

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2017

Marek Pavlíček

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií

Radioterapie karcinomu plic

Marek Pavlíček

Bakalářská práce

2017

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2015/2016

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Marek Pavlíček**
Osobní číslo: **Z14128**
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Radiologický asistent**
Název tématu: **Radioterapie karcinomu plic**
Zadávající katedra: **Katedra informatiky, managementu a radiologie**

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

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

Rozsah grafických prací: **dle doporučení vedoucího**

Rozsah pracovní zprávy: **35 stran**

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

Seznam odborné literatury:

1. HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. Základy radiační onkologie. Brno: Masarykova univerzita, 2012. ISBN 978-80-210-6061-6.
2. NOVOTNÝ, Jan a Pavel VÍTEK. Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů. Praha: Mladá fronta, 2012. ISBN 978-80-204-2663-5.
3. SKŘIČKOVÁ, Jana a Vítězslav KOLEK. Základy moderní pneumoonkologie. Praha: Maxdorf, 2012. ISBN 978-80-7345-298-8.
4. ŠLAMPA, Pavel. Radiační onkologie v praxi. 4. aktualiz. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2014. ISBN 978-80-86793-34-4.
5. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. Radiační onkologie. Praha: Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-469-0.


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

Datum zadání bakalářské práce: **24. června 2016**

Termín odevzdání bakalářské práce: **9. května 2017**


prof. MUDr. Josef Fúsek, DrSc.
děkan

L.S.


Věra Záhrová, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 27. února 2017

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 5. května 2017

Marek Pavlíček

PODĚKOVÁNÍ

Tímto bych rád poděkoval vedoucímu mé bakalářské práce prof. MUDr. Karlu Odrážkovi, Ph.D. za odborné vedení, připomínky, věnovaný čas, projevenou vstřícnost a profesionální přístup. Dále bych chtěl poděkovat MUDr. Martině Vítkové za cenné rady a poskytnutí potřebné literatury. V neposlední řadě bych také rád poděkoval Ing. Jřímu Mynaříkovi za pomoc při zpracování dat v mé výzkumné části a poskytnutí literatury k použitým matematickým výpočtům.

ANOTACE

Bakalářská práce „Radioterapie karcinomu plic“ je rozdělena na dvě základní části. První je část teoretická, která se zabývá obecnými informacemi o rakovině plic a uvádí čtenáře do dané problematiky (popisuje epidemiologii, klasifikaci, příznaky...) a možnými typy léčby, zejména radioterapií. Ve druhé výzkumné části byla u dvaceti pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic, kteří podstoupili kurativní radioterapii, provedena retrospektivní analýza dvou souborů odchylek v nastavení pacienta s následným vyhodnocením a výpočtem velikosti bezpečnostního lemu CTV-PTV s/bez využití IGRT.

KLÍČOVÁ SLOVA

karcinom plic, radioterapie, IMRT, IGRT, CBCT, systematická chyba, náhodná chyba, bezpečnostní lem

TITLE

Radiotherapy of lung cancer

ANNOTATION

The bachelor thesis "Radiotherapy of the lung cancer" is divided into two parts. The first theoretical part deals with general information about the lung cancer (such as epidemiology, classification, symptomatology...) and principles of the therapy, radiotherapy above all. The second research part contains the group of twenty patients with non-small cell lung cancer, who went through the curative radiotherapy and the retrospective analysis of set-up deviations resulting in the calculation of the size of the safety limit CTV-PTV.

KEYWORDS

lung cancer, radiotherapy, IMRT, IGRT, CBCT, systematic error, random error, safety limit for radiotherapy

OBSAH

Seznam obrázků.....	11
Seznam tabulek.....	11
Seznam zkratk a značek.....	12
0 Úvod.....	14
TEORETICKÁ ČÁST.....	15
1 Nádory plic.....	15
1.1 Rozdělení.....	15
1.2 Epidemiologie.....	16
1.3 Etiologie.....	17
1.4 Symptomatologie.....	18
1.4.1 Počáteční symptomy.....	18
1.4.2 Symptomy lokálně pokročilého nádoru plic.....	18
1.4.3 Paraneoplastické syndromy.....	19
1.5 Klasifikace bronchogenních nádorů.....	19
1.5.1 Typing.....	20
1.5.2 Grading.....	20
1.5.3 Staging.....	20
1.6 Zobrazovací metody v diagnostice karcinomu plic.....	21
1.6.1 Skiografie.....	21
1.6.2 Počítačová tomografie.....	22
1.6.3 PET.....	22
1.6.4 Diagnostická bronchoskopie.....	22
2 Radioterapie.....	24
2.1 Lineární urychlovač.....	24
2.2 3D-konformní radioterapie.....	24
2.3 4D-konformní radioterapie.....	25

2.3.1	Metoda řízeného dýchání	25
2.4	IMRT	25
2.5	IGRT	26
2.5.1	Portálové snímkování (EPID)	26
2.5.2	Kilovoltážní zobrazovací systém (OBI)	26
2.5.3	Kilovoltážní CT s kuželovitým svazkem	27
2.6	Plánování radioterapie	27
2.6.1	Algoritmus plánování radioterapie	27
2.7	Kritické orgány a jejich toleranční limity	28
3	Možnosti léčby NSCLC	30
3.1	Chirurgická léčba NSCLC	30
3.2	Radioterapie NSCLC	30
3.2.1	Paliativní radioterapie NSCLC	31
3.2.2	Stereotaktická radioterapie	31
4	Radioterapie sclc	33
4.1	Komplexní léčba SCLC	33
	Výzkumná část	34
5	Metodika práce	34
5.1	Zkoumaný soubor	34
5.2	Postup při zjišťování odchylek	34
5.3	Výpočet systematické a náhodné chyby	35
5.4	Výpočet bezpečnostního lemu	37
6	Výsledky	38
6.1	Odchyly nastavení skelet – primární tumor	38
6.2	Odchyly nastavení značky na kůži – primární tumor	41
7	Diskuze	45
8	Závěr	47

9	Použitá literatura	48
10	Přílohy.....	51

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Graf incidence a mortality ZN plic (SVOD.cz)	16
Obrázek 2 Graf incidence ZN plic v porovnání mužů a žen (SVOD.cz)	17
Obrázek 3 Graf četnosti VRT odchylek nastavení skelet – primární tumor.....	40
Obrázek 4 Graf četnosti LNG odchylek nastavení skelet - primární tumor	40
Obrázek 5 Graf četnosti LAT odchylek nastavení skelet – primární tumor	41
Obrázek 6 Graf četnosti VRT odchylek nastavení značky na kůži – primární tumor	43
Obrázek 7 Graf četnosti LNG odchylek nastavení značky na kůži – primární tumor.....	43
Obrázek 8 Graf četnosti LAT odchylek nastavení značky na kůži – primární tumor	44

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 TNM klasifikace pro karcinom plic (Sobin, 2011, s. 121)	21
Tabulka 2 Minimální toleranční dávky (NCCN.org, 2017, s. 57)	29
Tabulka 3 Vyhodnocení nastavení skelet – primární tumor	39
Tabulka 4 Vyhodnocení nastavení značky na kůži – primární tumor	42

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

CBCT	Cone-beam CT
CT	Computerised tomography
CTV	Clinical target volume
DRR	Digital reconstructed radiograph
ED	Extensive disease
EPID	Electronic Portal Image Device
FDG	Fluorodeoxyglukóza
FOV	Field of View
GTV	Gross tumor volume
HRCT	High-resolution CT
HU	Hounsfield unit
ICRU	International Commission on Radiation Units & Measurements
IGRT	Image Guided Radiation Therapy
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
ITV	Internal target volume
LAT	Laterální
LD	Limited disease
LNG	Longitudinální
MLC	Multileaf collimator
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MS	Microsoft
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	Non-small cell lung cancer

OBI	On Board Imaging
PET	Positron emission tomography
PTV	Planning target volume
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
SCLC	Small cell lung cancer
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy
VRT	Vertikální
WHO	World Health Organization

0 ÚVOD

Začátkem 20. století byla diagnostikována rakovina plic pouze ve vzácných případech. Bohužel, vzhledem k velkému rozvoji technického průmyslu, je naše ovzduší znečištěno různými zplodinami, které z velké části produkují továrny a dopravní prostředky. Pokud se k těmto znečišťujícím faktorům přidá, v České republice tolik oblíbené kouření, máme zde dva největší vyvolávající faktory, které způsobily, že se rakovina plic dostává do čela žebříčku nejčastěji diagnostikovaných zhoubných nádorových onemocnění v naší zemi.

Zhoubné nádorové onemocnění plic se nejčastěji objevuje u mužů, ačkoliv podle epidemiologických analýz zveřejněných na webu svod.cz, incidence u mužů kontinuálně klesá, a naopak stoupá u žen. Což může být podmíněno především tím, že v současnosti kouří daleko větší množství žen, než jak tomu bývalo dříve.

Práce je rozdělena do dvou částí. První část je teoretická, která se zabývá zejména obecnou problematikou rakoviny plic, jako jsou údaje o incidenci onemocnění, její diagnostice, klasifikaci nebo informuje o léčbě jako takové.

Druhá část mé bakalářské práce je část, která pomocí retrospektivní analýzy zpracovává odchylky v nastavení pacientů v kurativní radioterapii pro nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC) s využitím IGRT (Image Guided Radiation Therapy – obrazem řízená radioterapie). Porovnávají se tu rozdíly v nastavení jednotlivých frakcí ozařovacího kurzu za využití CBCT (Cone-beam CT) při nastavení pacienta na značky na kůži, na skelet a na primární tumor. Následně se zjišťuje možné využití těchto odchylek v klinické praxi.

