

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií

Radioterapie glioblastomu

Jakub Samek

Bakalářská práce

2016

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2014/2015

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Jakub Samek**
Osobní číslo: **Z13068**
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Radiologický asistent**
Název tématu: **Radioterapie glioblastomu**
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. Studium literatury, sběr informací a popis současného stavu řešené problematiky.
2. Stanovení cílů a metodiky práce.
3. Příprava a realizace výzkumného šetření dle stanovené metodiky.
4. Analýza a interpretace získaných dat.
5. Zhodnocení výsledků práce.

Rozsah grafických prací: dle doporučení vedoucího

Rozsah pracovní zprávy: 35 stran

Forma zpracování bakalářské práce: tištěná/elektronická

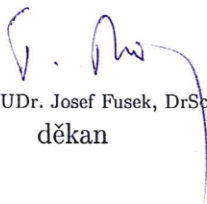
Seznam odborné literatury:

1. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. Radiační onkologie. 1. vyd. Praha: Galén, 2007, 457 s. ISBN 978-80-7262-469-0
2. HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. Základy radiační onkologie. 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2012, 247 s. ISBN 978-80-210-6061-6
3. BINAROVÁ, Andrea. Radioterapie. 1. vyd. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, 2010, 253 s. ISBN 978-80-7368-701-4
4. ČIHÁK, Radomír, a kol. Anatomie. 2. vyd. Praha: Grada, 2004, 673 s. ISBN 80-247-1132-x

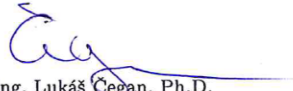
Vedoucí bakalářské práce: **prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.**
Katedra informatiky, managementu a radiologie

Datum zadání bakalářské práce: **1. prosince 2014**

Termín odevzdání bakalářské práce: **9. května 2016**


prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.
děkan

L.S.


Ing. Lukáš Čegan, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 1. března 2016

Prohlášení autora

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, 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 6. 5. 2016

Jakub Samek

PODĚKOVÁNÍ

Tímto bych chtěl poděkovat prof. MUDr. Jiřímu Peterovi Ph.D. za cenné rady, trpělivost a toleranci při odborném vedení mé práce. Dále bych rád poděkoval kolektivu lékařů, fyziků a radiologických asistentů kliniky onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

ANOTACE

Název mé Bakalářské práce zní radioterapie glioblastomu. Práce je rozdělena na teoretickou a praktickou část. V teoretické části se zabírám epidemiologií, etiologií, příznaky, diagnostikou, patofyziologií a radioterapií glioblastomu. V praktické části se budu zabývat vytvořením kazuistiky, TCP/NTCP modelu a dose volume histogramu u pacienta s glioblastomem.

KLÍČOVÁ SLOVA

Radioterapie, glioblastom, dávka, TCP

TITLE

Radiotherapy of glioblastoma

ANNOTATION

The title of my bachelor thesis is radiotherapy of glioblastoma. The thesis is divided into a theoretical and a practical part. In the theoretical part, I focus on epidemiology, etiology, symptoms, diagnosis, pathophysiology and radiation therapy of glioblastoma. In the practical part, I present a case report on radiotherapy of a patient with glioblastoma and prediction of tumor control probability and normal tissue complication probability.

KEYWORDS

Radiotherapy, glioblastoma, dose, TCP

OBSAH

0	Úvod	12
1	Cíl práce	13
TEORETICKÁ ČÁST		14
2	IONIZUJÍCÍ ZÁŘENÍ	14
2.1	Přímo ionizující záření	14
2.2	Nepřímo ionizující záření	14
3	INTERAKCE ZÁŘENÍ S LÁTKOU	15
3.1	Fotoelektrický jev.....	15
3.2	Comptonův rozptyl.....	15
3.3	Tvorba elektron – pozitronových párů	16
4	FYZIKÁLNÍ VELIČINY V RADIOTERAPII.....	17
4.1	Dávka záření	17
4.2	Kerma	17
4.3	Expozice	17
5	ANATOMIE	18
5.1	Neuron	18
5.2	Neuroglie	18
5.2.1	Astrocyty	18
5.2.2	Oligodendrocyty	19
5.2.3	Mikroglie	19
5.3	Mozkový kmen	19
5.3.1	Prodloužení mícha – medulla oblongata	19
5.3.2	Varolův most – pons Varoli.....	20
5.3.3	Střední mozek – mesencephalon.....	20
5.4	Mozeček – cerebellum.....	20
5.5	Mezimozek – diencefalon.....	20
5.6	Koncový mozek - telencephalon.....	21

6	TNM KLASIFIKACE	22
6.1	Obecný popis TNM systému	23
6.2	Klinická klasifikace TNM systému	23
7	FRAKCIONACE.....	24
8	KLASIFIKACE ASTROCYTÁLNÍCH NÁDORŮ.....	25
9	TUMOR CONTROL PROBABILITY – TCP MODEL.....	26
10	DEFINICE CÍLOVÉHO OBJEMU.....	27
10.1	základní objemy, které ICRU 50 definuje	27
11	GLIOBLASTOM – GLIOBLASTOM MULTIFORME.....	28
11.1	Historie glioblastomu.....	28
11.2	Epidemiologie	28
11.3	Etiologie	28
11.4	Příznaky	29
11.5	Diagnostika	29
11.5.1	Neurologické vyšetření.....	29
11.5.2	Zobrazovací techniky	29
11.5.3	Analýza mozkové tkáně	30
11.6	Patofyziologie.....	30
11.7	Radioterapie	31
11.8	Cílové objemy	32
11.9	Frakcionace a dávka záření	33
11.10	Kritické struktury a toleranční dávky u standardní frakcionace.....	34
	PRAKTICKÁ ČÁST.....	35
12	Radioterapie glioblastomu	35
12.1	Anamnéza, popis případu.....	35
12.2	Fixace pacienta	37
12.3	Plánovací CT	38

12.4	Zakreslení cílových objemů a sestavení ozařovacího plánu	39
12.5	Ozáření na lineárním urychlovači.....	41
12.6	Ukončení léčby.....	41
12.7	Dose volume histogram	42
12.8	Modelování pravděpodobnosti kontroly nádoru	43
12.9	TCP/NTCP model.....	44
13	DISKUZE.....	45
14	ZÁVĚR	47
15	POUŽITÁ LITERATURA	48

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1 Fotoelektrický jev.....	15
Obrázek 2 Comptonův rozptyl.....	16
Obrázek 3 Vznik elektron-pozitronových párů.....	16
Obrázek 4 glioblastom na T2 a FLAIR sekvencích na MR před operací	35
Obrázek 5 T1 coronární a sagitální řez na MR před operací glioblastom.....	36
Obrázek 6 T1 s kontrastem na MR coronární a sagitální řezy po operaci GTV2 kavita+ reziduum tumoru	36
Obrázek 7 T2 a Flair sekvence na MR po operaci GTV1 kavita s edémem	37
Obrázek 8 vodní lázeň.....	37
Obrázek 9 termoplastická maska	38
Obrázek 10 CT skeny u plánování	39
Obrázek 11 zakreslení cílových objemů T1	39
Obrázek 12 rozložení dávky na cílovou krajinu	40
Obrázek 13 DVH křivka (dose volume histogram)	40
Obrázek 14 ozařovací pole	40
Obrázek 15 DVH (dose volume histogram)	42
Obrázek 16 TCP/NTCP model	44
Tabulka 1 Toleranční dávky u rizikových orgánu, při standardní frakcionaci.....	34

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

RTG – rentgen, rentgenový

Gy – gray, jednotka absorbované dávky

CNS – centrální nervová soustava

TNM - Tumor, Nodus, Metastasis

UICC - International Union Against Cancer

NSD – normální standardní dávka

TDF – time – dose - fraction

WHO – World health organization

TCP – tumor kontrol probability

NTCP – normal tissue complication probability

ICRU - International Commission on Radiation Units and Measurements

CT - Computed tomography – počítačová tomografie

MR – magnetická rezonance

AA – anaplastický astrocytom

GTV - gross tumor volume

PTV - planning target volume

CTV - clinical target volume

IGRT - image guided radiotherapy

IMRT – intensity modulated radiotherapy

VMAT - volumetric modulated arc therapy

DVH - dose volume histogram

0 ÚVOD

V práci s názvem „Radioterapie glioblastomu,“ je patrné, že hlavní cíl této práce spočívá v radioterapii tohoto onemocnění. Glioblastom se řadí mezi nejzhoubnější onemocnění jak mozku, tak celého organismu. Součástí radioterapie glioblastomu, je i chirurgické vynětí nebo maximální resekce tumoru. Následně se dostává na řadu radioterapie. Pokud je ovšem nádor inoperabilní, proces chirurgického zákroku, je přeskočen a je přistoupeno k paliativní radioterapii. Glioblastom je rychle rostoucí nádor, který se vyskytuje u všech věkových skupin. Před samotnou radioterapií, se přistupuje k tzv. procesu plánování. Při tomto procesu, radiační fyzik, nebo lékař zakresluje cílové struktury i cílové objemy do ozařovacího plánu. Plánování je nedílnou součástí samotné radioterapie. Technika a plánování radioterapie, musejí být minimálně 3D komfortní. IMRT technika je ideální při ozařování glioblastomu. Díky multileaf kolimátoru, který je u techniky IMRT součástí, je dosaženo většího šetření okolí cílového objemu proti záření. Při frakcionaci, je nutno brát ohled na kritické orgány a velikost objemu PTV. Celkovou dávku záření je nutno individuálně upravovat. Standardně se využívá ozařování dávkou 60Gy (5x 2,0 Gy/týden). Nemocní postihnutí glioblastomem se bohužel nedožívají dlouhé doby, proto je důležité provést léčebné ukony tak, aby byla co možná nejvyšší kvalita jejich následného života.

1 CÍL PRÁCE

Hlavním cílem této práce je vytvoření kazuistiky u 1 retrospektivního pacienta léčeného s glioblastomem, vytvořit dose volume histogram a následně zhotovit TCP/NTCP model.

TEORETICKÁ ČÁST

2 IONIZUJÍCÍ ZÁŘENÍ

Ionizující záření je takové záření, které dostatečně vysokou energii kvant dokáže vyrazit elektrony z obalu atomu, a tím látku ionizovat. (1. s. 101)

V radioterapii se ionizující záření využívá díky jeho specifickým účinků jak k terapii nenádorových onemocnění, tak k léčbě zhoubných i nezhoubných nádorů. (2. s. 6)

2.1 Přímě ionizující záření

Tvoří ho přímě nabitě částice, které mají natolik velkou kinetickou energii, aby vyvolaly ionizaci. Patří sem elektrony, pozitrony, protony a částice α , β .

