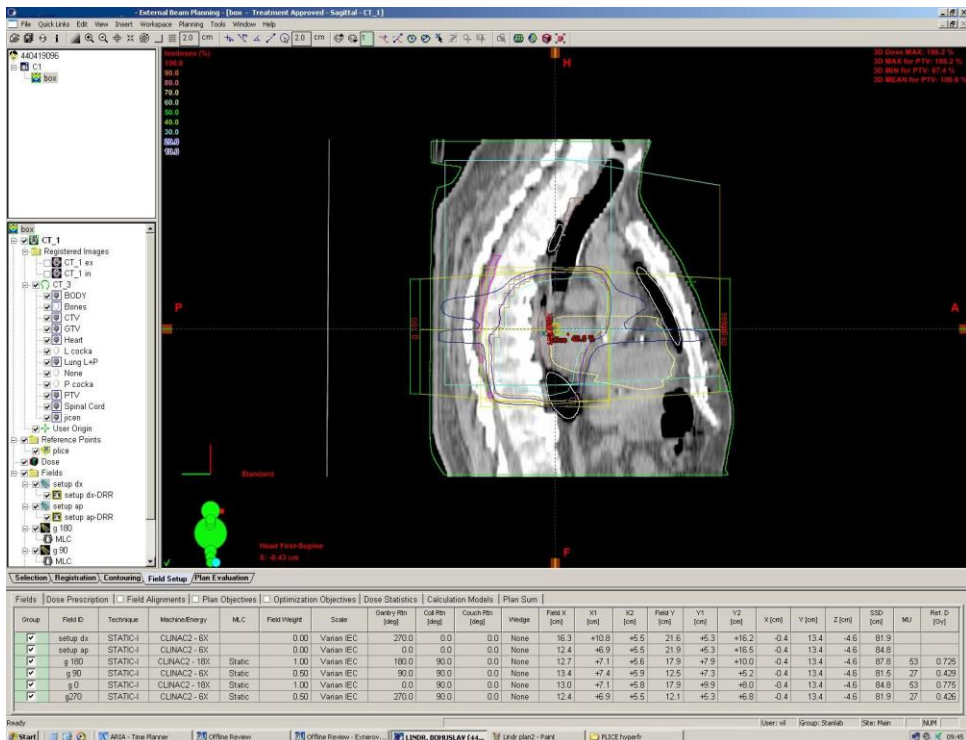
Obr. 7: box technika, plánování ozáření ze 4 polí, zakreslení struktur GTV



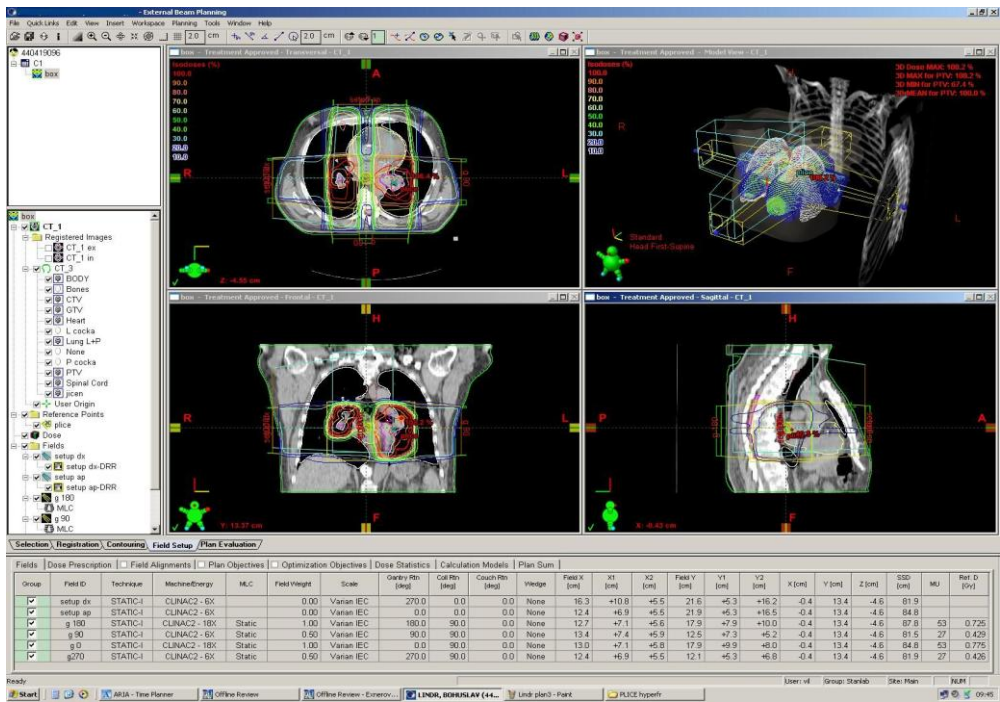
Obr. 8: ozařovací plán, rozložení celkové dávky: 45 Gy/15 fr.