TEORETICKÁ ČÁST

1 NÁDORY PLIC

1.1 Rozdělení

Nádory plic se dělí do dvou základních skupin. První skupinou jsou malobuněčné bronchogenní karcinomy (Small Cell Lung Cancer – SCLC), které tvoří pouze 20 % z celkového množství diagnostikovaných plicních nádorů. Jsou charakterizovány především rychlým růstem a velkou tendencí k časně diseminaci neboli k rozsevu metastáz v těle pacienta. (Hynková, 2012, s. 149)

Typ těchto nádorů často vzniká především u kuřáků a dělníků, kteří pracují s radonem nebo v uranových dolech. Malobuněčné karcinomy reagují velice dobře na chemoterapii i na radioterapii, ale bohužel pouze v začátcích léčby. Následně se ze senzitivního nádoru stane tzv. rezistentní, který již na chemoterapii ani na radioterapii nijak nereaguje. Metastázy vznikají zejména v játrech, kostech, nadledvinách nebo v centrální nervové soustavě. (Babičková, 2008, s. 4)

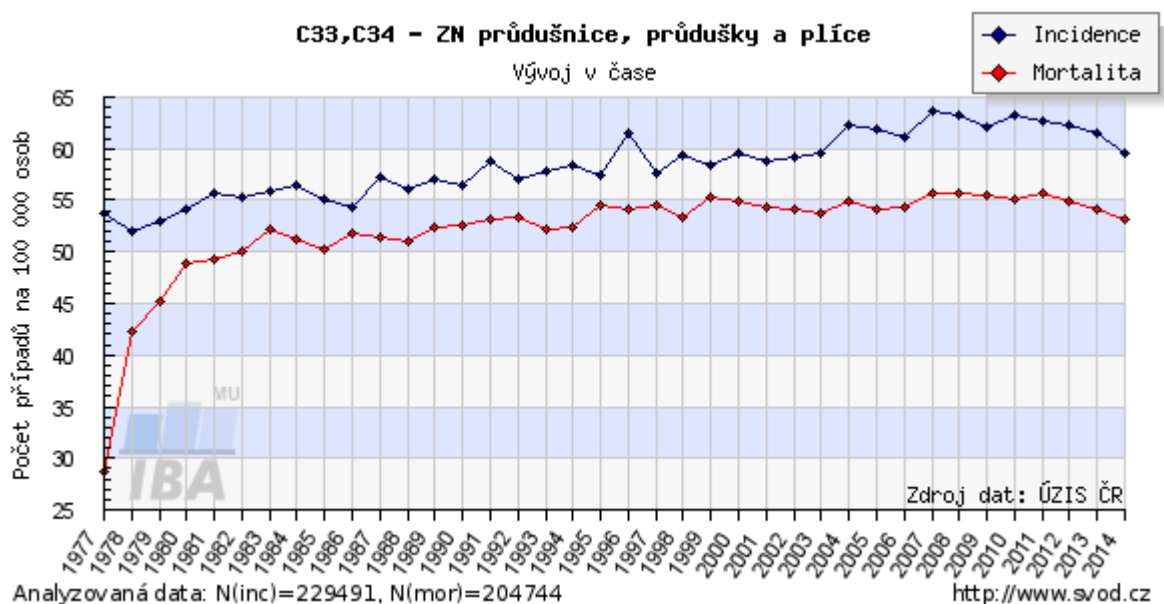
Druhou, daleko více se vyskytující skupinou, jsou tzv. nemalobuněčné bronchogenní karcinomy (Non-Small Cell Lung Cancer – NSCLC), které jsou diagnostikovány v 80 % případů u pacientů s rakovinou plic. Tento typ nádorů má oproti první skupině daleko pomalejší růst, a k jeho diseminaci nedochází tak rychle v porovnání s malobuněčným karcinomem. (Šlampa, c2007, s. 171)

Bohužel jsou tyto nádory málo citlivé jak na radioterapii, tak na chemoterapii, a proto je pro pacienty nejlepší, když je jejich nádor diagnostikován včas a je možné provést jeho chirurgickou resekci (odstranění tumoru). Tento operační zákrok je v České republice realizován zhruba u 20 % nemocných, kterým byla stanovena diagnóza NSCLC. V zahraničí se pak tyto procenta pohybují okolo 25-30 %. (Skříčková, 2008, s. 5-9)

1.2 Epidemiologie

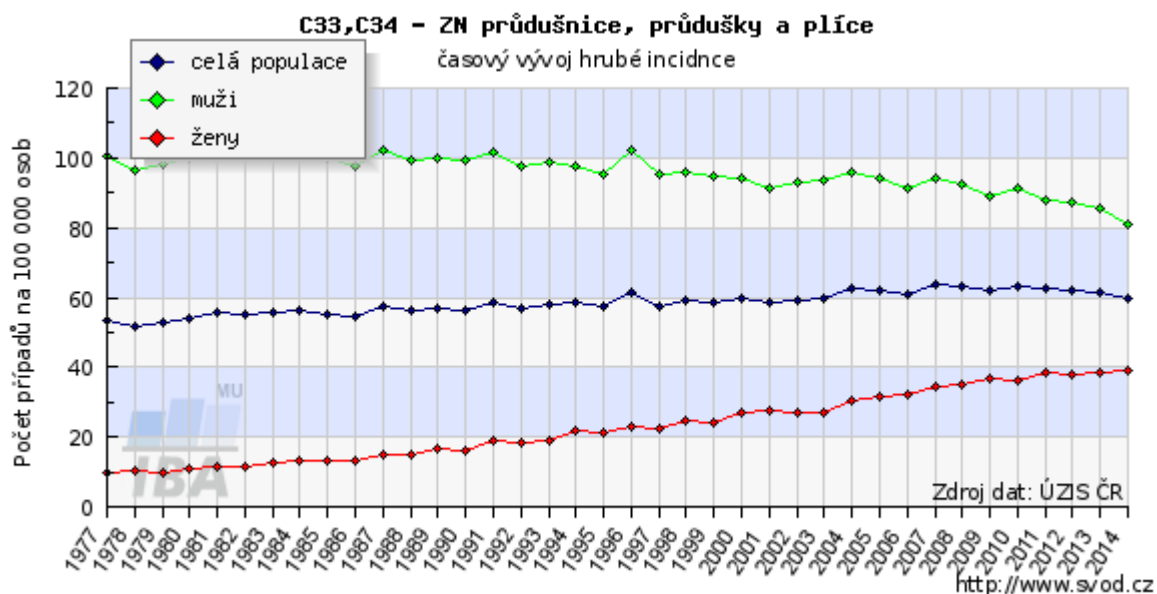
Počet nově diagnostikovaných onemocnění neboli incidence v České republice za rok 2014 ukazuje 82 505 nově vzniklých zhoubných nádorových onemocnění, což je 784 případů na 100 000 obyvatel. Z tohoto velkého množství pacientů bohužel na maligní onemocnění zemřelo celkem 27 050 osob (257 úmrtí na 100 000 obyvatel). (SVOD.cz, 2017)

Zhoubné onemocnění dýchacích cest se týkalo v roce 2014 dohromady 6 262 osob (59,5/100 000 obyvatel) a následná mortalita vystoupala na 5585. Tato čísla řadí rakovinu průdušnic, průdušek a plic na páté místo v žebříčku nejčastěji diagnostikovaných zhoubných onemocnění v České republice, protože tvoří 7,58 % z celkové incidence zhoubných novotvarů z roku 2014. (UZIS.cz, 2015)



Obrázek 1 Graf incidence a mortality ZN plic (SVOD.cz)

Daleko větší incidence rakoviny plic je u mužů, která dosahuje 4 172 (80,7 případů na 100 000 obyvatel). U žen, v roce 2014 vyrostl výskyt tohoto onemocnění na 2 090 (39/100 000 obyvatel). Ačkoliv je nemocných mužů stále více než žen, tak jejich incidence neustále klesá, a to kontinuálně již od roku 1977. Naopak je tomu naneštěstí u žen, kde incidence stále pomalu roste. (SVOD.cz, 2017)



Obrázek 2 Graf incidence ZN plic v porovnání mužů a žen (SVOD.cz)

Rakovina plic patří mezi nejagresivnější nádorové onemocnění, které má dobu pěti letého přežití ve světě kolem 10-15 %. V roce 2012 onemocnělo touto chorobou na celém světě celkem 1,8 miliónu lidí (13 % z celkové incidence zhoubného nádorového onemocnění), z toho více než jedna třetina byla diagnostikována v Číně a téměř 1,6 miliónu lidí tomuto onemocnění podlehl (20 % z celkové mortality). (Stewart, 2015, s. 350-351)

Mortalita mužů na zhoubný nádor plic je na první pozici v 87 zemích a u žen se na prvním místě drží celkem v 26 zemích světa. (Stewart, 2015, s. 351)

1.3 Etiologie

Vznik zhoubného karcinomu plic může mít několik příčin, přitom nejčastější je ta, které lze snadno předejít, a tou je kouření. Tabákové výrobky mají v Evropě zodpovědnost za vznik 29-38 % všech zhoubných nádorů. U mužů má kouření 87-91 % vliv na vznik karcinomu plic a 57-86 % u žen. (Adam, c2011, s. 3)

Riziko rovněž postihuje osoby, které se pravidelně zdržují v zakouřených prostorech (především zaměstnanci v restauracích a děti, které vyrůstají v kuřácké rodině) nebo pracují s ionizujícím zářením (např. dělníci v uranových dolech či radon, který proniká do obytných domů z geologického podloží). Vliv na vznik mohou mít taktéž různé chemické látky jako kadmium, nikl nebo azbest a chronická zánětlivá plicní onemocnění. (Kubecová, 2011, s. 80-81)

Díky kombinaci několika výše uvedených rizikových faktorů se buňka bronchiálního epitelu mění na buňku nádorovou. Svůj podíl na jejím vzniku mohou mít také dědičné dispozice. (Šlampa, c2007, s. 172)

1.4 Symptomatologie

„Neexistují časné varovné signály, které by umožnily zachycení choroby v počátečním stádiu. Jakmile se příznaky nemoci objeví, je už karcinom ve stadiu pokročilém.“ (Skřičková, c2012, s. 44)