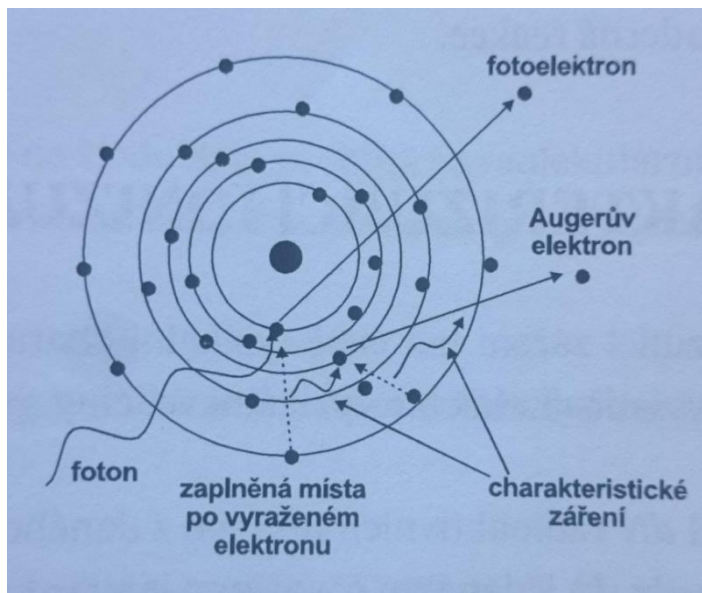
2.2 Nepřímě ionizující záření

Obsahuje nenabitě částice, které sami o sobě prostředí neionizují, ale při interakci s látkou předají svou kinetickou energii nabitým částicím, a ty způsobí ionizaci v dané látce. Patří sem fotony, neutrony apod. (3. s. 4)

3 INTERAKCE ZÁŘENÍ S LÁTKOU

3.1 Fotoelektrický jev

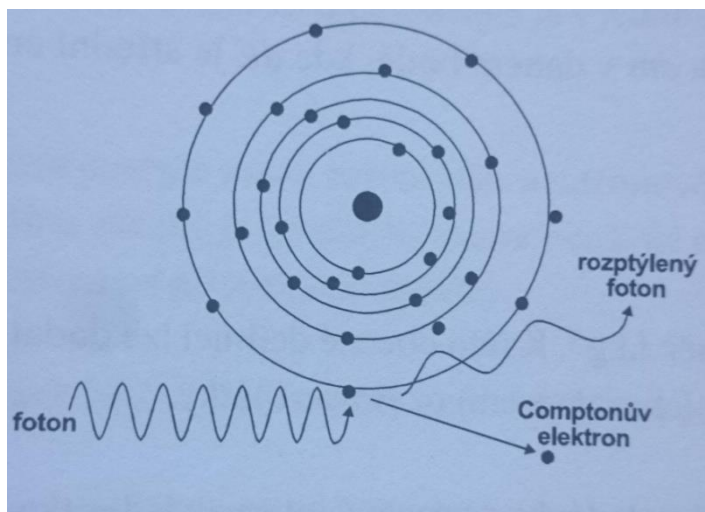
Ke vzniku fotoefektu dochází srážkou fotonu a elektronu vázaným v obalu atomu. Foton předá všechnu svou energii elektronu a vymizí. Energie, která byla předána elektronu, se spotřebuje na jeho vyvázání z obalu atomu a na kinetickou energii vyraženého fotoelektronu. Za pomoci této energie dojde k uvolnění z vazby v atomu, a elektron vyletí s kinetickou energií stanovenou rozdílem energie záření. Při pohybu bude Fotoelektron narážet mezi atomy, ionizovat je. Poté zabrzdí a popřípadě zrekombinuje s jiným atomem. Na volné místo po elektronu přeskočí elektron z vyšší slupky atomu. Dojde k vyzáření energetického rozdílu vazbové energie mezi vyšší a nižší slupkou ve formě fotonu. Vyzáří se charakteristické RTG záření. (1. s. 115 – 116)



Obrázek 1 Fotoelektrický jev (4)

3.2 Comptonův rozptyl

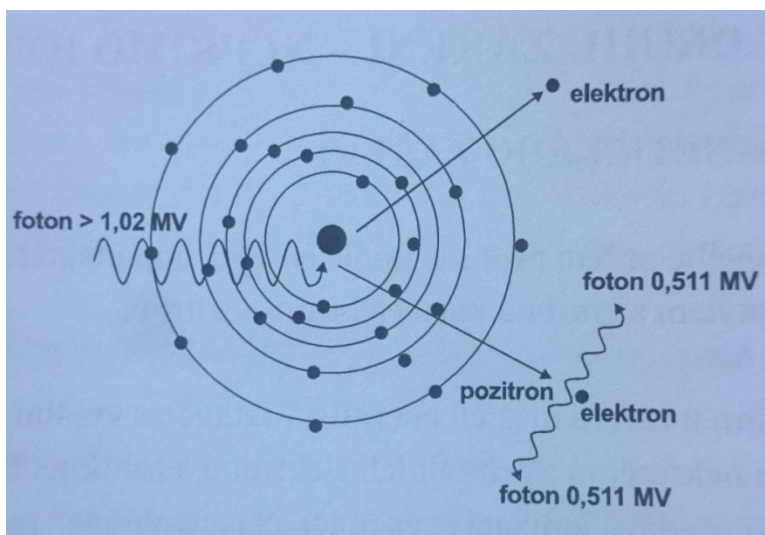
Comptonův rozptyl je z velké části typický u středních energií záření, které jsou v rozmezí (100 keV – 10MeV). Při srážce fotonu s elektronem mu foton předá pouze část své energie, odrazí se od elektronu se změněným směrem pohybu a nižší energií. Při srážce elektronu dojde k urychlení na danou kinetickou energii a ionizaci. Může dojít k několika opakovaní comptonova rozptylu až do doby, kdy foton opustí látku, nebo po ztrátě své energie zanikne fotoefektem. (1. s. 116)



Obrázek 2 Comptonův rozptyl (4)

3.3 Tvorba elektron – pozitronových párů

Jestliže do látky pronikne foton o energii větší než $1,022\text{MeV}$, pak se foton po průletu okolo jádra atomu může změnit na dvojici částic - elektron a pozitron. Z těchto dvou částic zůstává trvale v látce pouze elektron. Po zabrzdění pozitronu dochází k anihilaci s dalšími elektrony, za vzniku dvou fotonů záření gama o energii 511KeV .(1. s.116 - 117)



Obrázek 3 Vznik elektron-pozitronových párů (4)

4 FYZIKÁLNÍ VELIČINY V RADIOTERAPII

4.1 Dávka záření

Dávka záření v tkáni (ozařovaný objem) je absorbovaná energie záření v 1 kg látky.

Jednotka: 1 Gy. Dělí se na:

Povrchová dávka – Dávka na ozařovaném objemu.

Maximální dávka – Nejvyšší dávka v ozařovaném objemu.

Minimální dávka – Nejnižší dávka u daného objemu.

Hlubková dávka – Je formulována jako dávka na centrálním paprsku svazku záření k dané hloubce pod povrchem.

Dávkový příkon - Je formulován jako přírůstek dávky za jednotku času.

Jednotka: 1 Gy za sekundu

4.2 Kerma

Kerma je definována jako podíl kinetické energie všech nabitých částic uvolněných nenabitými ionizujícími částicemi v určitém objemu o určité hmotnosti. Kerma se využívá ve sféře nepřímo ionizujícího záření.

Jednotka: 1 Gy

Kermový příkon - Je charakterizován jako nárůst kermy za jednotku času.

Jednotka: 1 Gy za sekundu

4.3 Expozice

Je to poměr hodnoty celkového elektrického náboje iontů vytvořených ve vzduchu při celkovém zabrzdění všech elektronů a pozitronů, které byly uvolněny v objemu vzduchu o určité hmotnosti. Expozice je charakterizována jedině pro vzduch.

Jednotka: Coulomb na kilogram

Expoziční příkon - Expoziční příkon je nárůst expozice za jednotku času. (5. s. 20 – 23)

5 ANATOMIE

5.1 Neuron

Je primární a funkční jednotkou nervové soustavy. Tělo nervové buňky, obsahující jádro, je mnohdy označováno názvem perikaryon. Výběžky, které nervová buňka obsahuje se podle vedení směru označují jako dendrity, jenž přijímají podněty a vzruchy, které vedou do buňky, a osamocený neurit vodící vzruch z buňky, který ovlivní další struktury (žláza, sval. Vlákno apod.) Nervová buňka je jednotka nervové tkáně a se svými výběžky, je označována názvem neuron. Nervové buňky společně s výběžky tvoří trojrozměrnou síť, ale každá nervová buňka a její výběžky zůstávají osamostatněnou, od dalších buněk oddělenou jednotkou, která vzruchy dostává a zvláštními kontakty zvanými synapse vzruchy sama přenáší. Přenášení vzruchu dojde vyloučením látky zvané mediátor do synaptické štěrbiny, kde mediátor působí elektrochemickým procesem na membránu další nervové buňky. Tím dojde k přenosu vzruchu na buňku. (6. s. 211 – 212)

5.2 Neuroglie

Neuroglie, je pojmenování souboru buněk v CNS s různou formou a řadou funkcí. Buňky glie mají pro nervové buňky nutritivní a podpůrnou funkci, další tvoří obaly nervových vláken, jiné disponují obrannou a fagocytární funkcí. Zpravidla se rozlišují podle funkce a tvaru na:

- astrocyty,
- oligodendrocyty,
- a mikroglie.

5.2.1 Astrocyty

Nachází se po celém CNS. Podle formy se dají rozdělit na plasmatické astrocyty a fibrilární astrocyty. Plasmatické astrocyty mají široké, nepravidelné, ke konci rozšířené výběžky, naopak fibrilární astrocyty mají výběžky početné, dlouhé a jemné. Výběžky astrocytů naléhají na těla i výběžky nervových buněk, pro které udržují homeostatickými mechanismy vhodné prostředí. Zvláště zajišťují iontovou rovnováhu okolí neurocytů synapse na nervových buňkách, a neurocyty izolují od okolí. Přijímají a uvolňují určité látky s funkcí mediátoru (taurin, glutamát), a také vlastní funkce imunobiologické.

5.2.2 Oligodendrocyty

Tyto buňky jsou svou stavbou menší než astrocyty. Mají kulaté či mnohoúhelníkové tělo, ve kterém se nachází poměrně malé jádro. Tělo těchto buněk vysílá menší množství výběžků, které se v různých směrech větví. Kolem těl neuronů se oligodendrocyty nacházejí jako satelitní buňky a jsou s nimi v kontaktu. Oligodendrocyty se také účastní na trofice axonu. Metabolity můžou přecházet z axonu do myelinové pochvy a naopak, tímto tvoří a udržují prostředí, v němž se axony nalézají.

5.2.3 Mikroglie

Mikroglie jsou astrocytům a oligodendrocytům podobné, nicméně jsou menší. Mají jádro bohaté na chromatin. Mikroglie mají dlouhé dále se dělicí výběžky. Mikroglie se chovají obdobně jako makrofágy ve vazivu a jsou spuštěny při zánětlivých a degenerativních procesech v CNS . Fagocytují zanikající složky na poškozených místech tkáně.

(6. s. 226 – 227)

5.3 Mozkový kmen

Mozkový kmen se skládá z prodloužené míchy, Varolova mostu a středního mozku. Mozkový kmen je pokračováním míchy a jsou zde umístěna centra pro vitální funkce. Ventrální plochou leží mozkový kmen na kosti týlní v zadní jámě lební. Mozeček na něho naléhá a je s ním spojený z dorzální strany, kde spolu zcela vyplňují zadní jámu lební. Od jiných struktur jsou odděleny duplikaturou dura mater, tentorium cerebelli.

(7. s. 274 – 276)

5.3.1 Prodloužení mícha – medulla oblongata

Vytváří pokračování hřbetní míchy nad velkým týlním otvorem. Do Varolova mostu se zanořuje svým horním koncem. Na přední straně je slabě rozšířena v pyramidy a olivy. Horní plocha Varolova mostu spolu s horní plochou prodloužené míchy tvoří dno čtvrté mozkové komory, překryté mozečkem. Pro svůj tvar se toto dno nazývá fossa rhamboidea. Kaudálním směrem se zužuje do centrálního kanálku nahoru do Sylviova kanálku. Ve čtvrté komoře vytváří šedá hmota jádra, v kterých motorická vlákna začínají a senzitivní končí u většiny hlavových nervů. Síť nervových buněk, která se nachází mezi hlavovými nervy, se označuje jako retikulární formace. (8. s. 212)

5.3.2 Varolův most – pons Varoli

Varolův most je příčný mohutný val, který se nachází mezi středním mozkem a prodlouženou míchou. Oba jeho konce se zanořují do mozečku. Varolův most je stavebně i funkčně přímým pokračováním prodloužené míchy. Bílá hmota obsahuje sestupné i vzestupné dráhy a šedá hmota tvoří jádra hlavových nervů. Ze spodní plochy Varolova mostu vystupuje trojklaný nerv. (8. s. 213)

5.3.3 Střední mozek – mesencephalon

Utváří konečnou část kraniálního úseku mozkového kmene. Na pons Varoli navazuje kaudálně, kraniálně pak spojuje mezimozek a koncový mozek probíhajícími vlákny v crura mesencephali. Střední mozek tvoří ventrálně uložené mozkové stvolky, mezi nimi se nachází hluboká vkleslina, která je viditelná na mozkové bazi. Tegmentum vytváří další vrstvu. Dále obsahuje tectum uložené nad tagmentem, jenž obsahuje collicule superiores a inferiores. V hloubce tagmenta se nachází párová ploténka tmavě pigmentované šedé hmoty (substantia nigra) a ovoidní párové jádro (nukleus ruber)

(7. s. 282)

5.4 Mozeček – cerebellum

Nachází se v zadní jámě lební. Je umístěn dorsálně od pontu a prodloužené míchy, jako dorsálně vyklenutý, zaoblený útvar. Mozeček se dělí na tři laloky transversálními rýhami. Menšími rýhami jsou pak v každém laloku oddělené úseky – lobuli – na hemisférách i na vermis. (6. s. 252 – 254) Primární funkcí mozečku je udržování vzpřímené polohy a rovnováhy, řízení a koordinace pohybů, regulace svalového tonu. Mozeček je paralelně zapojen k systému motorických drah. (7 s. 285)

5.5 Mezimozek – diencephalon

Další organizační úroveň CNS představuje mezimozek. Je uložen mezi koncovým mozkem a mozkovým kmenem. Mezimozek se skládá z: Epithalamu, Metathalamu, Thalamu, Subthalamu, Hypothalamu a Hypophysis cereberi.