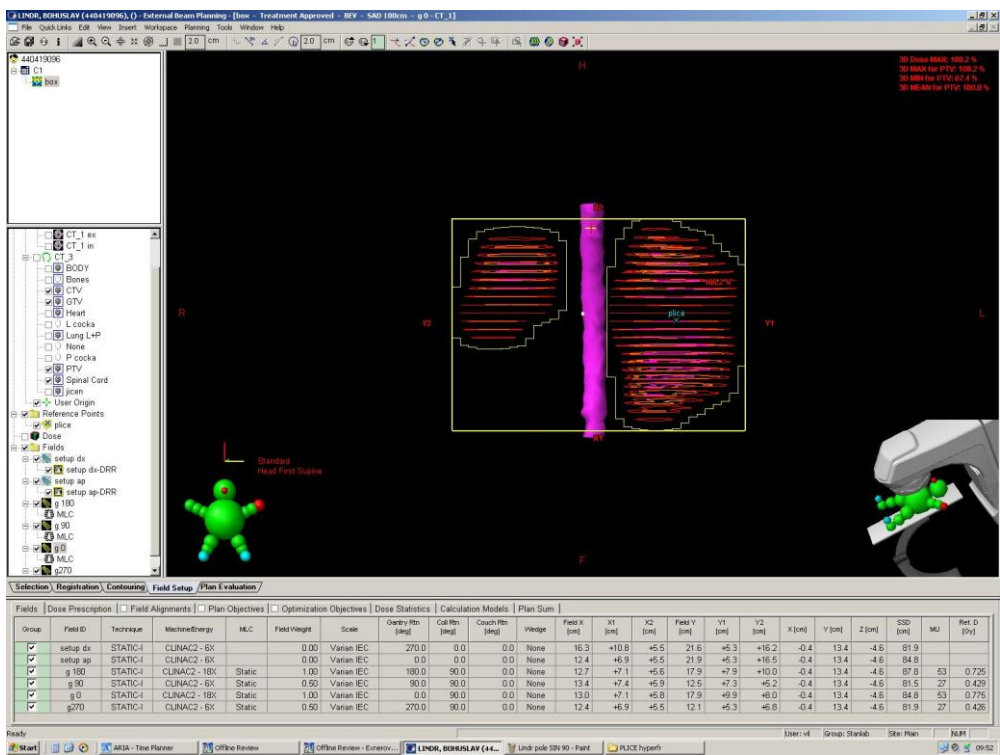
Obr. 9: AP projekce plánování, technika box, ozáření ze 4 polí