1.4.1 Počáteční symptomy

Kašel

Nově vzniklý kašel u osoby bez anamnézy chronického respiračního onemocnění, či i přes léčbu bronchitidy přetrvávající kašel (déle než 3-4 týdny), je indikací k provedení rentgenového snímku plic. Téměř 80 % pacientů, kterým byl diagnostikován karcinom dýchacích cest, trpí právě kašlem. U kuřáků, kteří trpí chronickým „kuřáckým“ kašlem, může dojít pouze ke změně jeho charakteru, např. změně frekvence či dráždivosti. (Skřičková, c2012, s. 44)

Hemoptýza

Vykašlávání krve se objevuje asi u 20 % nemocných a dochází k ní, jakmile primární tumor naruší bronchiální cévu. (Skřičková, c.2012, s. 44)

Opakované zápalý plic

Obvyklým symptomem plicního karcinomu bývá pneumonie, která nereaguje na antibiotickou léčbu nebo se opakuje ve stejné lokalizaci. Hovoříme tak o retenční pneumonii, ke které dochází, když je bronchus obturován zevnitř svého luminu nebo utlačován zvenčí. (Skřičková, c2012, s. 44)

1.4.2 Symptomy lokálně pokročilého nádoru plic

Bolesti na hrudníku

Pokud nádor prorůstá do parietální pleury, svalstva, žeber nebo kůže, objevuje se bolest na hrudníku, která je neurčité povahy a většinou se projevuje při nádechu nebo společně s kašlem. (Skřičková, c2012, s. 45)

Chrapot

Nejčastějším příznakem lokálně se rozrůstajícího karcinomu plic je chrapot. Vzniká tehdy, je-li nádorem utlačen nerv, který ovládá hlasivky (nervus laryngeus recurrens). Projevuje se bez bolesti v krku a bez známek infekce horních dýchacích cest. (Skřičková, c2012, s. 45)

Syndrom horní duté žíly

V případě šíření tumoru na pravou stranu krku, popřípadě zvětšením uzlin v této lokalizaci, může dojít útlakem vena cava superior k rozvoji syndromu horní duté žíly. Projevuje se rozšířením krčních žil s případným následným otokem obličeje a krku s cyanózou. (Adam, 2002, s. 37)

Dušnost a polykací obtíže

Rozrůstání nádoru do mediastina může zapříčinit zúžení jícnu a tím i problémy s polykáním. Růstem samotného nádoru či pleurálním výpotkem může být utlačen plicní parenchym, což způsobuje dušnost, kterou trpí až 30 % pacientů. (Skřičková, c2012, s. 45)

1.4.3 Paraneoplastické syndromy

Paraneoplastické syndromy jsou známkou či příznakem tkáňového poškození vzdáleného od místa primárního tumoru nebo metastázy. V případě rakoviny plic mohou paraneoplastické syndromy negativně narušit různé funkce orgánů, které nepřímo souvisí s nádorem a způsobit tak neurologické, endokrinní, kožní, revmatické, hematologické či oftalmologické problémy. Nejběžnější je humorální hyperkalcemie a nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu, která se nejčastěji objevuje u malobuněčných karcinomů. Hypertrofická osteoartropatie (paličkovité prsty) je častější u adenokarcinomů a sklony k migrujícím tromboflebitidám často komplikují probíhající léčbu. (Kanaji, 2014, s. 197-198)

1.5 Klasifikace bronchogenních nádorů

Každá tkáň, která byla odebrána z těla pacienta by měla být neprodleně předána na patologické oddělení, kde bude provedeno řádné histologické vyšetření dané tkáně. Odebraná tkáň může být na patologii doručena do 15 minut bez chemického ošetření, jinak je nutné naložit vzorek do fixačního roztoku (nejčastěji se jedná o roztok formalínu), kam musí být naložena ihned po odebrání. V roztoku by měl vzorek plavat a nádoba by měla být tak velká, aby vzorek nemusel měnit svůj tvar. (Vorlíček, 2012, s. 56-57)

1.5.1 Typing

Metoda, při které patolog za pomoci mikroskopu určí typ nádoru z hlediska biologického chování, kdy existují dvě hlavní skupiny – nádory benigní (nezhoubné) a nádory maligní (zhoubné) a z hlediska histogenetického, kdy rozhodujícím kritériem je tkáň, ze které nádory vycházejí. V případě maligních nádorů plic se jedná o nádory epiteliální (vycházejí z epitelu, obecně se označují jako karcinomy), přičemž nejpočetnější a histogeneticky rozmanitá skupina se souhrnně označuje jako nemalobuněčné bronchogenní karcinomy zahrnující dle klasifikace WHO 2011 karcinom spinocelulární, adenokarcinom, velkobuněčný karcinom, adenoskvamózní karcinom, karcinoid a karcinom z bronchiálních žlázek. (Šlampa, c2007, s. 171)

1.5.2 Grading

Mikroskopické určení, které nás informuje o momentálním vyzrání (diferenciaci) nádoru se nazývá grading. Jedná se o základní kritérium při sestavování pacientovy prognózy. Pokud je nádor málo diferencovaný, bývá daleko více agresivnější a akutně tak ohrožuje pacienta, naštěstí tyto nádory dobře reagují na léčbu. Grading má pět možných stádií – GX (stupeň nelze stanovit), G1 (dobře diferencovaný), G2 (středně diferencovaný), G3 (málo diferencovaný), G4 (nediferencovaný). (Beneš, c2007)

1.5.3 Staging

Tato kategorizace se používá k určení rozsahu nádoru. Je považována za nejdůležitější část klasifikace nádorů, protože se podle ní určuje následná léčba pacienta. Ke stagingu se používá celá řada systémů, nicméně nejfrekventovanějším, a to i pro bronchogenní karcinomy, je systém TNM. (Hynková, 2012, s. 12)

TNM klasifikace pro karcinom plic

Dnes se používá již sedmé vydání této klasifikace, které bylo vydané v roce 2009. Principem tohoto stylu hodnocení je, že se k jednotlivým složkám přidá číslo či písmeno, které určuje rozsah onemocnění. Určuje se velikost primárního tumoru (T), postižení regionálních uzlin (N) a výskyt vzdálených metastáz (M). (Hynková, 2012, s. 55)

Tabulka 1 TNM klasifikace pro karcinom plic (Sobin, 2011, s. 121)

Pľíce	
TX	pouze pozitivní cytologie
T1	≤ 3 cm
T1a	≤ 2 cm
T1b	> 2 a ≤ 3 cm
T2	hlavní bronchus ≥ 2 cm od kariny, postihuje viscerální pleuru, částečná atelektáza
T2a	> 3 a ≤ 5 cm
T2b	> 5 a ≤ 7 cm
T3	> 7cm; hrudní stěna, bránice, perikard, mediastinální pleura, hlavní bronchus < 2 cm od kariny, úplná atelektáza, samostatný uzel (uzly) v témže laloku
T4	mediastinum, srdce, velké cévy, karina, trachea, jícen, tělo obratle; samostatný nádorový uzel (uzly) v jiném stejnostranném laloku
N1	stejnostranné peribronchiální, stejnostranné hilové
N2	stejnostranné mediastinální, subkarinální
N3	druhostranné mediastinální nebo hilové, skalenické nebo supraklavikulární
M1	vzdálené metastázy
M1a	samostatný nádorový uzel (uzly) v druhostranném laloku; pleurální uzly nebo maligní pleurální či perikardiální výpotek
M1b	vzdálené metastázy

1.6 Zobrazovací metody v diagnostice karcinomu plic

Hlavní zobrazovací metodou je klasická skiografie, která umožňuje makroskopické posouzení nádorového procesu. Další často používanou diagnostickou metodou je počítačová tomografie, která je v dnešní době základem při posuzování primárního nálezu, metastáz a lymfatických uzlin. Nově, především pro upřesnění diagnosticky plicních nádorů, bývá využíváno vyšetření PET/CT. (Šlampa, c2007, s. 172-174)

1.6.1 Skiografie

Nejčastěji prováděným rentgenovým vyšetřením je právě snímek hrudníku, u kterého máme dvě základní projekce. První projekcí je předozadní zobrazení hrudníku a druhou je projekce bočná. Pľíce jako takové rentgenové záření téměř neabsorbují a zobrazují se tedy na snímku

černě, což umožňuje dobré možnosti v rozlišení a diagnostice patologických procesů v plicních křídlech včetně nádorů, ty se mohou na snímku zobrazit v různé velikosti i sytosti. Nejčastěji se ovšem zobrazují jako středně syté zastínění kulatého tvaru s nepravidelnými kontury. Díky prostému snímku plic lze také odhalit možné fraktury způsobené šířením nádorové tkáně. (Skříčková, c2012, s. 57-58)

1.6.2 Počítačová tomografie

Další, velice častou diagnostickou modalitou je právě počítačová tomografie (CT), která využívá ionizující záření k vytvoření 3D obrazu tkáně, nejčastěji umožňuje zobrazení tkáně ve třech základních rovinách (transversální, sagitální, koronární). Vyšetření se provádí s podáním neiontové jodové kontrastní látky, tudíž je důležité zjistit, zda pacient není na jod alergický a také pacientovu hodnotu kreatininu v krvi, protože se tato kontrastní látka vylučuje především močí. Standardně se vyšetření provádí od klíční kosti po játra a využívá se zde metoda CT s vysokým rozlišením – HRCT (High-Resolution CT), při které lze dobře rozpoznat šíření nádoru lymfatickými prostory. (Skříčková, c2012, s. 61-62)