Epithalamus

Skládá se z nepárové šišinky, epiphysis, a ncl. Habenulae. Epifiza se nachází mezi thalamy, při zadním okraji stropu 3. Komory. V epifýze je obsažen melatonin.

Metathalamus

Metathalamus je zapojen do určitého smyslového cití. Je tvořen dvěma vyvýšeninami v zadní části pod pulvinárem thalamu. V jedné vyvýšenině vedou sluchové dráhy do sluchové kůry v temporálním laloku, v druhé vyvýšenině vedou zraková vlákna do zrakové kůry v týlních lalocích.

Thalamus

Thalamus je párový organ. Laterálně srůstá v telencephalon, mediálně označuje 3. mozkovou komoru. Ventrálně s hypothalamem a subthalamem. Umožňuje převod impulzů mozkovým kmenem z periferie do určitých korových oblastí, do klíčových center mozečku a zprostředkuje přenos do asociačních oblastí kůry. (6. s. 285 – 286)

Subthalamus

Subthalamus je místo kaudálně a ventrálně od thalamu, zevně od hypothalamu. Jsou tu začleňována jádra, která jednotný původ zřejmě nemají, a odkud se také odloučila některá jádra integrovaná v odlišných úsecích centrální nervové soustavy. Patří sem struktury nukleus subthalamicus a zona incerta. (6. s. 262)

Hypothalamus

Hypothalamus vytváří přední stěnu a dno 3 komory mozkové. Sulcus hypothalamicus jej odděluje od thalamu. Uspořádání buněk v hypothalamu je buď do jader nebo arei. Kontroluje a ovlivňuje mnoho životně důležitých funkcí a reflexů. (7. s. 287 – 288)

Hypophysis cereberi – podvěsek mozkový

Hypofýza je žláza uložena ve fossa hypophysialis v kosti klínové. V hypofýze dochází k produkci důležitých hormonů (LH, FSH, TSH, STH, ACTH, MSH) (7. s. 288 – 290)

5.6 Koncový mozek - telencephalon

Koncový mozek utváří levou a pravou hemisféru. Hemisféry jsou od sebe odděleny rýhou, která se nazývá fissura longitudinalis cereberi. Mezi sebou jsou propojeny mohutným svazkem vláken, spojující stejná místa na hemisféře. Na hemisféře jde rozeznat mozkovou kůru, pod kůrou bílou hmotu a uvnitř uložená bazální ganglia. (7. s. 290)

6 TNM KLASIFIKACE

Je jedna ze základních mezinárodních klasifikací hodnotící solidní zhoubné nádory v onkologii. Anatomický rozsah nádorového onemocnění je jejím základním klasifikačním kritériem. Pravidla TNM systému vznikla již v polovině minulého století. S podporou International Union Against Cancer (UICC) byla v následujících desetiletích TNM klasifikace, včetně rozřídění klinických stádií, krok za krokem zavedena pro všechny významné anatomické lokalizace. Změny a úpravy v TNM klasifikaci průběžně vyžádal pokrok v medicíně i nové poznatky o vývoji a prognóze nádorových onemocnění. Proto byla tato klasifikace od 60. let minulého století do roku 2009 periodicky aktualizována v šesti vydáních. V roce 2010 UICC vydala sedmé vydání TNM klasifikace. Nejvýznamnější změnou ve vydání z roku 2010 je zrušení kategorií MX, PM0 a pMX. Tato změna však Radou Národního onkologického registru České republiky nebyla akceptována. (9. s. 149)

Ctěnou tradicí se stalo rozdělení zhoubných nádorů do anatomických stádií (staging). Pro účel analyzovat skupinu pacientů je těchto metod často nezbytné. UICC klade důraz na dosažení shody v zápise, přesné informace o anatomickém rozsahu onemocnění pro každou lokalizaci, neboť histopatologická klasifikace a výstižný klinický popis zhoubných nádorů může napomáhat řadě kolektivních cílů.

Primárním cílem mezinárodní dohody o klasifikaci zhoubných nádorů podle rozsahu onemocnění je přinést metodu, která zprostředkuje jiným klinické zkušenosti jednoznačným způsobem.

Existuje řada kritérií a podkladů, které jsou důležité pro klasifikaci nádorových onemocnění, jako jsou například klinický a patologicko-anatomický rozsah onemocnění, věk a pohlaví nemocného, doba po kterou trvají známky choroby či symptomy, histologický typ a stupeň diferenciací. Všechny uvedené parametry, jak je známo, ovlivňují výsledný stav onemocnění. Primárním kritériem TNM systému je klasifikace anatomického rozsahu, jež je histopatologicky (dle možností) a klinicky určen. (10. s. 17)

6.1 Obecný popis TNM systému

Hodnocení anatomického rozsahu nemoci je u TNM systému rozděleno do tří složek.

T - Rozsah primárního nádoru.

N - Rozsah metastáz a jejich přítomnost nebo nepřítomnost v regionálních mízních uzlinách.

M – Přítomnost nebo nepřítomnost vzdálených metastáz. (10 s. 18)

6.2 Klinická klasifikace TNM systému

T – Primární nádor.

TX – Nelze zhodnotit primární nádor.

T0 – Bez přítomnosti primárního nádoru.

Tis – Karcinom in situ.

T1, T2, T3, T4 – Zvětšující se místo rozsahu nebo velikost primárního nádoru.

N – Regionální mízní uzliny.

NX – Regionální mízní uzliny není možné zhodnotit.

N0 – Regionální mízní uzliny bez přítomnosti metastáz.

N1, N2, N3 – Zvětšující se postižení regionálních mízních uzlin.

M – Vzdálené metastázy.

MX – Nelze zhodnotit vzdálené metastázy.

M0 – Bez známek vzdálených metastáz.

M1 – Vzdálené metastázy. (10. s. 20)

7 FRAKCIONACE

K rozvoji metod frakcionace docházelo již v počátcích, zejména empiricky. Vývoj frakcionace vycházel z minulosti, kdy se zkoumalo, jak zvýšit dávku záření na nádorovou tkáň a současně poskytnout zdravé tkáni částečnou reparaci z buněčného poškození. Zprvu se účinky za pomoci frakcionace sledovaly přímo na tkáni a při začínajícím poškození se radioterapie mohla ukončit kdykoliv. Tolerance na kůži byla limitujícím faktorem. Coutard a Strandquist byli považováni za průkopníky frakcionace. Strandquist setrojl graf, na základě pozorování biologického efektu záření a času. Tento graf se v různých podobách publikuje dodnes. Ellis, který vycházel ze Strandquistova pojetí, začlenil do koncepce dávka/čas i frakcionaci (Ellisova formule NSD – nominální standardní dávka). TDF (time-dose-fraction) je další používaná formule, která z radiobiologického záření rovněž vychází. (5. s. 169)

8 KLASIFIKACE ASTROCYTÁLNÍCH NÁDORŮ

U většiny případů, jsou mozkové nádory pojmenovány podle specifických typů buněk, ze kterých pocházejí. Obecný termín, pro nádory, které pocházejí z gliových buněk je gliom. Rozlišujeme několik typů gliových buněk, které rozeznáváme pod mikroskopem. Nejčastějším primárním nádorem na mozku je astrocytom.

klasifikační systém světové zdravotnické organizace (WHO) dělí astrocytomy do následujících čtyř typů nebo tříd

Třída I – pilocytický astrocytom

Je charakterizován jako pomalu rostoucí astrocytom, který se obvykle nešíří do dalších částí centrálního nervového systému. Tento astrocytom je považován za nejméně maligní ze všech 4 tříd.

Třída II – Low-grade astrocytom

Tento typ astrocytomu, je také relativně pomalu rostoucí, avšak rychleji rostoucí než pilocytický astrocytom. Může i nemusí napadnout zdravou mozkovou tkáň a má tendenci recidivovat.

Třída III. – Anaplastický astrocytom

Tento typ astrocytomu má sklon infiltrovat zdravou mozkovou tkáň a po ukončení léčby se zpětně vracet. Anaplastické astrocytomy jsou vzácné a tvoří jen 5% všech mozkových nádorů.

Třída IV. – Glioblastom Multiforme

Je typem vysoce maligního a rychle rostoucího astrocytomu. Pod mikroskopem, lze v nádoru pozorovat několik různých typů buněk, včetně astrocytů a oligodendrocytů. Lze pozorovat oblasti nekrózy ve středu nádoru. Glioblastom multiforme má tendenci rychle se rozrůstat a napadat zdravou mozkovou tkáň. Představuje asi 25% všech primárních nádorů mozku.

(11. s. 16 - 17)

9 TUMOR CONTROL PROBABILITY – TCP MODEL

Se stoupající dávkou záření počet kmenových nádorových buněk klesá a zvyšuje se pravděpodobnost kontroly nádoru (tumor control probability, TCP). Nicméně vztah mezi dávkou a kontrolou nádoru není lineární. Zdar či nezdar záleží na usmrcení poslední kmenové buňky. U grafu závislosti pravděpodobnosti lokální kontroly konkrétního nádoru jde od 0 % až po konkrétní prahovou dávku, poté následuje prudký vzestup až k 100 % pravděpodobnosti lokální kontroly, kdy nastane usmrcení poslední buňky. U grafu TCP má křivka esovitý průběh. Protože usmrcování nádorových buněk je nahodilý proces, bude výsledkem expozice série totožných nádorů konstantní dávce záření poissonova distribuce počtu přežívajících klonogenů v nádoru.

(12. s. 29)

10 DEFINICE CÍLOVÉHO OBJEMU

Aplikace co nevyšší dávky záření tzv. tumorocidní dávky s cílem destrukce všech nádorových buněk v určité oblasti se nazývá cílový objem. Cílový objem zahrnuje jak samotný nádor, tak i oblast, která primární nádor obklopuje. U resekovatelných nádorů cílový objem zahrnuje lůžko po nádoru. V oblasti obklopující primární nádor lze předpokládat minimální populaci nádorových buněk, nicméně je vhodné ji začlenit do ozařovacího objemu. Do cílového objemu patří i bezpečnostní lem, který označuje takovou oblast nádoru, která se s pomocí fyziologických pochodů pohybuje. Do těchto fyziologických pochodů patří například dýchací a trávicí pohyby. Bezpečnostní lem zabezpečuje, že nádor bude neustále v ozařovaném poli při vlivu fyziologických pohybů.

Report 50 mezinárodní organizace ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements), který udává nejužívanější definici cílového objemu, díky níž se specifikuje cílový objem k 100% izodoze, která by se měla nalézat ve středu cílového objemu. (5. s.26)

10.1 základní objemy, které ICRU 50 definuje

GTV (gross tumor volume) – objem vlastního nádoru.

CTV (clinical target volume) – klinický cílový objem zahrnující GTV a lem nádoru.