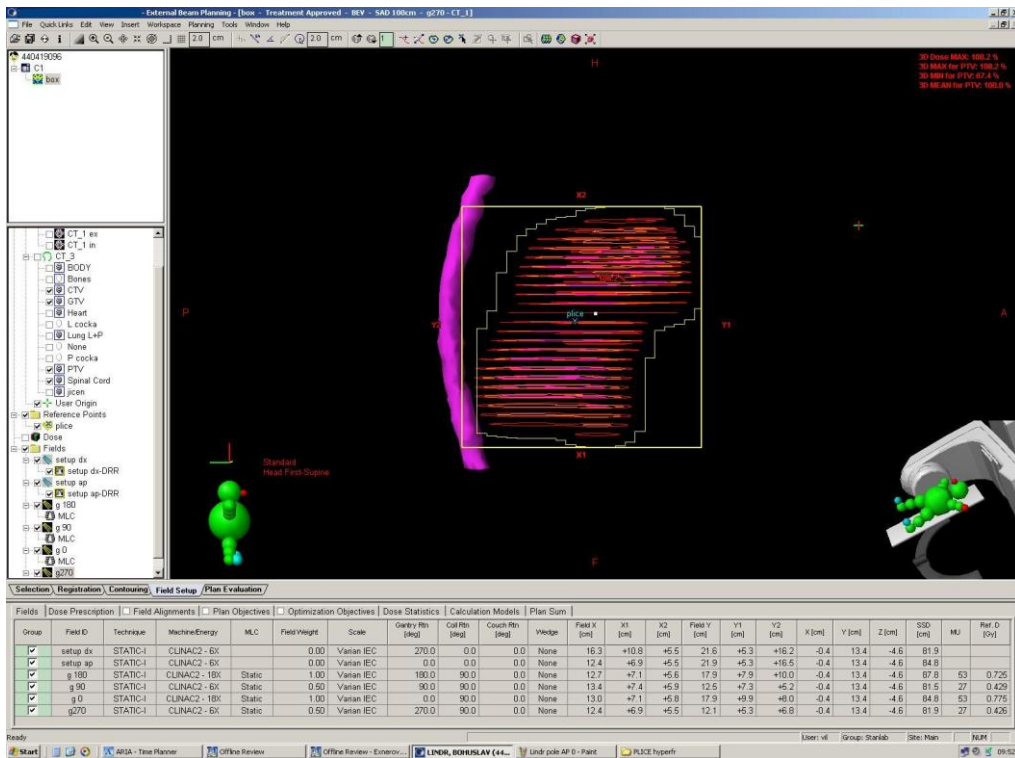
Obr. 10: pravostranná boční projekce, 2 kontra-pole(AP a 180°)



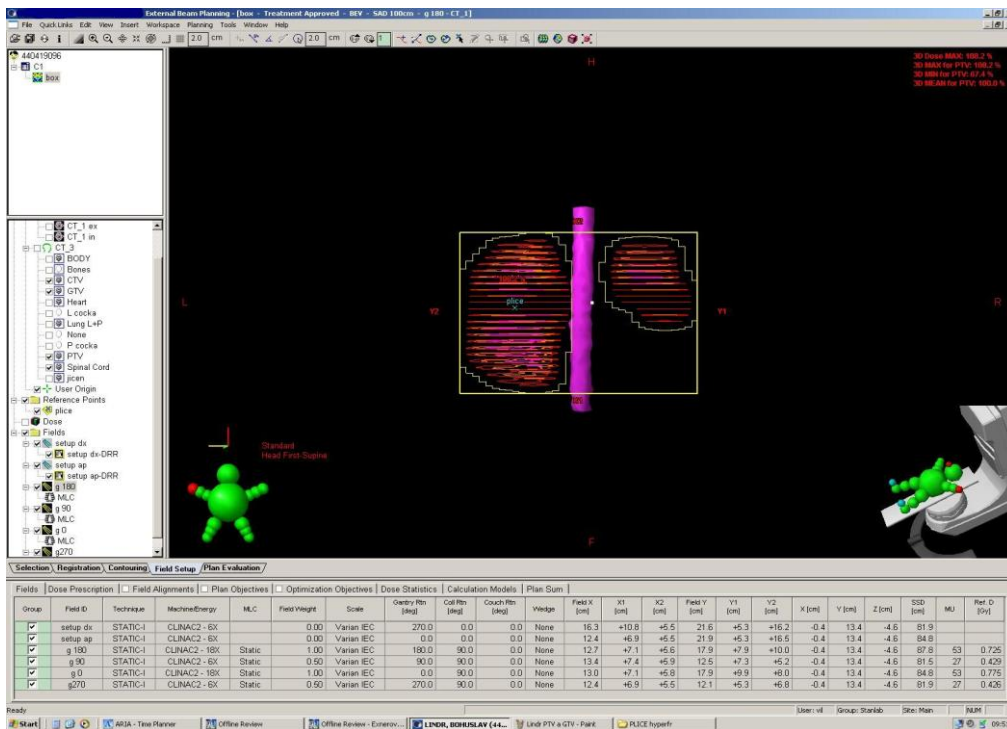
Obr. 11: schématické plánování v transverzálním, frontálním a sagitálním módu