1.6.3 PET

Velký rozmach zažívá v České republice také pozitronová emisní tomografie (PET), která ve spojení s radiofarmakem ^{18}F -FDG (flourodeoxyglukóza), má velký význam při diferencii benigních a maligních onemocnění. Tato metoda sice nedokáže detegovat malá ložiska v plicích, ale díky vysoké akumulaci FDG v metastaticky postižených uzlinách, velmi pomůže při určování stagingu nádoru (TNM klasifikace). Benigní nádor od nádoru maligního rozeznáme tak, že benigní nádor (na rozdíl od maligního) neakumuluje FDG. V místě maligního nádoru je ^{18}F -FDG navázán během několika minut po intravenózní aplikaci (za 35 minut je 95 % ^{18}F -FDG vázáno v místě nádoru), proto se vyšetření provádí 45-60 minut po aplikaci radiofarmaka. (Skříčková, c2012, s. 59-60)

1.6.4 Diagnostická bronchoskopie

„Je uváděno, že při vyšetření flexibilní bronchoskopií je viditelných 59-74 % lézí. Zjištění makroskopických poměrů pomáhá stanovit rozsah nádorového procesu, zejména ve vztahu k posouzení operability. Během bronchoskopie se provádí odběr materiálu k dalším vyšetřením.“ (Šlampa, c2007, s. 174)

Kryobiospie

Jedná se o staronovou metodu, která se nyní opět zavádí a má čím dál širší uplatnění. Bývá prováděna jak v lokální, tak v celkové anestezii za použití rigidního nebo flexibilního endoskopu. Na konci endoskopu je umístěna tzv. kryopróba, která umožňuje vytvořit ve svém okolí teplotu $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Výhodou zmrazení tkáně je možnost její extrakce v celku a ve větším množství, snazší oddělení potřebné tkáně od zdravé tkáně a zároveň zachování její původní struktury, čímž zachováme potřebnou kvalitu pro odebrání a následné vyhodnocení vzorku. Další výhodou je krátký čas tohoto invazivního vyšetření, oproti klasickým endoskopickým biopsiím. (Petruželka, 2016, s. 29)

Autofluorescenční bronchoskopie

Nově využívaná technika, která má oproti klasické fibrobronchoskopii dvakrát až třikrát větší senzitivitu pro časné neoplastické změny v bronchiální sliznici. Metoda autofluorescence je založena na schopnosti různých tkání vyzařovat světlo, které má jinou vlnovou délku, než má světlo, které tyto tkáně osvětluje. Nádorové buňky emitují světlo s několika násobně nižší vlnovou délkou, než je tomu u tkáně zdravé. Například při osvětlení bronchiální sliznice monochromatickým modrým světlem s vlnovou délkou 442 nm, emituje tkáň zelené světlo o vlnové délce 520 nm; pokud by se ale jednalo o neoplastickou tkáň, tak by emitované světlo mělo vlnovou délku o několik desítek nižší, čímž by se přiblížilo k červenému světlu (630 nm). K tvorbě klasického bílého světla bývá nově používán xenonový zdroj s příslušným filtrem, který zajistí vlnovou délku mezi 400 nm a 440 nm. (Petruželka, 2016, s. 30-32)

Endobronchiální ultrasonografie

Další nově využívanou invazivní diagnostickou metodou je tzv. endobronchiální ultrasonografie, která se v základním principu nijak neliší od klasických sonografických metod. Pomocí bronchoskopu se k danému místu zavede tenká rotující sonografická sonda, která je obalena balonkem s vodou, který nám zajistí těsný kontakt mezi sondou a tkání. Navíc nám voda v balonku, vzhledem k jejím dobrým vodícím schopnostem, poslouží k lepšímu rozlišení obrazu. Díky této metodě mohou být zobrazeny uzliny již ve velikosti od 2-3 mm, což velmi usnadňuje například provedení punkční biopsie. (Petruželka, 2016, s. 32-33)

2 RADIOTERAPIE

2.1 Lineární urychlovač

V současnosti patří lineární urychlovač ke standardnímu a nejčastěji používanému vybavení zevní radioterapie. Existují různé druhy, avšak nejčastěji se v lékařství používá vysokofrekvenční lineární urychlovač. Jeho hlavní částí je vlnovod, ve kterém je umístěna soustava elektrod, které jsou připojeny ke střídavému napětí a pod určitou frekvencí mění své póly. Částice, které vstupují do vlnovodu z iontového zdroje, z tzv. gunu, jsou urychlovány mezi elektrodami pomocí vysokofrekvenčního pole a rezonančních dutin. Skrz elektrody prolétají částice setrvačností a následně dopadají na wolframový terčík, čímž vzniká vysokoenergetické fotonové záření. (Kubecová, 2011, s. 16-17)

Další důležitou částí lineárního urychlovače je kolimátor, který má za úkol tvarovat (usměrňovat) záření vystupující z hlavice. Nejčastěji používaným kolimátorem je tzv. vícelamelový kolimátor – MLC (multileaf collimator), který je rozdělen na dvě poloviny, přičemž každá polovina je tvořena ze 40–120 pohyblivých lamel, díky kterým lze vytvořit potřebný (téměř jakýkoliv) tvar pro ozařování. Výhodou vícelamelového kolimátoru je, že lze jednoduše měnit tvar svazku záření, aniž bychom museli chodit do ozařovny, což zkracuje čas ozařování a čas, ve kterém musí pacient vydržet, občas v nepříjemné ozařovací poloze. Další výhodou je také neustálá kontrola nad kolimátorem, a to i během ozařování. (Jeraj, 2004, s. 235-237)

2.2 3D-konformní radioterapie

V dnešní době patří trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT) k běžně používané iradiační metodě, ve které je ozařovaný objem přizpůsoben nepravidelnému trojrozměrnému tvaru PTV (plánovacího cíleného objemu), a díky tomu se snižuje ozáření zdravých tkání v blízké oblasti nádoru, což má pozitivní vliv na delší přežití pacientů. Konformní typ ozařování lze provádět díky spojení 3D zobrazovacích metod (CT, MRI či PET) a 3D plánovacích systémů. Při této metodě ozařování musí být pacient při každé frakci stejně a dokonale fixován, aby nedošlo k ozáření jiných anatomických struktur. (Šlampa, c2007, s. 56-57)

2.3 4D-konformní radioterapie

U některých diagnóz (např. právě u karcinomu plic), bývá při trojrozměrné konformní radioterapii problém s fyziologickými pohyby v těle pacienta (dýchání, srdeční činnost či naplnění střev), které mohou zapříčinit nechtěné ozáření zdravé tkáně. Proto v těchto případech můžeme použít 4D-konformní radioterapii, která při ozařování zohledňuje navíc i polohu PTV. (Hynková, 2012, s. 39)

2.3.1 Metoda řízeného dýchání

K ozařování plic se používá relativně nová metoda tzv. respiratory gating neboli metoda řízeného dýchání, která umožňuje ozařovat pacienta pouze v určité fázi dýchacího cyklu. Pokud je PTV mimo svazek záření, automaticky se tak záření přeruší a obnoví se, až se cílový objem vrátí zpět do požadované polohy. (Hynková, 2012, s. 39)

2.4 IMRT

Radioterapie s modulovanou intenzitou neboli IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) dokáže upravit fluenci (intenzitu) svazku záření, což napomáhá k ozařování geometricky složitějších cílových objemů, především těch, co jsou v těsné blízkosti kritických orgánů. Největší výhodou IMRT je nehomogenní distribuce dávky, která nám umožňuje její rozdílné rozložení v cílovém objemu. (Hynková, 2012, s. 40-41)

Při plánování IMRT se používá inverzní plánování, kdy lékař stanoví limitní dávku jak pro PTV, tak pro kritické orgány včetně jejich priority a následně se fyzik snaží naplánovat rozložení intenzity svazku tak, aby splnil požadované dávkové limity. Jediná nevýhoda inverzního plánování je větší časová náročnost. (Hynková, 2012, s. 40-41)

U radioterapie s modulovanou intenzitou se dají použít dvě různé metody. První metodou je „sliding windows“, u které se lamely MLC kolimátoru průběžně pohybují napříč svazkem a mění tak tvar ozařovaného pole bez přerušování iradiace. Druhá metoda, u které se nezáří, když lamely kolimátoru mění svojí pozici, se nazývá „step and shoot“ neboli metoda několika statických segmentů. (Šlampa, c2007, s. 427-428)

2.5 IGRT

IGRT (Image Guided Radiation Therapy) je v českém jazyce známa jako radioterapie řízená obrazem a obvykle je používána ve spojení s IMRT nebo 3D-CRT. Tato metoda, se používá především pro léčbu nádorů, které jsou uloženy ve fyziologicky pohyblivých místech lidského těla (např. karcinom plic). Před začátkem ozařování každé frakce jsou vytvořeny kontrolní snímky, podle kterých lékař kontroluje, zda je pacient správně uložen. Téměř všechny lineární urychlovače jsou v dnešní době vybaveny zobrazovací technologií, která dokáže několika způsoby zobrazit místo ozáření a lékař tak může zkontrolovat polohu vnitřních struktur. Následně je schopen poupravit je tak, aby vznikaly co nejmenší odchylky v nastavení oproti snímkům získaných z prvotní simulace. (Radiologyinfo.org, 2016)

2.5.1 Portálové snímkování (EPID)

První používanou metodou IGRT je tzv. EPID (Electronic Portal Image Device), tato metoda využívá panel detektorů umístěných naproti hlavici lineárního urychlovače, který se vysune až po uložení a úplné fixaci pacienta. Následně se provede projekce a panel detektorů detekuje MV (megavoltážní) terapeutické fotonové záření. Vzniklý 2D portálový snímek následně srovnává lékař manuálně s DRR (digitálně rekonstruovaným snímkem vygenerovaným z plánovacího CT) nebo má možnost použít automatické srovnání, které ale ve většině případů není tak přesné. Převážně se provádí pouze předozadní (AP) projekce, ale samozřejmě lze doplnit také projekci laterální. (Hynková, 2012, s. 46)