PTV (planning target volume) - plánovaný cílový objem, v kterém se nachází GTV, CTV a bezpečnostní lem. Tento lem bere v úvahu nejistoty související s nepřesnostmi radioterapie, chyby v nastavení pacienta a fyziologické pohyby nádoru. (5. s. 26)

11 GLIOBLASTOM – GLIOBLASTOM MULTIFORME

Glioblastom je nejčastější a nejvíce agresivní maligní primární nádor mozku. Tyto nádory obsahují různé buněčné typy, proto jméno multiforme, z nichž nejčastější jsou buňky astrocytální. Většina z těchto nádorů se vyskytuje v mozkových hemisférách, ale mohou vznikat i v jiných částech mozku, jako například v mozkovém kmeni nebo v corpus callosum. Buňky z těchto nádorů rostou rychle, nelze je dobře určit, a mohou se šířit po celém mozku. (13)

11.1 Historie glioblastomu

Glioblastom byl poprvé identifikován v roce 1863 Dr. Rudolfem Virchowem jako nádor z gliových buněk. Původně byl známý jako spongioblastom multiforme, ale v roce 1926 neurochirurg / neuropatolog Dr. Percival Bailey a neurochirurg Dr. Harvey Cushing přejmenovali nádor jako glioblastom multiforme. Bailey a Cushing postřehli, že mnoho pacientů po neúplné odstranění mozkového gliomu přežilo déle, než se očekávalo, ve srovnání s ostatními. Tato skutečnost v kombinaci s jejich pozorováním, že všechny gliomy nemají podobné mikroskopické vlastnosti, je přivedla k provedení důkladné studie o klinické anamnéze a struktuře u více než 400 ověřených gliomy. Ve své práci byli schopni klasifikovat více než 13 druhů gliomu. Tyto studie z minulých dob spolu s obrovským pokrokem v klinickém, patologickém, molekulárním a genetickém výzkumu dnes odkrývají detailní identitu glioblastomu. (14)

11.2 Epidemiologie

Incidence u glioblastomu multiforme se uvádí mezi 3 – 4 případy na 100 000 obyvatel. Tvoří 75% všech high-grade gliomů. Každoročně se v České Republice diagnostikuje asi 350 pacientů s high-grade gliomem. Typicky postihuje osoby ve věku mezi 45 – 75 let. Glioblastomy bývají běžnější u mužů, než u žen. (15)

11.3 Etiologie

Vzniku nádorových onemocnění mozku nelze zabránit. Příčina vzniku těchto nádorů i dalších typů mozkových nádorů není znám. Ve všech tělesných buňkách je základním stavebním kamenem gen. Vědci identifikovali abnormality v genech různých chromozomů, které mohou hrát roli při rozvoji nádorů. Nicméně co způsobuje tyto abnormality je stále neznámé. Vědečtí pracovníci provádějící výzkumy společných vazeb u pacientů nenalezli žádné přímé příčiny vzniku. Většina mozkových nádorů není dědičná. (16)

11.4 Příznaky

Vzhledem k tomu, že glioblastomy většinou rychle rostou, jsou nejčastější příznaky způsobeny zvýšeným nitrolebním tlakem. Mezi tyto příznaky může patřit nevolnost, zvracení, ospalost a bolesti hlavy. V závislosti na umístění nádoru, se u pacientů mohou objevit řady další příznaků, jako je například slabost jedné poloviny těla, vizuální změny, poruchy řeči nebo paměti. (17)

11.5 Diagnostika

Diagnostické testy jsou důležité nejen pro přesné zjištění onemocnění, ale také jsou nápomocné u progresu nemoci a jejím vlivu na léčbu. Chcete-li získat přesnou diagnózu glioblastomu, lékař musí vykonat následující.

11.5.1 Neurologické vyšetření

Během tohoto vyšetření neurolog hledá známky poruchy rovnováhy, poruchy vidění, ztráty sluchu a poruchy řeči. V mnoha případech jsou tyto příznaky spojeny s bolestmi hlavy, zmateností, dezorientací a ztrátou paměti.

11.5.2 Zobrazovací techniky

GBM i jiné mozkové nádory jsou detekovány pomocí výpočetní tomografie (CT) nebo pomocí magnetické rezonance (MRI). Skeny těchto přístrojů umožní určení velikosti a umístění nádoru. Napomáhá lékaři předvídat typ nádoru před histologickým vyšetřením. (18)

Magnetická rezonance

Magnetická rezonance a její rozšířená verze zahrnující spektrální MR, která rozlišuje metabolity a zdravou tkáň, je optimální k rozeznání radiační nekrózy a nádoru, patří mezi základní standardní vyšetření nádorových lézí CNS v diagnostice. Dále sem patří perfuzní MR, funkční MR či difúzní MR vyšetření. Vyšetření MR odhaluje heterogenní, expanzivně se chovající útvar častokrát přetlačující středočárové struktury a utlačující komory. Prstenčité zvýšení denzity se typicky objevuje na okraji centrálně uložených nekrotických, které přecházejí do okolního edému.

Počítačová tomografie

Výpočetní tomografie (CT) zprostředkuje lokalizaci nádoru, umožní stanovení struktury, velikosti a vztahu nádoru k okolním organům a tkáním. Nelze zanedbat nutnost pooperačního kontrolního vyšetření za pomoci CT ihned po operaci (48 – 72h), kvůli eventuelnímu zbytku

nádoru od pooperačního edému. CT vyšetření je nenahraditelné, pokud se naskytne kontraindikace pro MR.

Pozitronová emisní tomografie

Kromě další diagnostických možností je pozitronová emisní tomografie s ¹¹C-methioninem schopna, do jisté míry diferencovat recidivu nádoru od pseudoregrese i od pozdních postradiačních ložisek v mozkové tkáni. (15)

11.5.3 Analýza mozkové tkáně

Přesná diagnóza mozkových nádorů vyžaduje chirurgické vynětí nádoru, který se dále analyzuje pro potvrzení patogenu. Nádor často obsahuje více než jeden typ nádorových buněk, a proto je důležité odstranit a analyzovat. Tak moc mozkové tkáně, jak jen je to možné. Typ nádorových buněk, ovládající většinu nádoru určuje konečnou diagnózu. (18) Cytogenické vyšetření je nutné u pacientů dětského věku. (18) V oblasti mozkového kmene nebo ložiska s rizikem krvácejících komplikací je verifikace nádorového ložiska velmi problematická a často nemožná. (19. s. 10)

11.6 Patofyziologie

Existují dvě základní klasifikace glioblastomů, primární a sekundární. Primární glioblastom představuje přibližně 60% všech případů a obvykle se vyskytují u dospělých ve věku 50 let. Tyto nádory se objeví poměrně náhle, aniž by byl histopatologický důkaz jejich před existence (objeveny jsou méně než 3 měsíce před poškozením (lézí). Sekundární glioblastomy odpovídá cca 40% případů, ale na rozdíl od glioblastomů primárních se vyskytuje u pacientů mladších 45let. Vývoj sekundárního glioblastomu často vyplývá z nižších tříd astrocytálních nádorů a anaplastického astrocytomy (AA). Průběh trvá cca 4-5 let, jsou však případy, kde byl průběh pouze rok ale i 10 let. Bez ohledu na typ glioblastomu představuje doba přežití cca. 50 týdnů.

Vývoj glioblastomu se vyznačuje zpozorováním ztvrdnutím anaplastické hmoty a přítomností šedé masité hmoty v lokalizovaných oblastech hemoragické nekrózy, kde je nalezena většina živých nádorových buněk. Přítomnost nekrotických oblastí je základním rozlišovacím prvkem mezi glioblastomem a AA. Nádorové buňky glioblastomu o extrémně vysoké hustotě umožňují relativně snadné proniknutí pomocí vláknitých cest do jiných částí mozku.

Glioblastom přednostně napadá myelizované axony, základní vaskulární membrány a subependymu, většinou se vyskytuje v podkorové hmotě mozku (65%). Nádory proliferují prostřednictvím temporálního (31%), parietálního (24%), frontálního (23%) a okcipitálního (16%) laloku. Nicméně tvorba nádorů je zřídka izolována pouze v jednom z laloků, místo toho představuje kombinaci výše uvedených. Glioblastom je rovněž tvořen v hypotalamu, oblasti thalamu (20%), mozečku a zadní jámě lební (15%). Glioblastom se může rozvíjet i v mozkovém kmeni a míše, ale jedná se o vzácné případy.

Šíření glioblastomu je úzce spjato s mikrovaskulární proliferací v hypoxických oblastech mozku, často v důsledku VEGF (vascular endothelial growth faktor - vaskulární endotelový růstový faktor). Mikrovaskularizace je dalším klíčovým prvkem v odlišení glioblastomu od AA. Jakmile se glioblastom etabloval v podkorové části, působí i na přilehlou mozkovou kůru a bazální ganglia. Jak se tumor šíří přes corpus callosum, poškození se stává bilaterálně symetrické, což vede k charakteristickému "motýlímu" tvaru. (20)

11.7 Radioterapie

Radioterapie stále hraje nezastupitelnou úlohu při léčbě nádorů centrální nervové soustavy. Zejména po neúplně provedených extripacích, význačně zlepšuje léčebné výsledky high-grade gliomů. Pokud je pacient v dobrém stavu, je zároveň s radioterapií aplikována chemoterapie. Obvykle se aplikuje dávka 60 Gy (5 x 2,0 Gy/týden), v období šesti týdnů. Je nutno upravit celkovou dávku záření s ohledem na velikost ozařovaného objemu (PTV) a podle dávek na kritické orgány. Při zvyšování dávky nad 60 Gy nebo při použití frakcionace (ozařování 2x denně) nebylo výslovně prokázáno prodloužení přežití. Při těchto režimech dochází k vyšší toxicitě, proto je nutno jejich indikaci zvažovat individuálně. Předoperační CT a MR snímky i s jejich popisy musí mít radiační onkolog u plánování. U plánovacího systému radioterapie je možné zhotovení fúze předoperačního obrazu s pooperačním obrazovým nálezem. Přiměřenou spoluprací na ozařování musí zajistit celkový stav pacienta. Radioterapii lze indikovat u neověřených tumorů, jen ve výjimečných případech, jako při neúnosném riziku plynoucím z punkce v oblasti mozkového kmene. Technika a plánování radioterapie musejí být nejméně 3D konformní s použitím vykrývacích lamel kolimátoru u lineárního urychlovače, k modifikaci tvaru pole. Kontrolu polohy pacienta využívají moderní lineární urychlovače za pomoci CT vyšetření rovnou na ozařovacím stole. Tato technika se nazývá IGRT (image guided radiotherapy) či IMRT technika (intensity modulated radiotherapy), díky kterým se dá docílit i konkávních tvarů izodóz a tím šetření většího okolí cílového objemu proti záření. Ozařování IMRT technikou za rotačního pohybu hlavičky pak

využívají nejmodernější lineární urychlovače (VMAT technika – volumetric modulated arc therapy). Využíváním technik IMRT a VMAT dosáhneme maximálního šetření okolních tkání a vysoce konformního ozáření cílového objemu. (19 s. 10 – 11)

11.8 Cílové objemy

Díky zdokonaleným a v centrech přístupným diagnostickým možnostem a komfortnímu plánování v radioterapii se v dnešní době lůžko high-grade gliomů pooperačně ozařuje s lemem z pravidla 2 – 2,5 cm. K odhalení přesného rozsahu rezidua nebo pooperačního lůžka tumoru, především v případech maligních gliomů, se využívají FLAIR a T2 vážená zobrazení u vyšetření MR. Při zobrazení edému v okolí reziduálního nádorového ložiska, se rovněž využívají tyto sekvence. Kontroverzní otázkou zůstává, zda začlenit edém do cílového objemu. Práce a standardy zhotovené v dřívějších dobách doporučují i ozařování edému, protože maligní buňky se v edému často objevují. Lemy cílových objemů za anatomické hranice (tj. kostěné struktury lebky), standardně nezasahují. Přes tyto struktury je šíření tumoru nepravděpodobné. Do cílového objemu (GT, CTV) jsou kostěné části lebky zahrnuty pouze při prokázání jejich poškození. (19 s. 14)

GTV1 – abnormalita na T2 nebo FLAIR/ edém/ sekvencích na pooperačním MR, přičemž objem musí zahrnovat pooperační kavita pooperační reziduum

CTV1 – GTV1 + 2cm

GTV1 + 2,5 cm v případě nepřítomnosti vasogenního edému (GTV1 tvoří pooperační kavita a pooperační reziduum)

V případě, že pooperační reziduum neinfiltuje rizikové orgány a nemá satelitní ložiska, které nerespektují přirozené bariéry růstu tumoru, CTV1 je redukováno o 0,5cm v okolí přirozené bariéry růstu tumoru (kosti, mozkový kmen chiasma, optické nervy, komory, falx).