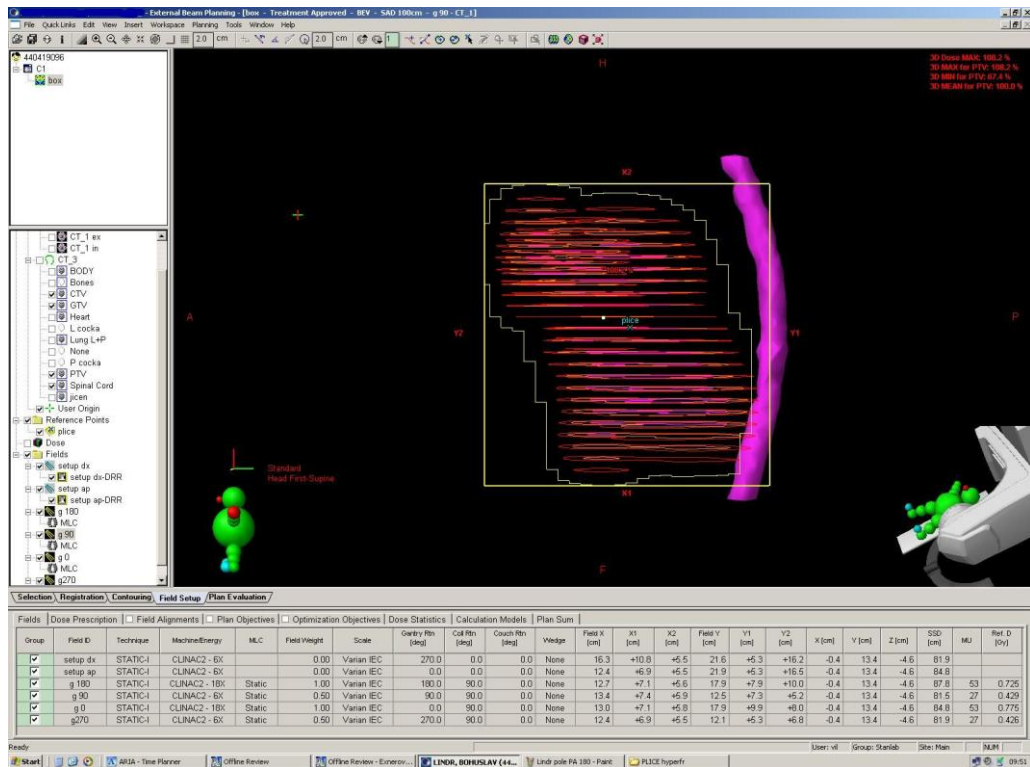
Obr. 12: AP projekce v 0°, distribuce dávky pomocí MLC lamel