2.5.2 Kilovoltážní zobrazovací systém (OBI)

Další často používanou verifikační metodou je OBI (On Board Imaging). Je to zobrazovací systém s vysokým rozlišením a kontrastem, který má navíc malou radiační zátěž. Pacient je opět uložen a zafixován pomocí fixačních pomůcek a pozičních laserů. Následně z jedné strany lineárního urychlovače vyjede kilovoltážní (kV) zdroj (rentgenka) a z druhé strany plošný kV detektor (každý je v 90° od hlavice). Po spuštění akvizice vznikne kV snímek, který se porovnává stejně jako snímek portálový. (Hynková, 2012, s. 47)

2.5.3 Kilovoltážní CT s kuželovitým svazkem

Cone-beam CT neboli CBCT, je další velice často zvolenou verifikací IGRT. Využívá kónický tvar rentgenových paprsků, který díky možné rotaci gantry vytvoří během pár desítek sekund několik stovek snímků v 360° kolem pacienta a následně je zrekonstruuje do trojrozměrného CT obrazu s daleko nižší kvalitou než u klasického CT. Lze také individuálně zvolit velikost zobrazované oblasti, tzv. FOV (field of view). Dalším přínosem CBCT je poměrně kvalitní zobrazení měkkých tkání. Podobně jako u předchozích verifikací jsou CBCT obrazy porovnávány lékařem s obrazy referenčními, které byly pořízeny při simulaci. (Šlampa, 2014, s. 27)

2.6 Plánování radioterapie

„Plánování léčby ozářením spočívá v nalezení optimálních ozařovacích podmínek, aby byla splněna hlavní zásada léčby zářením: dodání dostatečné dávky záření do nádorového ložiska za maximálního šetření zdravých tkání.

Základním předpokladem pro naplánování bezpečného a účinného léčebného ozáření je adekvátní technické vybavení pracoviště. Proces plánování zahrnuje stanovení cíle ozáření (radikální, paliativní, kombinované s jinou léčbou) na základě zhodnocení typu a rozsahu nádoru, biologického stavu pacienta, interkurentních onemocnění, dále stanovení cílových objemů a rizikových orgánů, určení dávky a jejího časového rozložení, volbu zdroje záření, techniky ozáření, vypracování izodózního plánu, simulace ozařovacích polí, zadání dat do verifikačního systému, verifikace ozařovaných polí na ozařovači, dozimetrickou kontrolu ozáření.“ (Šlampa, c2007, s. 53)

2.6.1 Algoritmus plánování radioterapie

První krok při plánování radioterapie je lokalizace daného nádoru, která se uskutečňuje pomocí 3D zobrazovacích metod, nejčastěji tzv. CT simulací. U tohoto vyšetření je pacient polohován a znehybňován pomocí různých fixačních pomůcek (např. obličejová maska, podložka pod kolena, vakuová podložka – tzv. vac-lok, atd..), stejně jako tomu bude u následného ozařování. Řezy se většinou volí podle lokality, v rozmezí 3-10 mm, které jsou po zrekonstruování poslány do plánovacího systému. Lékař na těchto řezech vykонтuruje cílový objem a kritické orgány. (Šlampa, c2007, s. 54)

Cílové objemy se dají rozdělit celkem na čtyři rozdílné typy, které na sebe navazují. Prvním cílovým objemem je GTV (gross tumor volume), který ohraničuje pouze daný nádor. Druhým je klinický cílový objem CTV (clinical target volume), ten zahrnuje GTV plus oblast mikroskopického šíření nádoru. Třetím objemem, který se uvádí pouze u stereotaktického ozařování, je tzv. ITV (internal target volume), který pojímá CTV i s oblastí, která určuje fyziologické pohyby jednotlivého orgánu (např. plic při dýchání). Posledním objemem je PTV (planning target volume), který se využívá k plánování radioterapie (obsahuje jak GTV, u stereotaxe ITV, tak oblast eventuálních změn velikosti orgánů během iradiace, a navíc počítá i s potenciálními chybami v nastavení polohy pacienta). (Šlampa, c2007, s. 54)

„Proces plánování pokračuje volbou vhodné ozařovací techniky. Uspořádání polí může být koplanární (v jedné rovině), ale také non-koplanární (ve více rovinách), což je jednou z výhod 3D plánování oproti 2D plánování. K modifikaci svazku záření slouží klinové filtry, které mohou být standardní nebo dynamické.“ (Šlampa, c2007, s. 54)

Podle doporučení ICRU 50 (Mezinárodní komise pro radiační jednotky a míry), se dávka záření lokalizuje do tzv. izocentra (doprostřed cílového objemu) a měla by v něm být normalizována na 100% hodnotu. Kolísání dávky v PTV by mělo být maximálně kolem 95-107 %. (Šlampa, c2007, s. 54)

2.7 Kritické orgány a jejich toleranční limity

„Při ozařování malignity dochází i k současnému ozáření okolních struktur, které jsou sice zdravé, ale přesto obdrží určitou dávku záření. K tomu, abychom příliš nepoškodily tyto struktury, zejména rozvojem trvalých komplikací, je nutné znát toleranční dávky pro jednotlivé struktury. Toleranční dávky pro tkáně a orgány definují maximální dávku, kterou jsou schopné snést bez vzniku ireverzibilních změn.“ (Binarová, 2010, s. 196)

Nejčastěji se používají dvě toleranční dávky, přičemž jedna z nich určuje minimální toleranční dávku (TD5/5) a druhá určuje dávku maximální (TD50/5). První číslo určuje procentuální pravděpodobnost vzniku daných závažných komplikací (5 % nebo 50 %) v průběhu několika let (ty jsou udávána druhým číslem). (Šlampa, c2007, s. 37)

U bronchogenních karcinomů se přihlíží především na následující kritické orgány:

Tabulka 2 Minimální toleranční dávky (NCCN.org, 2017, s. 57)

	Minimální toleranční dávka (TD _{5/5})
plíce	V20 ≤ 35 %
	V5 ≤ 65 %
	MLD ≤ 20 Gy
mícha	Max ≤ 50 Gy
srdce	V40 ≤ 80 %
	V45 ≤ 60 %
	V60 ≤ 30 %
	Mean ≤ 35 Gy
jícen	Mean ≤ 34 Gy
brachiální plexus	Max ≤ 66 Gy

3 MOŽNOSTI LÉČBY NSCLC

3.1 Chirurgická léčba NSCLC

Léčba pomocí chirurgické resekce nádoru se provádí u nižších klinických stádií nemoci, a to většinou u stádií I až IIIA, které se určují podle TNM klasifikace. (Petruželka, 2016, s. 49)

Co se týče stádia I, téměř v 85 % bývá základní chirurgickou metodou tzv. lobektomie (odstranění některého z plicních laloků) včetně odstranění lymfatických uzlin plicního hilu a mediastina. Ve zbylých 15 % se provádí sublobární resekce, což je alternativní metoda, která šetří plicní parenchym a používá se především u pacientů, kteří mají srdeční či respirační potíže. Indikování radioterapie je v tomto stádiu namíště pouze u nekompletní resekce, u které je nemožné provést korekční reoperaci. Přibližně u 30 % pacientů s provedenou chirurgickou resekci v prvním stádiu onemocnění dochází k následné recidivě. (Petruželka, 2016, s. 49)

Lobektomie společně s disekcí lymfatických uzlin plicního hilu a mediastina se indikuje u stádia II. Zhruba v 50 % případů zde dochází ke vzniku vzdálených metastáz a daleko častěji je tomu tak u adenokarcinomů oproti jiným histologickým typům nádorů. (Petruželka, 2016, s. 50)

Stádium IIIA je z terapeutického i prognostického hlediska velice různorodé a záleží na mnoha aspektech. Operační řešení bývá zpravidla indikováno v kombinaci s neoadjuvantní léčbou (chemoterapie a radioterapie). V tomto stádiu mohou nádory prorůstat periferní struktury kolem plic (žebra, obratle, hrudní stěnu, bránici, perikard, brachiální plexus...). Pokud po kompletní resekci nádoru nejsou zasaženy mediastinální lymfatické uzliny, je šance na pětileté přežití pacienta kolem 20-30 %, jinak se tato šance pohybuje pouze kolem 10 %, u nekompletní resekce se neočekává přežití delší než 2 roky. (Petruželka, 2016, s. 50)

3.2 Radioterapie NSCLC

Vzhledem k tomu, že k odhalení rakoviny plic dochází u většiny pacientů až v jejím pozdním stádiu a nádor je tak chirurgicky inoperabilní, je základní a nejpoužívanější léčebnou modalitou nemalobuněčných karcinomů právě samostatná radioterapie. Nejlepším řešením pro pacienta (pokud nelze provést chirurgickou resekci) je indikace kurativní léčby, která má za cíl stabilizovat onemocnění a zvýšit pacientovi šanci na delší přežití. V současnosti doporučená dávka záření je 60-70 Gy při konvenční frakcionaci, tj. 2 Gy denně obvykle současně s konkomitantní chemoterapií cisplatina a etoposid. (Šlampa, c2007, s. 178)

3.2.1 Paliativní radioterapie NSCLC

Pokud je pacient již v pokročilé fázi onemocnění s nepříznivou prognózou, je zvolena paliativní radioterapie, která má za úkol zlepšit pacientovi kvalitu života tím, že zcela odstraní nebo co nejvíce potlačí symptomy onemocnění (hemoptýza, syndrom horní duté žíly, bronchiální obstrukce...). V takovémto případě se většinou volí dávka kolem 30 Gy s frakcionací 10krát 3 Gy. (Šlampa, c2007, s. 178)