PTV1 – CTV1 + 0,5cm

V individuálních případech, lze zvážit redukci okrajů vůči rizikovým orgánům, která není standardně povolena.

GTV2 - pooperační kavita a pooperační reziduum

CTV2- GVT2 + 2cm

V případě, že pooperační reziduum neinfiltroje rizikové orgány a nemá satelitní ložiska, které nerespektují přirozené bariéry růstu tumoru, CTV1 je redukováno o 0,5cm v okolí přirozené bariéry růstu tumoru (kosti, mozkový kmen chiasma, optické nervy, komory, falx)

PTV2-CTV2 + 0,5cm (21)

11.9 Frakcionace a dávka záření

S ohledem na kritické orgány a velikost objemu PTV je nutné celkovou dávku záření individuálně upravovat.

Kurativní radioterapie

Samostatná radioterapie na ozařované pole nádoru v dávce 60 Gy (5x 2,0 Gy/týden), případně alternativní schémata radioterapie. Lze také zvážit konkomitativní radioterapie, ale pouze u pacientů ve výborném stavu. Důrazně se dbá na dodržování dávek na kritické orgány a bere se ohled na objem PTV. Po ukončení radioterapie, lze také zvážit cílené ozáření (boost) stereotaktickou radioterapií.

Alternativní frakcionace a ekvivalentní dávka k 60Gy.

5x 2,3 Gy/týden 57,5 Gy (25x 2,3Gy)

5x 5,5Gy/týden 55,0 Gy (22x 2,5Gy)

5x 3,0Gy/týden 51,0 Gy (17x 3,0Gy)

Paliativní radioterapie

U pacientů ve špatném celkovém stavu, se závažnými interkurentními chorobami, je indikována paliativní radioterapie. Radioterapie se provádí přímo na lůžko tumoru, nebo na vlastní nádor v akcelerovaném režimu. Frakcionace i dávka je vybírána individuálně. Objemem GTV je obvykle určen plánovaný cílový objem s lemem 1-2 cm.

Frakcionace a dávka záření u paliativní radioterapie.

14 – 16x 2,5 Gy

10 – 12x 3,0 Gy

5x 4,0 Gy

1x 6 – 8 Gy (19. s.15)

Pooperační radioterapie

Na oblast uzlin s rizikem mikroskopického šíření a oblast lůžka nádoru je aplikována dávka 44 - 60Gy, pokud jsou okraje pozitivní 60 – 66Gy. Jestliže je indikována pooperační chemoradioterapie (např. z důvodu vícečetného uzlinového postižení, kvůli pozitivním okrajům nebo extrakapsulárního šíření) indikuje se cisplatina (100 mg/m² v 3 týdenním režimu nebo 40 mg/m² v týdenním režimu. (22)

11.10 Kritické struktury a toleranční dávky u standardní frakcionace

Při ozařování malignit, nelze opomenout okolní struktury (tabulka 1), které rovněž dávku záření obdrží, přesto že jsou zdravé. Abychom předešly poškození těchto struktur, je nutné znát toleranční dávky pro dané struktury. Toleranční dávka je definována jako maximální dávka, kterou daná struktura snese bez toho, aby vznikly ireverzibilní změny. (5. s. 196)

Tabulka 1 Toleranční dávky u rizikových orgánu, při standardní frakcionaci (21)

kritické orgány	toleranční dávky při standardní frakcionaci
Mozek	$D_{max} \leq 60 \text{ Gy}$ (< 3% symptomatické nekrózy), $D_{max} \leq 72 \text{ Gy}$ (5% riziko symptomatické nekrózy), $D_{max} \leq 90 \text{ Gy}$ (10% riziko symptomatické nekrózy)
Mozkový kmen	D_{max} celý objem < 54 Gy, 1 - 10cm ³ 59 Gy
Mícha	$D_{max} < 50\text{Gy}$ (riziko myelopatie 0,2%)
Optický nerv/chiasma	$D_{max} < 55 \text{ Gy}$ (riziko neuropatie < 3%), $D_{max} = 55 - 60 \text{ Gy}$ (3 - 7% riziko neuropatie)
Sítnice	$D_{max} < 50 \text{ Gy}$
Oční čočka	$D_{max} < 7 \text{ Gy}$
Cochlea	$D_{mean} \leq 45 \text{ Gy}$
Parotis (bilat)	$D_{mean} < 25\text{Gy}$

PRAKTICKÁ ČÁST

12 RADIOTERAPIE GLIOBLASTOMU

12.1 Anamnéza, popis případu

OA: step. Traumatickém SDH vpravo 2009

RA: matka zemřela na mozkový tumor v 65 letech

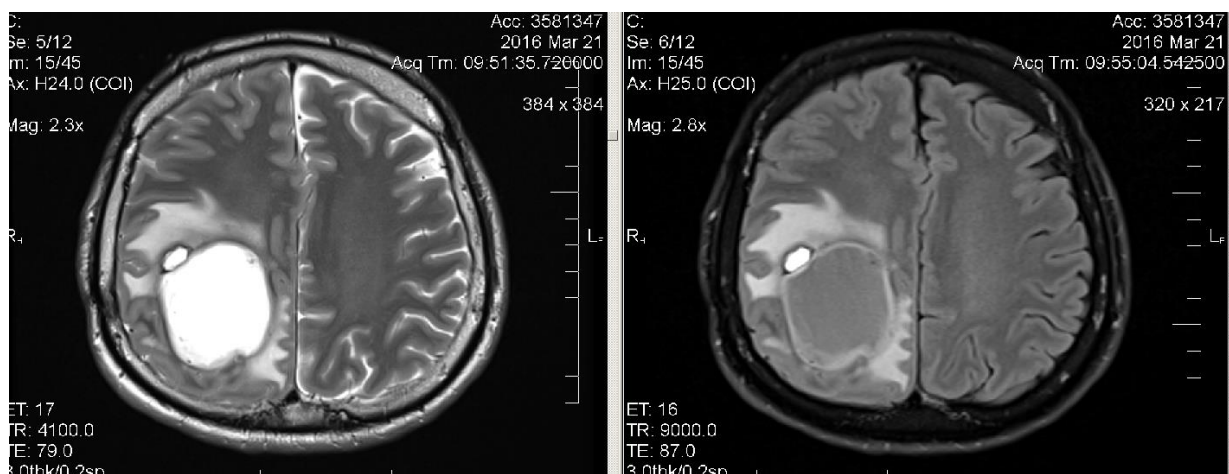
FA: Olazax 10mg

PA: učitel angličtiny na střední škole

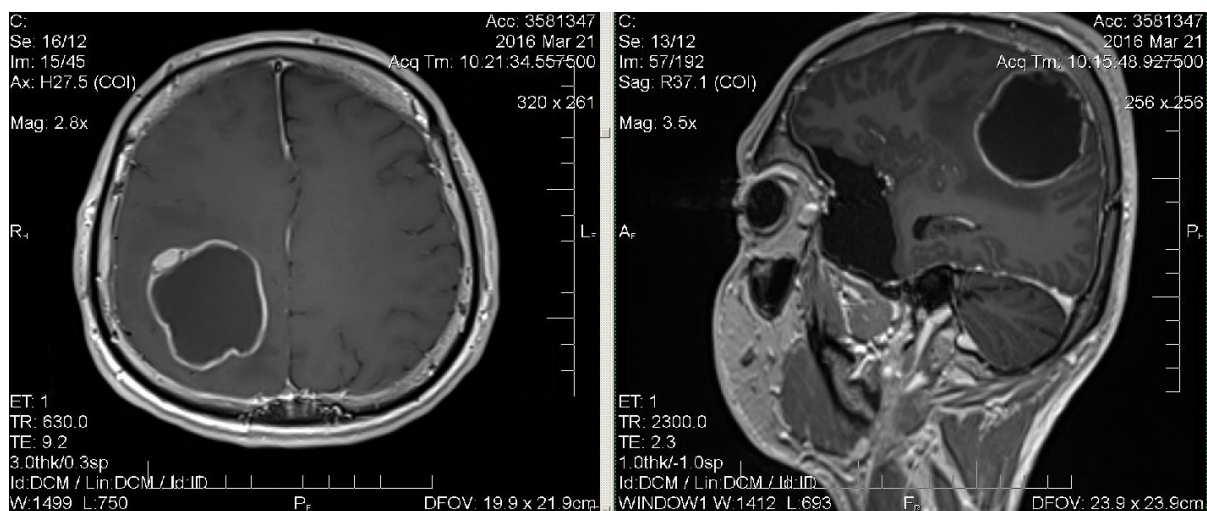
SA: žije s manželkou v rodinném domu

Alergie: neudává

47 letý muž přijat pro postupně progredující levostrannou hemiparézu a změny psychických funkcí se zhoršenou orientací v prostoru. Na CT zjištěna objemná expanze v pravém parietálním laloku s výrazným edémem. CT vyšetření bylo doplněno MR vyšetřením po kterém byl pacient indikován k chirurgické resekci (viz obr. 4. a obr. 5)

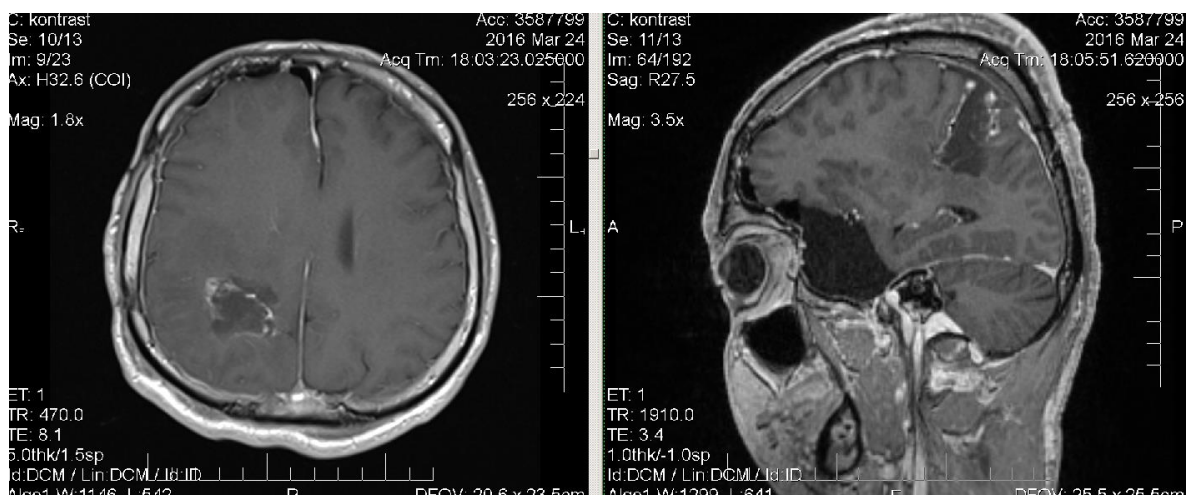


Obrázek 4 glioblastom na T2 a FLAIR sekvencích na MR před operací (23)

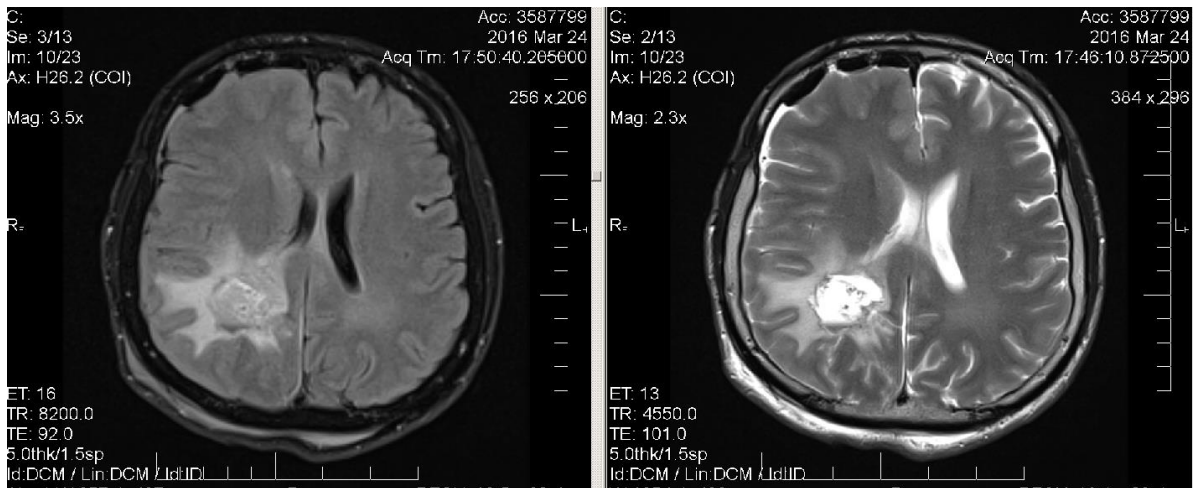


Obrázek 5 T1 coronární a sagitální řez na MR před operací glioblastomu (23)

Po plánovaně provedené extripaci tumoru, následuje pooperační dohled na JIP. Den po operaci byla provedena pooperační kontrola pomocí MR vyšetření. Po resekci v poresekční dutině byla vyplněna zhuštěnou tekutinou a zbytky nástěnné hemoragie. V okrajích zjištěna posthemoragická rezidua. (viz obr. 6. a obr. 7.)