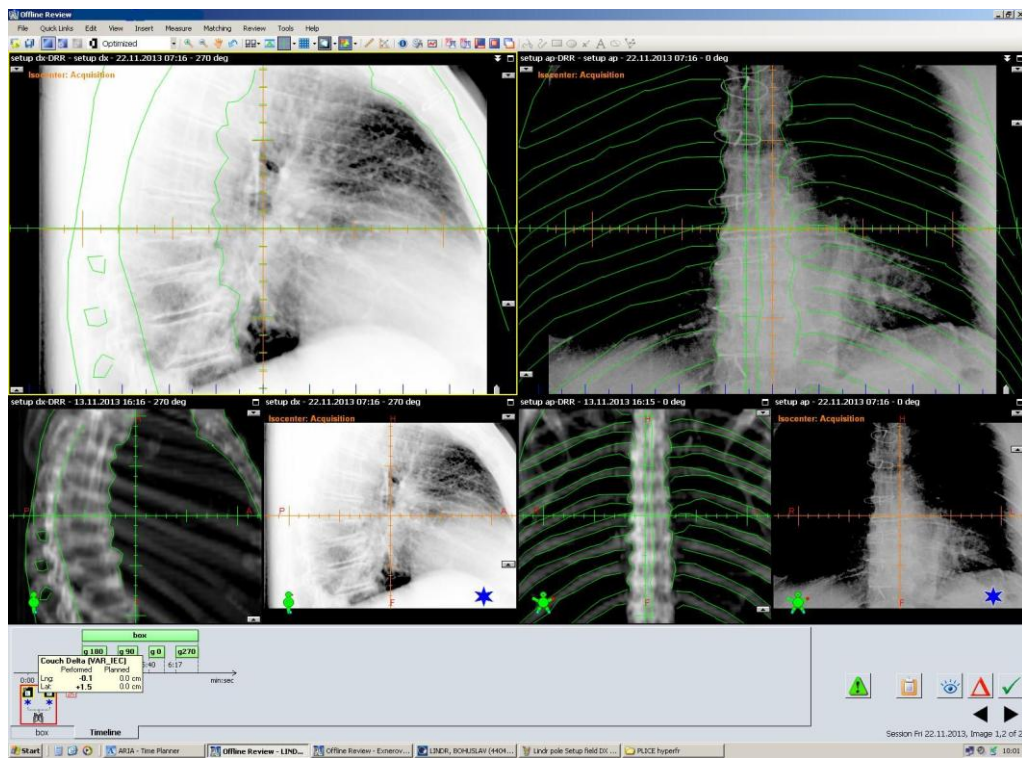
Obr. 13: bočná DX 270° distribuce dávky pomocí MLC lamel



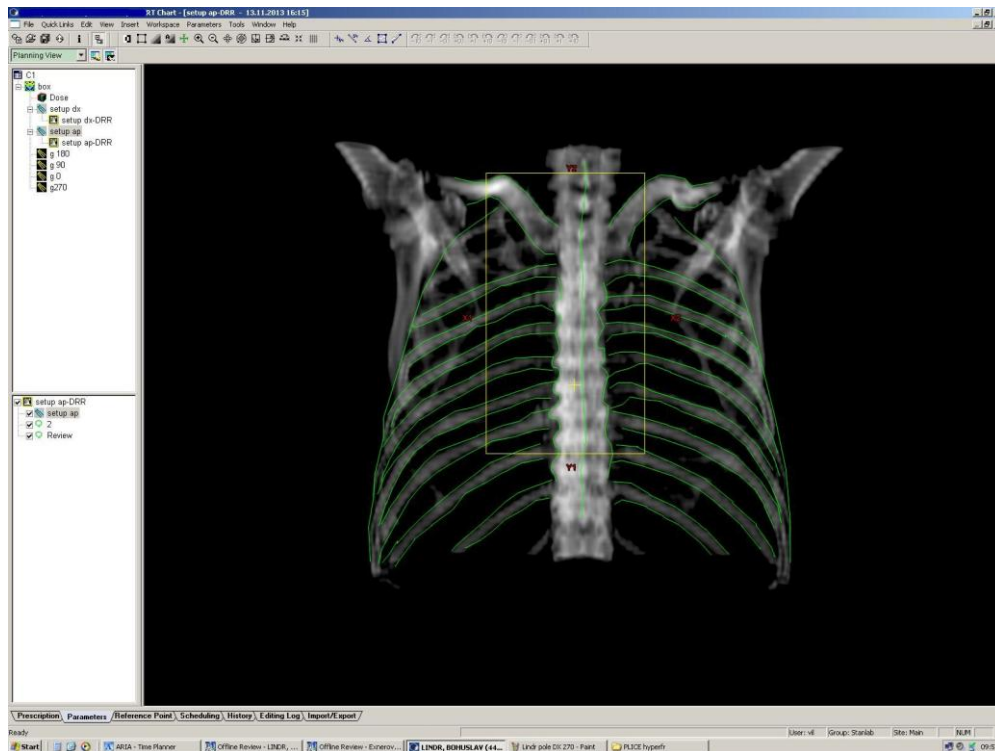
Obr. 14: PA pole ze 180°, distribuce dávky pomocí MLC lamel