„V dnešní době je standardním zdrojem pro radioterapii fotonové záření lineárního urychlovače. Podle stavu pacienta a prognózy onemocnění lze volit od jednoduchých technik ozařování ze dvou polí až po složité konformní techniky IMRT (intensity modulated radiotherapy, radioterapie s modulovanou intenzitou) či VMAT (volumetric modulated arc therapy, objemově modulovaná oblouková radioterapie), které umožňují výrazně lepší šetření okolních tkání. IMRT je nadstavbovou technikou konformní radioterapie; umožňuje kopírovat nepravidelný tvar ozařovaného objemu a šetřit kritické struktury v oblasti konkavit (např. páteřního kanálu). Technika VMAT je dalším vývojovým článkem; je oproti technice IMRT pokročilejší, kromě pohybu lamel v hlavici urychlovače dochází při technice VMAT i k pohybu samotné hlavice urychlovače rotací.“ (Petruželka, 2016, s. 57)

3.2.2 Stereotaktická radioterapie

V posledních letech je zaváděna do praxe v léčbě vybraných onemocnění, např. limitovaného onemocnění nemalobuněčného plicního karcinomu extrakraniální stereotaktická radioterapie SBRT (stereotactic body radiotherapy). Základním principem této metody je dopravení vysoké dávky záření do ložiska nádoru (to způsobí nekrózu ozářeného ložiska) s vysokou přesností a v malém počtu frakcí. Jedná se o neinvazivní techniku, která šetří zdravé tkáně v okolí nádoru. Tato léčebná metoda bývá indikována především takovým pacientům, u kterých nebylo možné provést chirurgické řešení NSCLC stadia I a II či lokální recidivy plicních tumorů. Výsledky při SBRT mohou být ovlivněny mnoha faktory (celkový stav pacientů, přidružené nemoci...), ale i přesto jsou výsledky mnohem pozitivnější oproti standardní radioterapii. (Skříčková, c2012, s. 132)

„Excelentní lokální kontroly a prodloužení pacientů dosáhli ve své studii Nagata a spol. V případě stadia IA bylo jednoleté a pětileté přežití bez lokálního relapsu při použití SBRT 100 % a 95 %. Přežití bez známek onemocnění bylo v jednom roce, třech a pěti letech 80 %, 72 % a 72 % a celkové přežití bylo v těchto letech sledování 93 %, 83 %, 83 %. V případě stadia IB bylo přežití bez lokálního relapsu v jednom roce, třech a pěti letech 92 %, 71 %,

71 % a celkové přežití bylo v těchto letech sledování 82 %, 72 % a 72 %.“ (Skřičková, c2012, s. 132)

Toxicita

SBRT nezpůsobuje v těle žádnou velkou toxicitu. Výjimkou je pouze situace, kdy tumor naléhá přímo na hrudní stěnu, v tomto případě se můžeme setkat s bolestí hrudní stěny či frakturami žeber. Příslušnou dávkou pro SBRT je uváděno 100 Gy. Pokud jsou dodrženy limity určené pro kritické orgány, můžeme pomocí SBRT léčit i centrální tumory. (Skřičková, c2012, s. 133)

Technika provedení

Velmi důležitou roli při této léčebné metodě hraje fixace pacienta. Tu zajišťuje stereotaktický rám vystlaný vytvarovanou nafukovací matrací, která je pro každého pacienta individuální. Základem pro plánování léčby je opět CT, ideálně doplněné o vyšetření PET/CT. Cílový objem musí zahrnovat nádor ve všech jeho polohách, do kterých se dostane během dýchání, čímž se předejde jeho minutí svazkem záření během ozařování. Před každou frakcí musí být pacientovi provedena verifikace polohy pomocí CBCT, která zamezí možným nepřesnostem, které by mohly výrazně ovlivnit celou léčbu. (Skřičková, c2012, s. 134)

4 RADIOTERAPIE SCLC

Bývá indikována u limitovaného stádia konkomitantně k chemoterapii již u 1. nebo 2. cyklu chemoterapie. Nejčastěji se uvádí dvě frakce denně s jednotlivou dávkou 1,5 Gy, celková dávka pak tvoří 45 Gy. Další eventualitou je jednodenní frakcionace s dávkou 2 Gy (5krát týdně) až do celkové dávky 66 Gy. Do cílového objemu (GTV) by měl zapadat makroskopicky viditelný tumor společně s postiženými uzlinami, s lemem 1,5 cm kvůli možnému mikroskopickému šíření tumoru. (Skříčková, c2012, s. 205-207)

Radioterapie u extenzivního stádia je využívána jako paliativní metoda podle charakteru a lokalizace příznaků. Nejčastěji je používána aplikace 30 Gy/10krát 3 Gy. (Šlampa, c2007, s. 185)

4.1 Komplexní léčba SCLC

Malobuněčný karcinom plic se řadí mezi jedny z nejagresivnějších karcinomů vůbec. Bez léčby přežití pacientů s diagnostikovaným malobuněčným karcinomem plic nepřesahuje 3 měsíce u limitovaného stádia a 7 týdnů u stádia extenzivního (toto stádium je diagnostikováno 60-70 % pacientů). (Novotný, 2012, s. 198)

Limitované stadium (Limited disease, LD) – tumor je ohraničen na jedno plicní křídlo s/bez postižení ipsilaterálních uzlin mediastinálních nebo supraklavikulárních a s/bez ipsilaterálního výpotku; rozsah nádoru může být zahrnut do jednoho ozařovacího pole. Extenzivní stadium (Extensive disease, ED) – jsou všechny ostatní formy onemocnění. (Šlampa, 2014, s. 128)

Nejčastější předepsanou léčbou bývá kombinovaná chemoterapie, která výrazně prodlouží přežívání pacientů v obou stádiích nemoci. U limitovaného i extenzivního stádia se volí systémová léčba, protože malobuněčný karcinom má tendence k časně diseminaci metastáz po těle pacienta, a tudíž je nutné je předvídat, i když by nebyly zjistitelné žádnou zobrazovací metodou. Chirurgická léčbě se zde téměř nepoužívá, výjimkou je pouze případ, kdy nejsou postiženy regionální lymfatické uzliny, ale i po takovém zákroku je nutná chemoterapie (v tomto stádiu je malobuněčný karcinom diagnostikován pouze v 5 % případů). (Skříčková, c2012, s. 203-204)

VÝZKUMNÁ ČÁST

5 METODIKA PRÁCE

U dvaceti, předem vybraných pacientů, kteří podstoupili radioterapii nemalobuněčného karcinomu plic s kurativním záměrem, byla provedena retrospektivní analýza dvou souborů odchylek v nastavení pacienta. Tyto odchylky byly následně zaznamenány a matematicky vyhodnoceny.

První soubor hodnot porovnává rozdíl mezi nastavením pacienta na skelet a na tumor. Ve druhém souboru zkoumám odchylky mezi nastavením pacienta radiologickými asistenty na značky na kůži (podle pozičních laserů) a konečnou ozařovací pozici, kterou nastavil lékař (poloha, ve které byl pacient nakonec ozářen – nastavení na tumor podle CBCT).

5.1 Zkoumaný soubor

Do zkoumaného souboru bylo zařazeno celkem 20 pacientů (ozařovaných v letech 2015 až 2017) s nemalobuněčným karcinomem plic. Jednalo se o 14 mužů a 6 žen, kterým byla indikována kurativní radioterapie v komplexním onkologickém centru MULTISCAN s.r.o. v Pardubicích, kde výzkum také probíhal. Pacienti byli frakcionovaně ozařováni technikou IMRT dávkou 50-70 Gy ve 25–35 frakcích.

5.2 Postup při zjišťování odchylek

Prvním krokem bylo vyhledání a sepsání pacientů s využitím informačního systému Medoro.

Druhým krokem byla práce v aplikaci Offline Review. Ta je součástí 3D plánovacího programu Eclipse, který vyvinula americká společnost Varian Medical Systems v Kalifornii. V programu jsem nejprve otevřel daného pacienta a dále jsem spustil tzv. Timeline neboli časovou osu, kde se zobrazil seznam jednotlivých kontrolních CBCT snímků pacienta, které byly získány před každou frakcí ozáření. Po výběru požadované frakce se zobrazilo plánovací CT pacienta ve třech základních rovinách (vertikální rovině – VRT, longitudinální rovině – LNG, laterální rovině – LAT) společně s CBCT z dané frakce. Tyto dvě vyšetření se vzájemně prolínají a pomocí lišty zobrazené vždy pod příslušným řezem si lze zvolit, které z těchto dvou vyšetření bude více viditelné.

Dalším krokem bylo použití funkce „Auto Match Images“, kde jsem zvolil položku „bones“ (kosti), čímž se nastavily mezní hodnoty Hounsfieldovy škály na -400 – 800 HU a následně jsem spustil proces automatické korekce. Tato funkce zajistila posun obrazu z CBCT podle kostních struktur do stejné polohy jako na snímku z plánovacího CT (Příloha A). Po tomto zarovnání jsem použil funkci „Match Images“, která umožnila manuální posun snímků z CBCT a provedl jsem korekci polohy zakresleného nádoru tak, aby se co nejvíce shodovala s polohou na plánovacím CT (Příloha B). Korekce probíhala vždy ve všech třech základních rovinách. Po zarovnání jsem z tabulky odečetl odchylky v rovinách VRT, LNG, LAT, které jsem zaznamenal do předem připravené tabulky v programu MS Excel. Tyto odchylky zobrazují rozdíl v nastavení na skelet a na primární tumor. Následně jsem pacientovu frakci zavřel bez uložení nových změn, čímž se provedené změny a naměřené odchylky resetovaly.

Dalším krokem bylo spuštění okna s názvem „Statistics/Trends“, v němž jsem vybral v kolonce „Chart type“ možnost „Online OBI Match Results“. Následně zobrazená tabulka obsahovala odchylky, které ukazovaly rozdíl v nastavení na značky na těle pacienta a konečnou ozařovací pozici pacienta schválenou lékařem. Odchylky jsem zaznamenal do připravené tabulky v MS Excel.

Tímto způsobem byly zpracovány všechny frakce dvaceti pacientů.