Obrázek 6 T1 s kontrastem na MR coronární a sagitální řezy po operaci GTV2 kavita+ reziduum tumoru (23)



Obrázek 7 T2 a Flair sekvence na MR po operaci GTV1 kavita s edémem (23)

Pacientovi byla následně předepsána adjuvantní konkomitantní chemoradioterapie. Ozařovací technika je zvolena ze šesti polí a zvolenou celkovou dávkou 46Gy/23 frakcí + 14Gy/ 7 frakcí boost na kavitu s podáváním temozolomidu denně 75mg/m².

12.2 Fixace pacienta

Nedílnou součástí radioterapie jsou fixační pomůcky, které napomáhají tomu, aby pacientova poloha, byla při každém ozáření totožná, a tím nedošlo k ozáření mimo cílový objem. Před vytvářením masky, dojde k vysvětlení všech kroků, které se u pacienta budou provádět. Fixaci hlavy u radioterapie glioblastomu provádíme pomocí termoplastické masky. Pacienta uložíme do polohy, ve které se bude probíhat následné ozařování. Masku si necháme nahřát ve vodní lázni při teplotě 68⁰C – 70⁰C, po dobu 3 až 4 minut. (viz obr. 8.)



Obrázek 8 vodní lázeň (23)

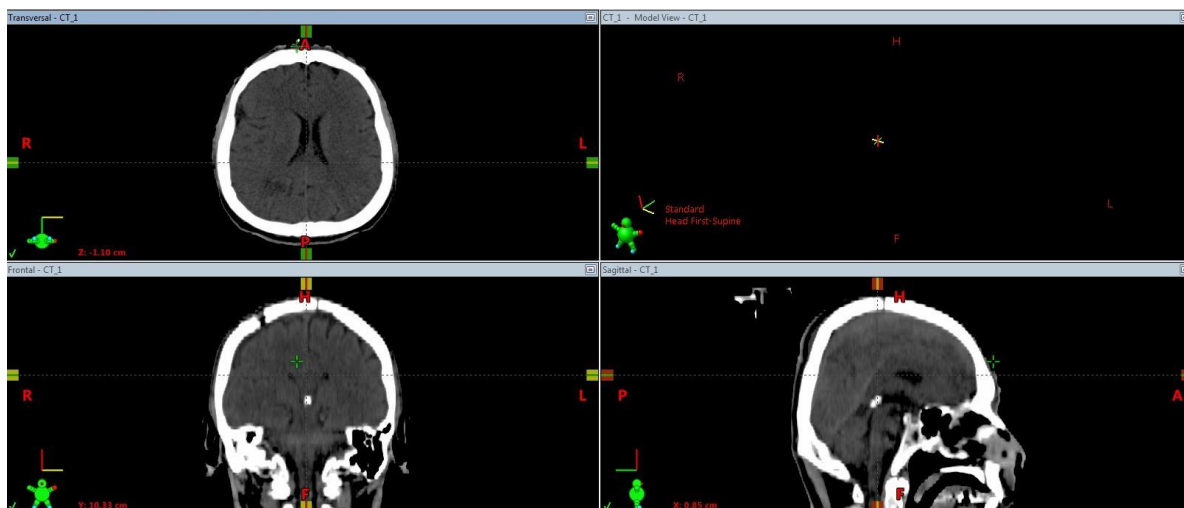
Před instalací masky, se přesvědčíme, že pacient nemá náušnice, řetízky nebo piercing. Pokud ano požádáme jej, aby tyto doplňky odložil. Po zahřátí se maska z vodní lázně vyjme, rukou se zlehka roztáhne a oklepe. Při přikládání masky na obličej pacienta znovu upozorníme, že maska je rozehřátá, mokrá, a přiložení může být nepříjemné. Masku po přiložení na pacientův obličej zacvakneme plastovými zámky ke stolu a vytvarujeme. Po krátkém čase, kdy dojde k ztvrdnutí masky, ji pacientovi opatrně sejmeme. Na masku nalepíme útržek leukoplastu a poznameníme jméno pacienta. (viz obr. 9)



Obrázek 9 termoplastická maska (23)

12.3 Plánovací CT

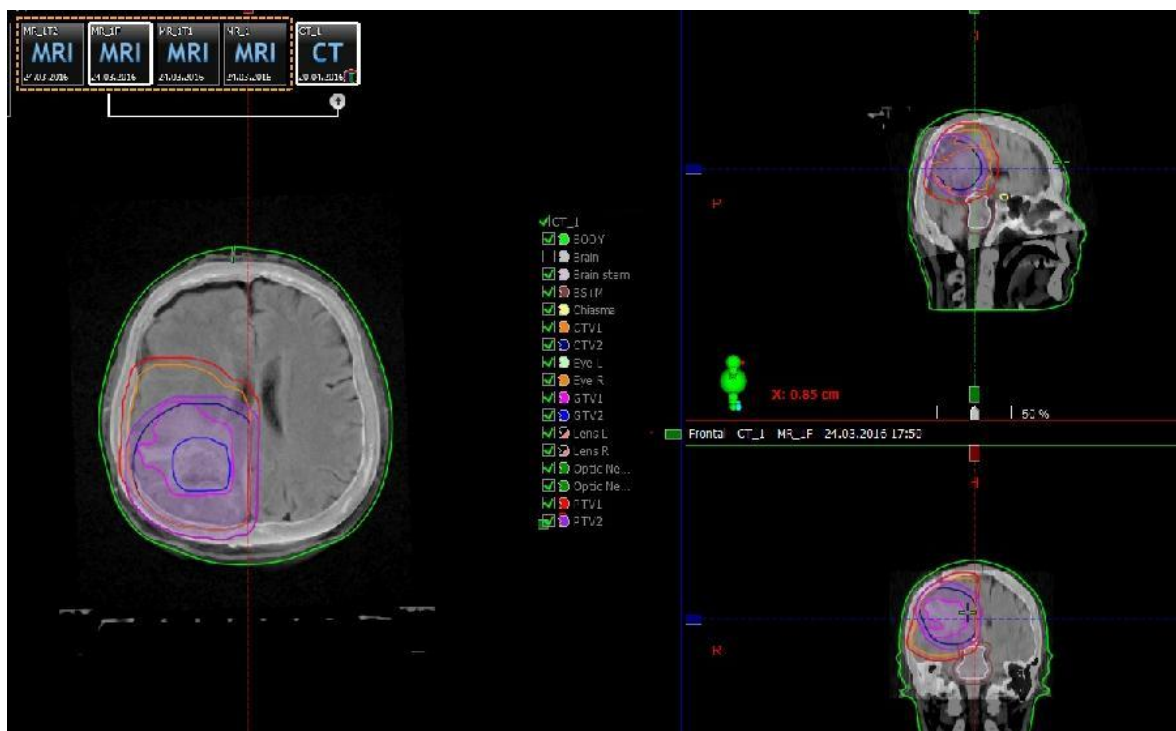
Pacient přichází na plánovací CT vyšetření, kde ho uložíme do polohy, ve které bude probíhat následující ozařování na ozařovnách. Nasadíme termoplastickou masku a provedeme CT jako podklad k vytvoření CT simulace a ozařovacího plánu. (viz obr. 10) Na masku pacienta, je nalepena kontrastní značka a tím označen nulový bod. Poté dojde k posunu stolu tak aby došlo k zaměření nulového bodu pomocí CT skenerů. Vytvoří se 3D rekonstrukce a všechna data jsou odeslána do plánovacího systému. V neposlední řadě, dojde k vyfotografování pacienta. Fotka se ukládá do ozařovacího protokolu.



Obrázek 10 CT skeny u plánování (23)

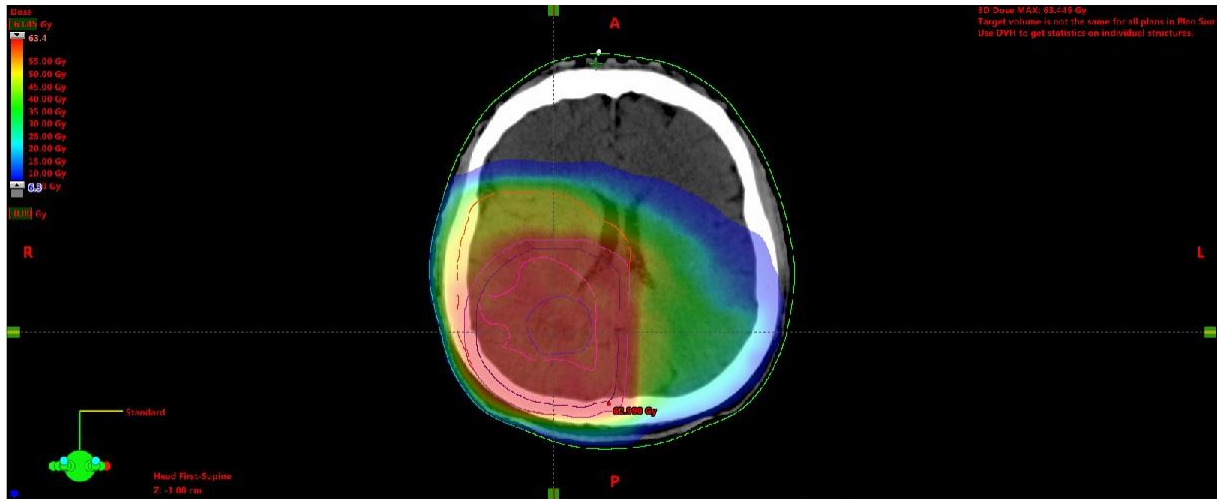
12.4 Zakreslení cílových objemů a sestavení ozařovacího plánu

Pro přesnější zakreslení objemů se využívá fúze předoperačního MR, časného pooperačního MR a plánovacího CT. Lékař zakreslí cílové objemy GTV, CTV, PTV společně s rizikovými orgány do ozařovacího plánu. (viz obr. 11)

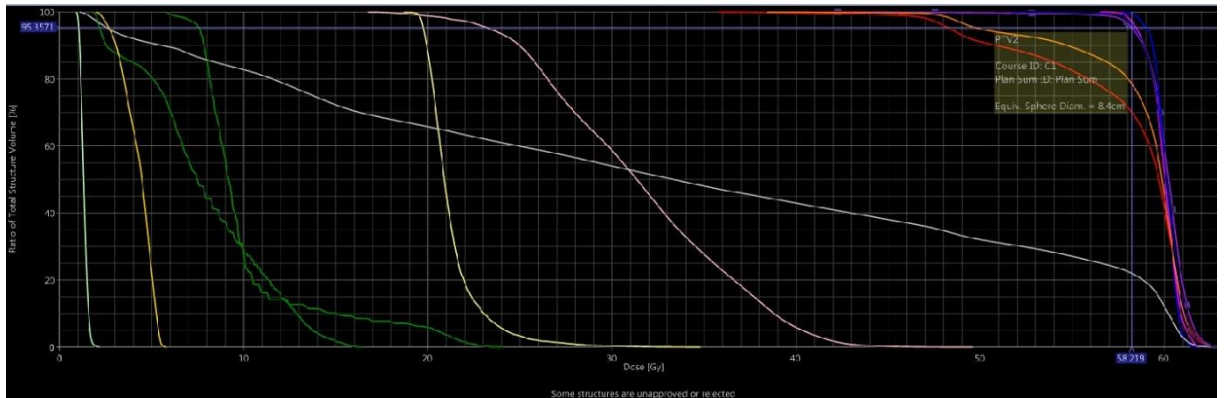


Obrázek 11 zakreslení cílových objemů T1 (23)