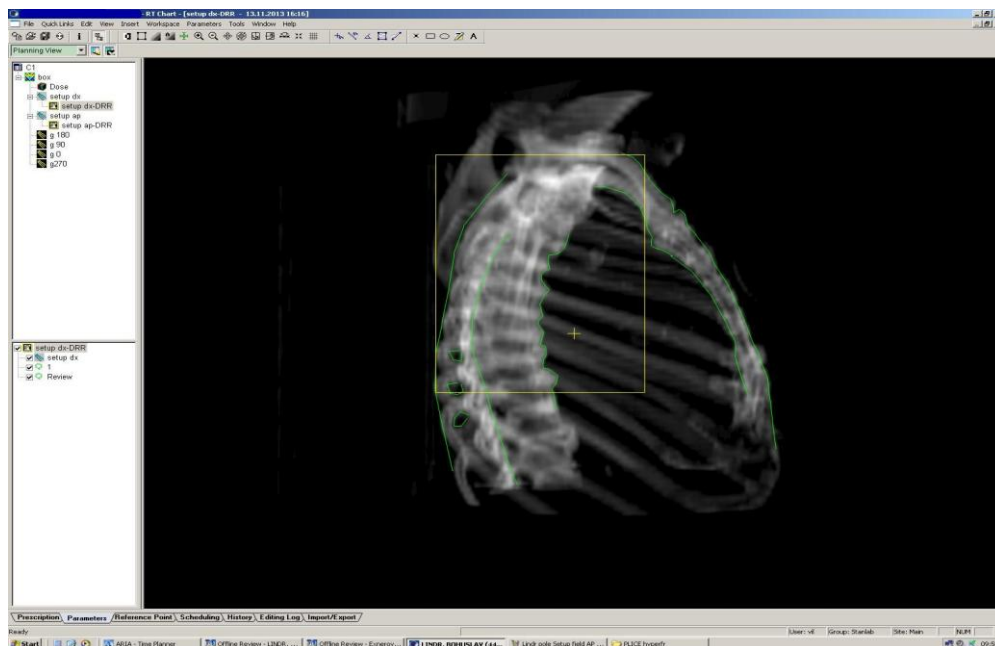
Obr. 15: levé bočné pole z úhlu 90°, rozložení dávky pomocí MLC lamel



Obr. 16: online matching, verifikace před první frakcí



Obr. 17: DRR z plánovacího systému pro AP pole



Obr. 18: DRR z plánovacího systému pro pravostranné bočné pole

24 DISKUZE

Vzhledem k biologické povaze nádoru s výrazným metastatickým potenciálem je k léčbě malobuněčného karcinomu plic nutno přistupovat jako k systémovému onemocnění. V tomto případě je chirurgický zákrok volen mnohem méně, než u nemalobuněčného karcinomu plic. V možnosti chirurgické léčby jsou tyto dva typy nádorů plic odlišné. Chirurgický zákrok u malobuněčného karcinomu plic je brán v úvahu, pokud jeho TNM klasifikace je v rozsahu T1-2,N0,M0. To znamená, že operativní zákrok je možný pouze při brzkém zachycení nemoci, kdy je nádor v počátečním růstu, nejsou postižené lymfatické uzliny a není známá přítomnost metastáz. Základní modalitou léčby je chemoterapie. Chemoterapie je volena jak u limitovaného stádia, tak i expanzivního stádia.

Teoretická část mé bakalářské práce popisuje princip a cíl radioterapie v léčbě nádorů. Vysvětluje jednotlivé druhy frakcionace, které jsou součástí radioterapie. Frakcionace je rozdělena na několik typu. Každý typ frakcionace je volen za jiným účelem.