5.3 Výpočet systematické a náhodné chyby

Nepřesnosti a chyby, které mohou v radioterapii nastat při nastavení nemocného, lze rozdělit na systematické, které zatěžují celý průběh radioterapie a náhodné, které kolísají mezi jednotlivými frakcemi.

Pro výpočet systematické a náhodné chyby se používají matematické vzorce. Dále uvádím seznam ve vzorcích použitých proměnných.

i	číslo snímku
p	číslo pacienta
d_{port}, d_{ref}	měřená vzdálenost portálového nebo referenčního snímku, kde jejich rozdíl ($d_{port} - d_{ref}$) určuje relativní posun referenčního snímku
n_p	počet snímků pacienta p
N	celkový počet snímků ve studii
P	celkový počet pacientů, pro které byly snímky vyžadovány

m_p	průměrná odchylka pro daný parametr pacienta p u všech jeho snímků
$m_{overall}$	celková systematická chyba pro všechny pacienty
$\sigma_{inter,p}$	směrodatná odchylka náhodné chyby u pacienta p
σ_{set-up}	směrodatná odchylka náhodné chyby pro všechny pacienty P
Σ_{set-up}	směrodatná odchylka systematické chyby pro všechny pacienty P

Průměrná odchylka pro pacienta p :

$$m_p = \frac{1}{n_p} \cdot \sum_{i=1, n_p} d_i$$

Směrodatná odchylka náhodné chyby u pacienta p :

$$\sigma_{inter,p} = \sqrt{\frac{1}{n_p - 1} \cdot \sum_{i=1, n_p} (d_i - m_p)^2}$$

Celková systematická chyba pro všechny pacienty P :

$$m_{overall} = \frac{1}{N} \cdot \sum_{p=1, P} n_p \times m_p$$

Směrodatná odchylka náhodné chyby pro všechny pacienty P :

$$\sigma_{set-up} = \sqrt{\frac{1}{N - P} \cdot \sum_{p=1, P} \sigma_{inter,p}^2 (n_p - 1)}$$

Směrodatná odchylka systematické chyby pro všechny pacienty P :

$$\Sigma_{set-up} = \sqrt{\frac{P}{N (P - 1)} \cdot \sum_{p=1, P} n_p (m_p - m_{overall})^2}$$

S možnými systematickými i náhodnými chybami je nutno počítat při stanovení velikosti bezpečnostních lemů.

5.4 Výpočet bezpečnostního lemu

K výpočtu teoretického bezpečnostního lemu mezi CTV a PTV jsme použili tzv. van Herkův vzorec, který nám zajistil pokrytí 90 % objemu CTV 95% izodózou v průběhu celé ozařovací série.

$$2,5\Sigma_{set-up} + 0,7\sigma_{set-up}$$

6 VÝSLEDKY

Celkově bylo u 20 pacientů zpracováno a vyhodnoceno 652 CBCT snímků ve třech základních rovinách (vertikální, longitudinální a laterální). U každého snímku se zapisovalo 6 odchylek (první tři představovaly rozdíl v nastavení na kosti a na tumor, ty druhé prezentovaly rozdíl mezi nastavením na poziční značky na těle pacienta a konečnou ozařovací pozicí schválenou lékařem). Celkem bylo zaznamenáno a následně vyhodnoceno 3 912 odchylek.

Pokud se odchylky ve vertikální ose (ventro-dorzální) pohybovaly v záporných hodnotách, znamenalo to posun pozice pacienta v dorzálním směru, jestliže se pohybovaly naopak v kladných hodnotách, znamenalo to posun ve směru ventrálním. U longitudinální osy (kranio-kaudální) značily záporné odchylky posun pozice pacienta kranialním směrem a kladné odchylky posun směrem kaudálním. Co se týče laterální osy (latero-laterální), tak zde odchylky v záporných číslech znamenaly posun pacientovy pozice směrem doleva, a naopak směr doprava udávaly odchylky kladné.

6.1 Odchylky nastavení skelet – primární tumor

První soubor představuje naměřené odchylky, které popisují rozdíl v nastavení pacienta na skelet a na primární tumor.

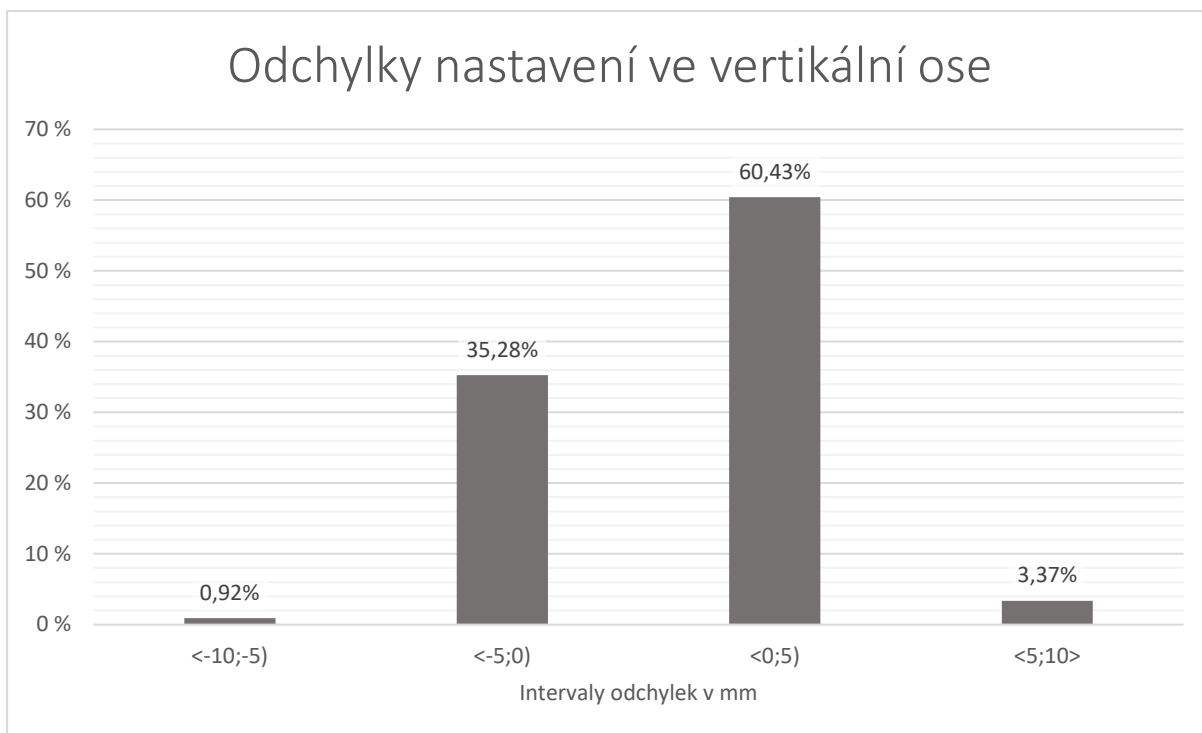
Hodnoty vertikálních odchylek se pohybovaly v rozmezí -10,0 mm až +9,0 mm. Nejčastěji se odchylky pohybovaly v intervalu $<0;5$) mm, těch bylo naměřeno celkem 394 (60,43 % z celkového souboru). Průměrnou odchylkou zde bylo 0,4 mm a absolutní průměrnou odchylkou 1,8 mm. Směrodatná odchylka náhodné chyby u vertikálního souboru byla 2,1 mm a u chyby systematické byla směrodatná odchylka 1,2 mm. Pomocí van Herkova vzorce byl spočítán teoretický bezpečnostní lem CTV-PTV, který je potřeba k pokrytí 90 % objemu CTV 95% izodózou, jeho hodnota ve ventro-dorzální ose byla 4,4 mm.

Naměřené odchylky u longitudinální osy se pohybovaly v intervalu od -21,0 mm do +20,9 mm, přičemž jich bylo nejvíce zaznamenáno opět v intervalu <0;5) mm a bylo jich celkem 320 (49,08 % z celkového souboru). Jejich průměrná odchylka byla -0,1 mm a absolutní průměrná odchylka měla hodnotu 2,6 mm. Spočítaná směrodatná odchylka náhodné chyby byla 3,3 mm a směrodatná odchylka systematické chyby byla 1,7 mm. Teoretický bezpečnostní lem CTV-PTV byl vyhodnocen na 6,6 mm.