Dle dávky a frakcionace je vytvořen ozařovací plán a spočítána dávka v kritických strukturách i v cílovém objemu. Ozařovací plán je zkontrolován fyzikem a schválen onkologem. Pomocí počítačového programu je provedena kontrola DVH (dose volume histogram) a výpočet dávkové distribuce. (viz obr. 12 a obr. 13)

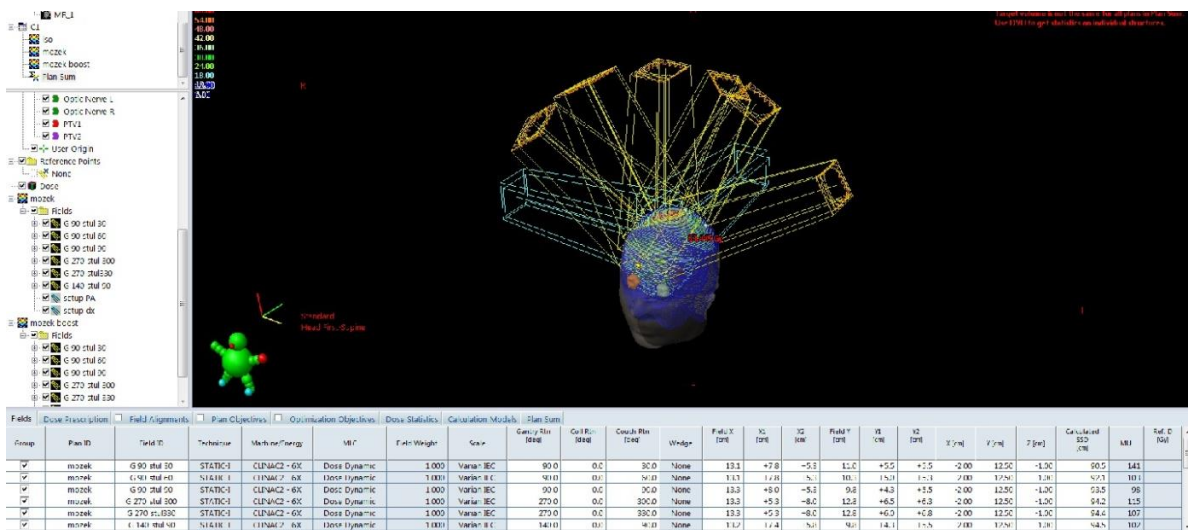


Obrázek 12 rozložení dávky na cílovou krajinu (23)



Obrázek 13 DVH křivka (dose volume histogram) (23)

Po dokončení a schválení radiačního plánu je zapsán do verifikačního systému, k zahájení ozařování pacienta na lineárním urychlovači.



Obrázek 14 ozařovací pole (23)

12.5 Ozáření na lineárním urychlovači

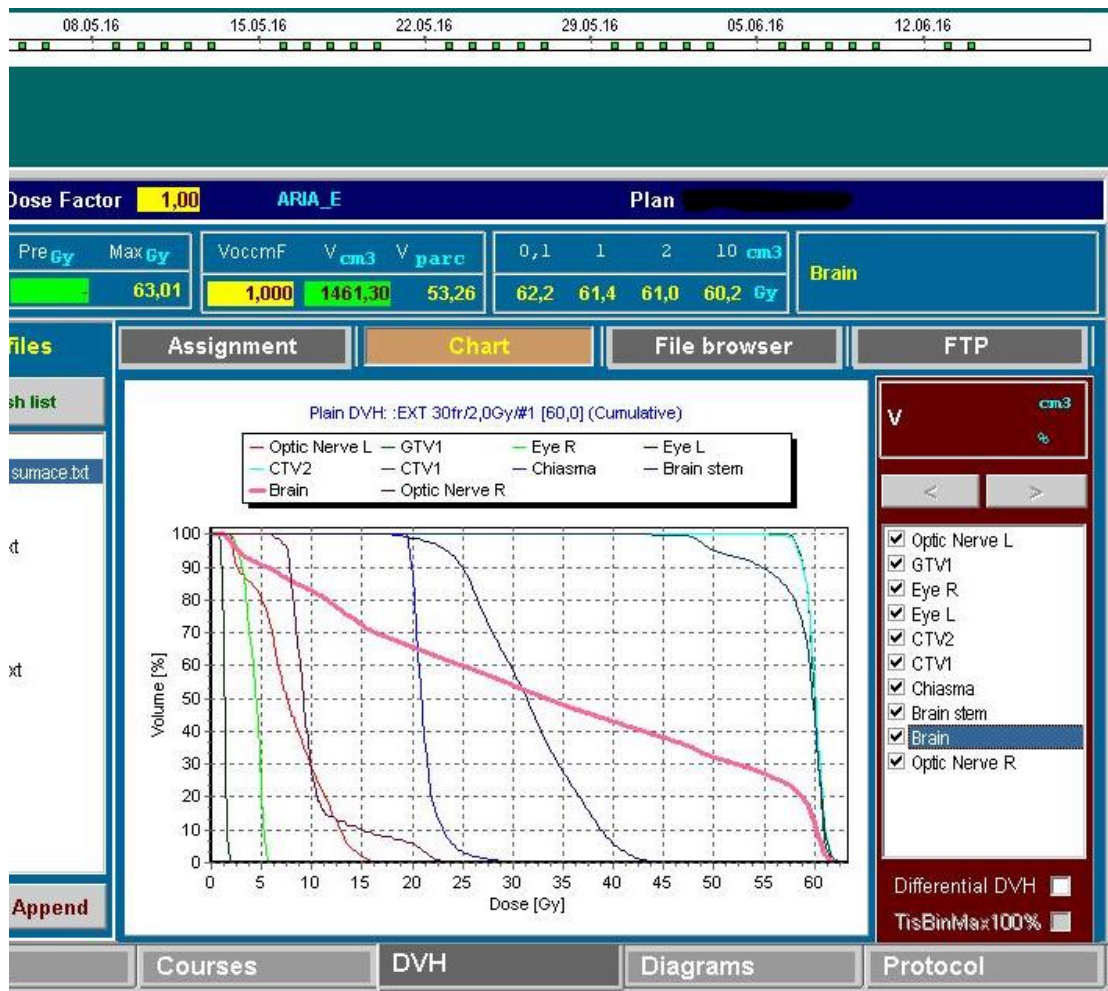
Po dokončení ozařovacího plánu, následuje vlastní ozáření. Pacient přichází na onkologii, na čas, který mu byl určen. Pokud leží pacient na oddělení nemocnice, doprovází ho sanitář. Na zavolání vchází do kabinky, kde dojde k identifikaci a vysvětlení následujícího postupu na ozařovně. Je požádán, aby si odložil a vyčkal do příchodu personálu, který jej doprovodí na ozařovnu. Po příchodu na ozařovnu pacienta uložíme na ozařovací stůl, do polohy v níž absolvoval plánování. Vezme masku, která byla vyrobena speciálně pro pacienta, a nasadíme ji. Pomocí plastových zámků ji připevníme k desce, na které je pacient položen. Pod kolena vložíme půl válec. Pacientovi je vysvětleno, aby ležel klidně a nehybně. Pomocí ovládacího zařízení, které je umístěno na boku stolu, najedeme na pozici laserů. Lasery, se musejí shodovat se zakreslenými body na masce, ale také i s pozicí stolu, která je viditelná na obrazovce umístěné v ozařovně. Před odchodem z ozařovny do ovladovny, pacientovi řekneme, že v ozařovně jsou umístěny kamery a v případě nouze je personál hned v místnosti. Ještě jednou pacienta vyzveme, aby se snažil být v klidu, a odcházíme do ovladovny, kde začneme se zářením. V průběhu záření sledujeme pacienta na kamerách, kvůli případným komplikacím. Po dokončení záření personál vstupuje do ozařovny. Pacientovi je sejmuta maska a je vyzván, aby stále ležel, dokud je technika v pohybu. Poté je tázán, zda nenastaly při ozařování nějaké obtíže, pokud je vše v pořádku, pacient je odveden zpět do kabinky, kde se oblékne a odchází. Pokud se jedná o pacienta z oddělení, je před ukončením záření zavolán sanitář, který pacienta doprovodí zpět na oddělení.

12.6 Ukončení léčby

Po absolvování ozařovacího celku, je radioterapie ukončena. Po dokončení pacient obdrží termín kontroly, na kterou se dostaví.

12.7 Dose volume histogram

DVH představuje dávku, kterou určitá struktura (cílový objem, kritická struktura) o určitém objemu obdrží při ozařování. V DVH histogramu je dávka znázorňována v Gy a objem v %. (viz obr. 16) U DVH histogramu jsou struktury rozlišeny barevně, pro snadnější přehlednost. Je zde znázorněna dávka, kterou obdrží konkrétní struktura v určitém objemu.



Obrázek 15 DVH (dose volume histogram) 23

12.8 Modelování pravděpodobnosti kontroly nádoru

Tumor control probability (TCP), nebo-li makroskopický popis kontroly (zničení) nádoru nás bude zajímat, v závislosti na velikosti léčebné dávky a zvolené frakcionaci. A také závislosti na aktuální prostorové distribuci dávky v těle pacienta. Charakteristické křivky popisují vztah mezi dávkou a TCP. Pokud jsou všechny maligní buňky natolik poškozeny, že nemohou dále proliferovat, tak se podle základních předpokladů tumor považuje za vyléčený.

Pravděpodobnost, že přežije N buněk po ozáření nádoru danou dávkou je popsána poissonovým rozdělením

$$P(N, \lambda) = \frac{e^{-\lambda} \lambda^N}{N!}$$

Kde střední hodnota přeživších buněk je λ . TCP odpovídá pravděpodobnosti přežití 0 buněk, tj. nultý člen poissonova rozdělení

$$TCP = P(0, \lambda) = e^{-\lambda}$$

Podle základního modelu LQ, může být střední hodnota přeživších buněk po ozáření nádoru dávkou d vyjádřena jako SF_d . Takto se získává tzv. standardní model kontroly nádoru TCP.

$$TCP = \exp[-N_0 \exp(-\alpha D - \beta d D)]$$

(24. s. 925 – 932)