V praktické části je popsána léčba malobuněčného karcinomu plic, jež vyžaduje alternativní frakcionační režim. Tento typ nádorového bujení jsem si vybral záměrně, jelikož jde o vzácný nádor, který je znám svým nezadržitelným postupem, jež vede ke smrti pacienta. Případ vzhledem k inoperabilnímu stádiu onemocnění byl indikován k režimu hyperfrakcionační léčby. Pro malobuněčný karcinom plic je typická léčba chemoterapií v kombinaci Etoposidu a platinového derivátu. U tohoto pacienta byla volena sekvenční strategie léčby, kdy chemoterapie v 6 cyklech byla prvotní léčbou. Chemoterapie má za účel připravit nádorové buňky na větší radiosenzitivitu při následné léčbě radioterapií. Po skončení chemoterapie byla zvolena léčba pomocí hyperfrakcionované radioterapie. Nádorové buňky jsou z počátku senzitivní na radioterapii, postupem času se však stávají radiorezistentní a šíří se do okolí (diseminace). Radioterapie má zejména u expanzivních růstů spíše paliativní charakter, kdy je snaha o zmenšení nádorového ložiska, ovlivnění příznaků symptomů, které doprovázejí toto onemocnění. K léčbě malobuněčného karcinomu plic řadíme profylaktické ozáření mozkovny, které je indikováno u všech pacientů s tímto typem nádoru. Cílem profylaktického ozáření mozkovny je snižovat incidenci mozkových metastáz, zlepšit bezpříznakové období i přežívání. Tento typ nádorů patří k agresivním formám a jeho možnost dlouhodobého přežití je minimální.

Podklady k vypracování praktické části mi byly poskytnuty na onkologickém a radioterapeutickém středisku ve Fakultní nemocnici Hradec – Králové, kde byl pacient léčen a hospitalizován. Pacientova dokumentace byla hlavním zdrojem informací o průběhu a době léčby.

Očekávaným výsledkem je zvýšení regionální a lokoregionální kontroly onemocnění bez výrazného ovlivnění kvality života. Tomuto výsledku napomáhá léčba pomocí chemoterapie v kombinaci s alternativním frakcionačním režimem u malobuněčného karcinomu plic stádia III. B a TNM - klasifikace cT3N3MX. Alternativní radioterapie poukazuje na nezastupitelnou roli při tomto inoperabilním stádiu nádoru.

Vzhledem k léčbě již pokročilého stádia malobuněčného karcinomu plic došlo během léčby k regresi onemocnění v lymfatických uzlinách a metastatickém postižení mozku. Pacient do 1 měsíce od ukončení paliativní radioterapie v důsledku své nemoci umírá.

Úlohou radiologického asistenta je obsluha diagnostických a terapeutických přístrojů v radioterapii. Úkolem radiologického asistenta je například plánování na CT simulátoru, kontrolní RTG snímky plic. Za samotné ozáření zodpovídá taktéž radiologický asistent. Celkově se radiologický asistent stává jedním z týmu, který spolupracuje na radiologickém oddělení.

25 ZÁVĚR

Úvodem jsem stručně popsal vlastnosti, vznik ionizačního záření a použití alternativních frakcionačních režimů.

V teoretické části jsem se zaměřil na biologický účinek záření na zdravou a nádorovou tkáň. Pokračoval jsem popisem technik při plánování radioterapie s celkovou přípravou pacienta před ozářením. Dále jsem se věnoval jednotlivým frakcionačním režimům. Zejména ve frakcionaci je hyperfrakcionace zaměřena v mé praktické části bakalářské práce.

V praktické části uvádím kazuistiku pacienta s diagnózou malobuněčný karcinom plic v pokročilém stádiu nemoci, který podstoupil hyperfrakcionační režim v radioterapii.

Nyní se zaměřím na cíle mé práce. Jako první cíl jsem si stanovil prostudovat odbornou literaturu na dané téma. Při této práci jsem získal mnoho vědomostí, jakými frakcionačními režimy lze v dnešní době léčit nádorové bujení. V bakalářské práci jsem se snažil zachytit, jak působí radioaktivní záření na lidský organismus. Jako druhý cíl jsem si stanovil ověřit přínos alternativních frakcionačních režimů, zejména hyperfrakcionace u pacienta v pokročilém stádiu malobuněčného karcinomu plic. Třetím cílem bylo zjistit zda hyperfrakcionační režim u tohoto typu nádoru má vliv na průběh nemoci. Prokázalo se, že větší počet frakcí za den s menší dávkou na frakci, celkově zkrátí dobu ozařování, což vede k lepší regionální a lokoregionální kontrole. Tato nemoc však vyžaduje také léčbu pomocí chemoterapie, která se prováděla u tohoto pacienta před zahájením radioterapie z důvodu lepší senzitivity nádorových bujení na následnou radioterapii. I přes tyto možnosti léčby došlo u pacienta k celkové remisi onemocnění, která vedla ke smrti pacienta.

26 SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ

1. BINAROVÁ, A. *Radioterapie*. 1. vyd. Ostravská univerzita v Ostravě, 2010, 251 s. ISBN 978-80-7368-701-4
2. ČESKO. *Zákon č. 96/2004 o podmínkách získávání a uznávání způsobilosti k výkonu nelékařských zdravotnických povolání a k výkonu činnosti souvisejících s poskytováním zdravotní péče a o změně některých souvisejících zákonů* In: Sbíрка zákonů České republiky. 2008, s. 5211. Dostupný také z: <http://www.mvcr.cz/soubor/sb109-08-pdf.aspx>
3. HYNKOVÁ, L., a kol. *Základy Radiační onkologie*. Brno: Masarykova univerzita, 2012, 247 s. ISBN 978-80-2106-061-6
4. KLENER, P., a kol. *Klinická onkologie*. Praha: Galén, 2002, 686 s. ISBN 807-26-215-13
5. KYRÁLIOVÁ, E., *Alternativní frakcionační režimy v léčbě nádorů hlavy a krku*. Plzeň: Západočeská univerzita, 2013, 58 s.
6. ŠLAMPA, P., a kol., *Radiační onkologie v praxi*. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2004, 457 s. ISBN 978-80-7262-469-0
7. VOMÁČKA, J., NEKULA, J., KOZÁK, J. *Zobrazovací metody pro radiologické asistenty*. 1. vyd. Olomouc: Palackého univerzita, 2012, 153 s. ISBN 978-80-244-3126-0
8. *Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy* [online]. © 1992, US National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda MD, 20894 USA.
Dostupné z <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1480768>

27 SEZNAM ZDROJŮ OBRÁZKŮ

1. Schéma dolet záření. In: *Google* [online]. 2002 [cit. 2014-08-15].

Dostupné z:

http://www.energyweb.cz/web/index.php?display_page=2&subitem=2&slovník_page=ioniz_zar.html

2. Schéma radioaktivita beta mínus. In: *Google* [online]. 2007 [cit. 2014-08-15].

Dostupné z: <http://astronuklfyzika.cz/JadRadFyzika2.htm>

3. Schéma radioaktivita beta plus. In: *Google* [online]. 2007 [cit. 2014-08-15].

Dostupné z: <http://astronuklfyzika.cz/JadRadFyzika2.htm>

4. Schéma fotoelektrický jev. In: *Google* [online]. [cit. 2014-08-15].

Dostupné z: <http://cz7asm.wz.cz/fyz/index.php?page=nepioza>

5. Schéma Comptonův rozptyl. In: *Google* [online]. [cit. 2014-08-15].

Dostupné z: <http://cz7asm.wz.cz/fyz/index.php?page=nepioza>

6. Schéma tvorba elektron-pozitronových párů. In: *Google* [online]. [cit. 2014-08-15].

Dostupné z: <http://cz7asm.wz.cz/fyz/index.php?page=nepioza>

28 SEZNAM ZDROJŮ TABULEK

1. HYNKOVÁ, L., a kol. *Základy Radiační onkologie*. Brno: Masarykova univerzita, 2012, 247 s. ISBN 978–80–2106–061–6