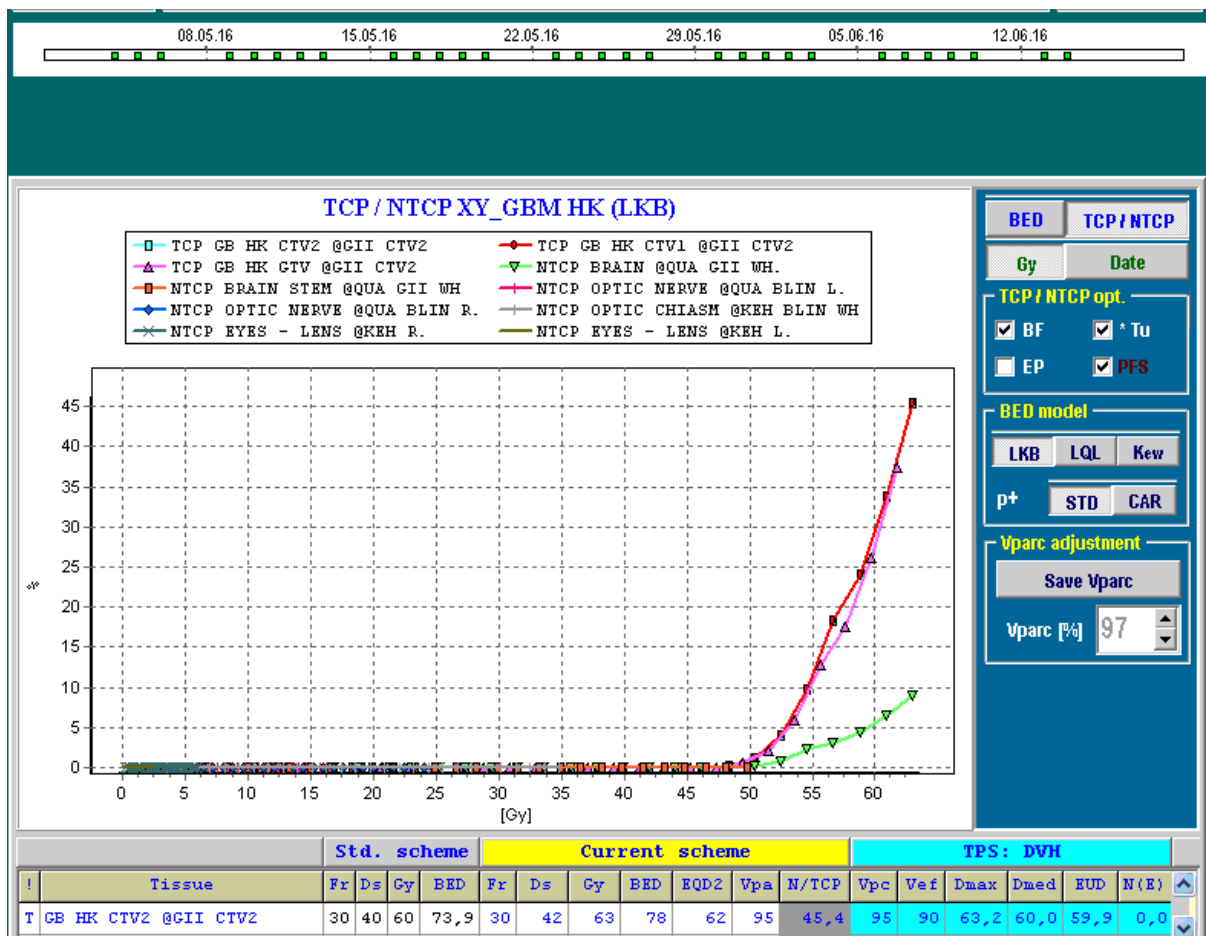
12.9 TCP/NTCP model

Kalkulace TCP/NTCP modelu byla vytvořena v programu s názvem Biogray (Matula P, Východoslovenský onkologický ústav, Slovensko). TCP znázorňuje pravděpodobnost zahubení všech proliferujících buněk následkem ozařování. Naopak NTCP model popisuje vliv radiční terapie na zdravou tkáň. Základními daty pro vytvoření těchto modelů je DVH ze systému plánování. Na základě těchto dat, která byla získána z dokumentace pacienta ve FNHK, byl zhotoven dose volume histogram a TCP/NTCP model.

Výsledek analýzy

TCP (= PFS do 1r) = 37,5 % pre GTV a PFS1r = 45,4 % pre CTV2.

NTCP je mírně překročené pouze u mozku = 9 % (pro nekrozu). NTCP u ostatních struktur (mozkový kmen, optické chiasma, optické nervy, oční čočky) je rovno 0 %



Obrázek 16 TCP/NTCP model 23

13 DISKUZE

Glioblastomy jsou mozkové nádory, které se řadí mezi nádory s nejhorší prognózou. Při snaze o co možná nejlepší výsledky v terapii těchto velmi agresivních mozkových nádorů nebyl prokázán pozitivní vliv ke zlepšení léčebných výsledků, a to ani při eskalaci dávky radioterapie, ani při využití alternativních frakcionačních modelů či korpuskulárního záření. Zatím největším zaznamenaným přínosem při léčbě glioblastomu, bylo využití konkomitantní chemoradioterapie s použitím temozolomidu k potenciaci efektu radioterapie.

Radioterapie nádorů mozku a speciálně pak radioterapie glioblastomu je velmi náročná na přesnost. Jakékoliv výraznější překročení tolerančních dávek vzhledem ke kritickým strukturám může mít katastrofální následky pro pacienta. Proto s velkou pečlivostí konturujeme struktury, jako je optické chiasma, mozkový kmen, optické nervy apod jako rizikové orgány (OAR) a posuzujeme, zda dávková distribuce je dostatečná pro pokrytí tumoru, ale na druhé straně bezpečná z hlediska vedlejších účinků léčby. Stejně důležitá jako precizní ozařovací plán je důsledná fixace hlavy pacienta za pomoci fixační masky a přesné nastavení při každé frakci ozáření, v čemž hraje radiologický asistent klíčovou roli. Úlohou radiologického asistenta při terapii mozkových nádorů je však nejen přesné provedení ozáření, ale také komunikace s pacientem, jeho uklidňování, vysvětlování procedury ozáření a v neposlední řadě informování radiačního onkologa o eventuálních nežádoucích účincích léčby.

V současné době konformní radioterapie a radioterapie s modulovanou intenzitou je pro hodnocení kvality ozařovacího plánu používán dose volume histogram. Tento dose volume histogram slouží k hodnocení nejen pokrytí GTV, CTV a PTV předepsanou dávkou záření, ale také k hodnocení dávek na kritické struktury jako je například již zmiňované optické chiasma, mozkový kmen nebo optické nervy. V mnoha případech je však obtížné porovnat riziko poškození určitého orgánu jen na základě DVH. To, zda je vyšší riziko vedlejších účinků při větším objemu ozáření nižší dávkou nebo menším objemu ozáření vyšší dávkou závisí na typu orgánu a tkáni, kterou je tvořen. K tomu slouží radiobiologické modely, které fyzikální parametry představované DVH převádějí pro pravděpodobnosti kontroly nádoru a do pravděpodobnosti vedlejších účinků. Výpočty těchto modelů jsou však značně složité, což v praxi do jisté míry limituje jejich klinické využití. V našem případě jsme proto využili software, který vyvinul doc. Matula z Východoslovenského onkologického ústavu. Tento software vytvořený doc. Matulou je vzhledem ke své uživatelské vstřícnosti použitelný v běžné klinické praxi. Podmínkou využití těchto modelů je znalost koeficientů pro různé

tkáně a orgány. V našem případě jsme využili nových údajů z recentního článku Pedicini et al. *Clinical radiobiology of glioblastoma multiforme* (24).

V našem případě TCP model predikoval 37.5% pravděpodobnost dosažení jednorocní kontroly nádoru a bylo dodrženo nulové riziko postižení vybraných mozkových struktur (mozkový kmen, optický nerv, chiasma, oční čočky) dle NTCP. NTCP model predikoval 9% riziko nekrózy mozkové tkáně.

14 ZÁVĚR

Informace v teoretické části práce, byly získány zpracováním odborné literatury, akademických prací, internetových zdrojů. Zpracované informace z těchto zdrojů splňují předpokládanou koncepci práce. Praktická část se orientovala na kazuistiku s popisem procesu plánování radioterapie, získání dávkově objemových histogramů a výpočtu TCP/NTCP modelu.

Veškeré pokroky v radioterapii by neměly význam, pokud by radiologický asistent nevykonával svou práci s maximální opatrností. Je důležité, aby radiologický asistent během své činnosti na pracovišti nabýval dalších zkušeností, které následně promítne při práci u výkonu povolání.

15 POUŽITÁ LITERATURA

1. ULLMANN, Vojtěch. Jaderná a radiační fyzika. 1. vyd. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, Fakulta zdravotnických studií, 2009. ISBN 978-80-7368-669-7.
2. DOROTÍK, Jan. Radioterapeutické přístroje. Vyd. 1. Ostrava: Ostravská univerzita, Zdravotně sociální fakulta, 2006. ISBN 80-7368-220-6.
3. ŠVEC, Jiří. Radioaktivita a ionizující záření: doplňující učební text pro předměty Bakalářská fyzika, Aplikovaná fyzika, Ochrana před zářením. 1. vyd. Ostrava: Sdružení požárního a bezpečnostního inženýrství, 2005. ISBN 80-86634-62-0.
4. HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. Základy radiační onkologie. 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2012. ISBN 978-80-210-6061-6.
5. BINAROVÁ, Andrea. Radioterapie. 1. vyd. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, Fakulta zdravotnických studií, 2010. ISBN 978-80-7368-701-4.
6. ČIHÁK, Radomír, DRUGA, Rastislav a Miloš GRIM (eds.). Anatomie. 2., upr. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-1132-X.
7. NAŇKA, Ondřej, Miloslava ELIŠKOVÁ a Oldřich ELIŠKA. Přehled anatomie. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, c2009. ISBN 978-80-7262-612-0.
8. ROKYTA, Richard, Dana MAREŠOVÁ a Zuzana TURKOVÁ. Somatologie. Vyd. 1. Praha: Wolters Kluwer Česká republika, 2009. ISBN 978-80-7357-454-3.
9. Novák J. a Fabian P. Poznámky k 7. vydání TNM klasifikace zhoubných nádorů [online]. Brno, 2011 [cit. 2016-03-23]. Dostupné z: http://www.eonkologie.cz/images/stories/KO_2011/KO_2011-02/PDF/KO_2011-02_Novak.pdf
10. WITTEKIND, Christian, SOBIN, L a M GOSPODAROWICZ (eds.). TNM Klasifikace zhoubných novotvarů. 7. vyd. Chichester: Wiley, c2010. ISBN 978-80-904259-6-5.
11. , Inc. Medifocus.com, , Elliot Jacob Phd. (ed.). Medifocus Guidebook on: Glioblastoma. 1. Silver Spring: Createspace, 2011. ISBN 978-1453750742.
12. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. Radiační onkologie. 1. vyd. Praha: Galén, c2007. ISBN 978-80-7262-469-0.
13. Glioblastoma Multiforme (GBM). Brain Tumour Foundation of Canada [online]. 2016 [cit. 2016-04-21]. Dostupné z: <http://www.braintumour.ca/4869/glioblastoma-multiformeg>
14. Glioblastoma, a Brief Review of History, Molecular Genetics, Animal Models and Novel Therapeutic Strategies [online]. Wroclaw, 2012 [cit. 2016-04-21]. Dostupné z: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00005-012-0203-0>
15. Glioblastom přehled léčby. Zdravotnictví a medicína [online]. Mladá fronta a. s., 2016 [cit. 2016-04-20]. Dostupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/glioblastom-prehled-lecby-454084>
16. Glioblastoma and Malignant Astrocytoma [online]. Chicago, 2014 [cit. 2016-04-21]. Dostupné z: <http://www.abta.org/secure/glioblastoma-brochure.pdf>
17. Glioblastoma (GBM). American Brain Tumor Association [online]. Chicago, 2014 [cit. 2016-04-21]. Dostupné z: <http://www.abta.org/brain-tumor-information/types-of-tumors/glioblastoma.html?referrer=https://www.google.cz/>
18. GLIOBLASTOMA MULTIFORME [online]. [cit. 2016-04-20]. Dostupné z: http://abc2.org/sites/default/files/GBM%20FasterCures%20Report_0.pdf

19. ŠLAMPA, Pavel. Gliomy: současná diagnostika a léčba. 1. vyd. Praha: Maxdorf, c2013. Jessenius. ISBN 978-80-7345-321-3.
20. *Protokol pro léčbu nádorů CNS*. Hradec Králové, 2014.
21. PATHOPHYSIOLOGY. GLIOBLASTOMA MULTIFORME [online]. 2012 [cit. 2016-04-20].
Dostupné z: <https://sites.google.com/site/whatisglioblastomamultiforme/pathophysiology>
22. Věstník ministerstva zdravotnictví České Republiky: NÁRODNÍ RADIOLOGICKÉ STANDARDY – RADIČNÍ ONKOLOGIE [online]. 2016 [cit. 2016-04-15]. Dostupné z: <http://www.srobf.cz/cz/StandardyRT/>
23. Dokumentace FNHK 2016. Hradec Králové.
24. PEDICINI, Piernicola a et al. *Clinical radiobiology of glioblastoma multiforme: Estimation of tumor control probability from various radiotherapy fractionation schemes*. Italy, 2014.