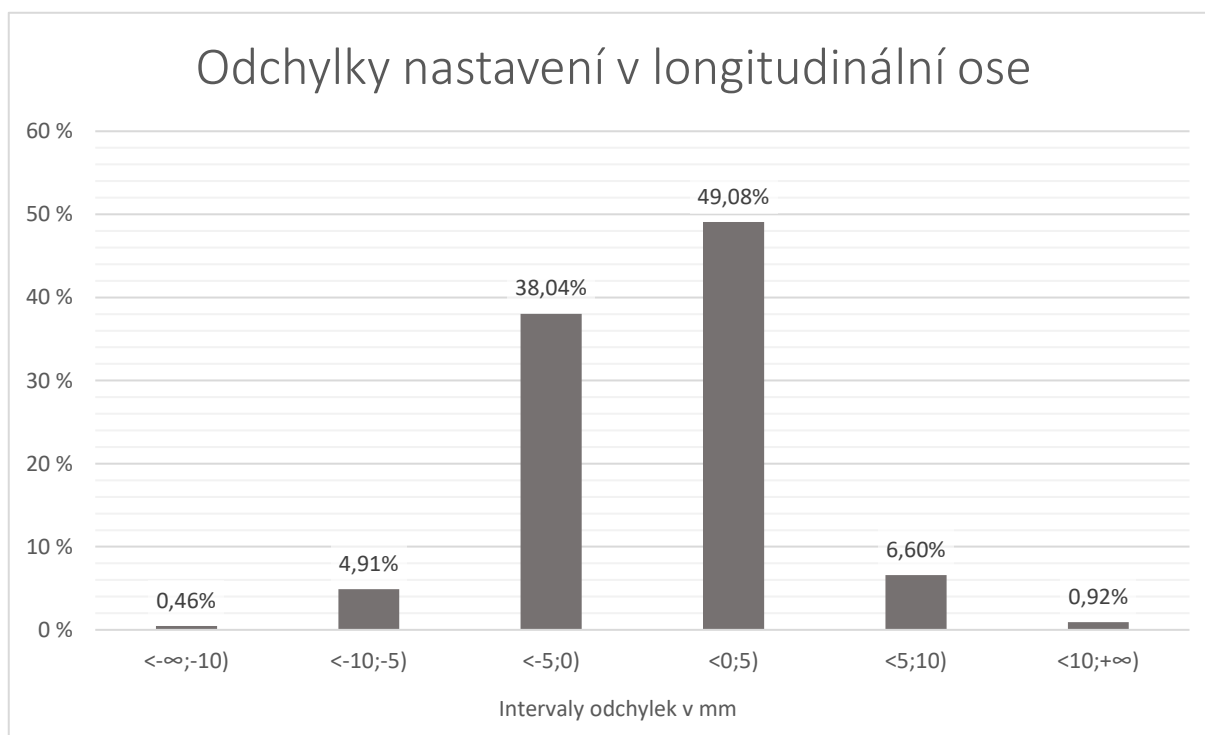
U odchylek v ose latero-laterální byla nejmenší naměřená hodnota -9,0 mm a největší odchylkou zde byla hodnota 7,0 mm. I v tomto souboru bylo naměřeno nejvíce odchylek v intervalu <0;5) mm, tentokrát jich bylo 370 (56,75 % z celkového souboru laterálních odchylek). Průměrnou odchylkou v tomto souboru byla -0,1 mm a absolutní průměrná odchylka byla 1,6 mm. Co se týče směrodatné odchylky náhodné chyby, tak ta v tomto souboru byla 1,9 mm a směrodatná odchylka systematické chyby byla 0,9 mm. Spočítaný teoretický bezpečnostní lem CTV-PTV byl 3,7 mm.

Tabulka 3 Vyhodnocení nastavení skelet – primární tumor

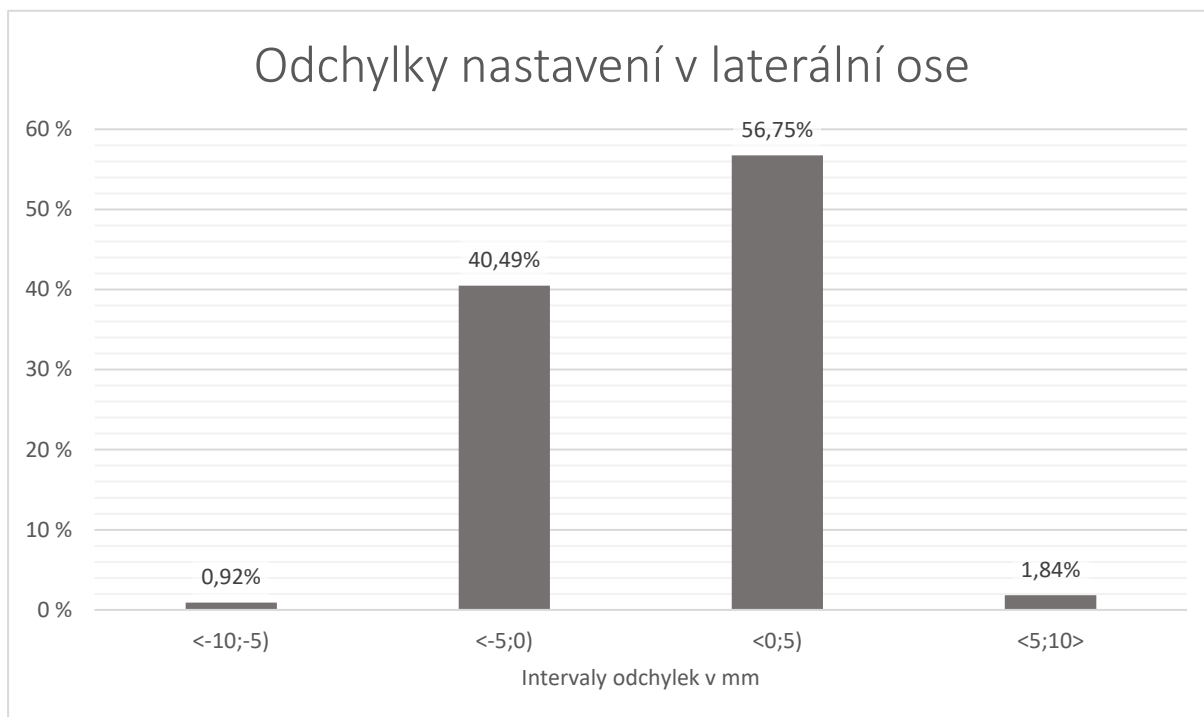
Vyhodnocení nastavení skelet – primární tumor	VRT [mm]	LNG [mm]	LAT [mm]
Maximální odchylka	9,0	20,9	7,0
Minimální odchylka	-10,0	-21,0	-9,0
Průměrná odchylka	0,4	-0,1	-0,1
Absolutní průměrná odchylka	1,8	2,6	1,6
$\sigma_{\text{set-up}}$	2,1	3,3	1,9
$\sum_{\text{set-up}}$	1,2	1,7	0,9
Lem CTV-PTV	4,4	6,6	3,7



Obrázek 3 Graf četnosti VRT odchylek nastavení skelet – primární tumor



Obrázek 4 Graf četnosti LNG odchylek nastavení skelet - primární tumor



Obrázek 5 Graf četnosti LAT odchylek nastavení skelet – primární tumor

6.2 Odchylky nastavení značky na kůži – primární tumor

Tento soubor zpracovává odchylky, které popisují rozdíl v nastavení pacienta na značky na kůži, kterou nastavili radiologičtí asistenti za pomoci pozičních laserů a konečnou pozici pacienta schválenou lékařem, ve které byl pacient ozářen.

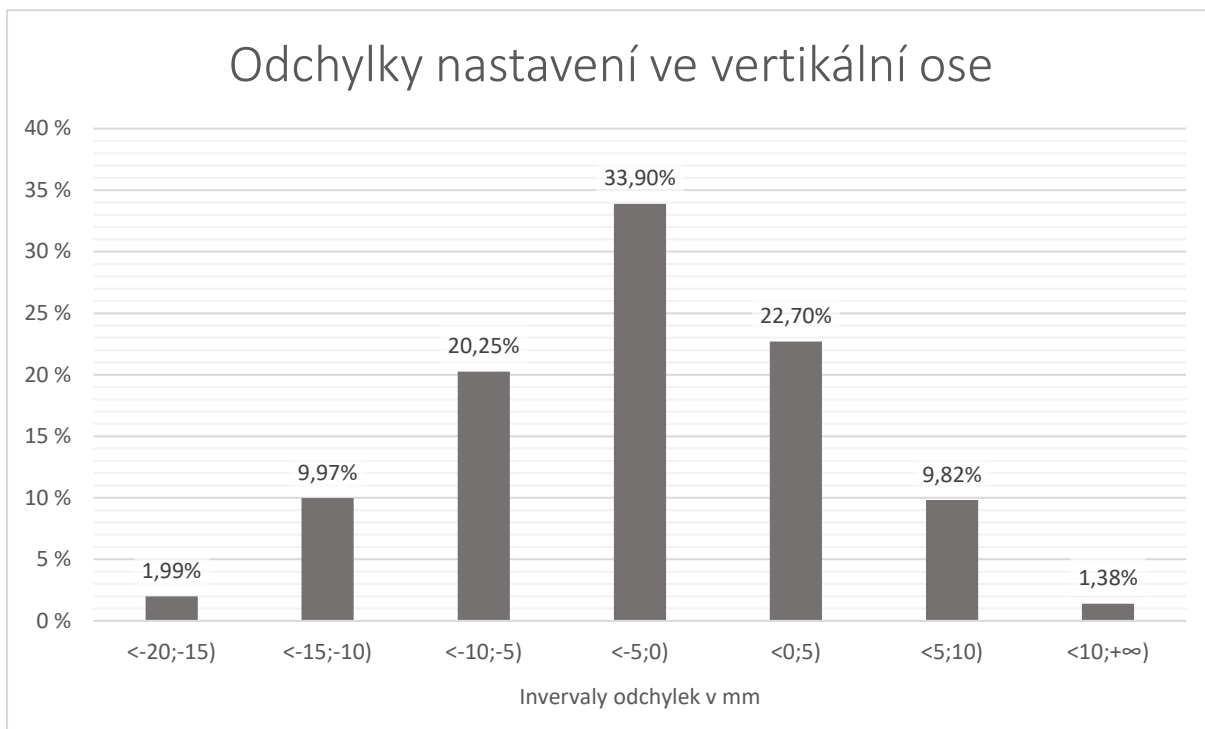
Hodnoty vertikálních odchylek druhého souboru se pohybovaly v rozmezí od -19,0 mm do +37,0 mm. Největší počet naměřených odchylek byl 221 (33,90 % z celkového souboru) a pohyboval se v intervalu <-5;0) mm. Vypočtená průměrná odchylka vyšla -2,8 mm a absolutní průměrná odchylka vyšla 5,4 mm. Směrodatná odchylka náhodné chyby byla 5,3 mm a odchylka systematické chyby byla 3,6 mm. Teoretický bezpečnostní lem CTV-PTV byl pomocí van Herkova vzorce vyhodnocen na 12,7 mm.

Odchylky v kranio-kaudální ose byly naměřeny v rozmezí od -42,0 mm do +39,0 mm, jejichž průměrná odchylka byla -2,7 mm a absolutní průměrná odchylka byla 6,1 mm. Nejčastěji se odchylky pohybovaly v intervalu <0;5) mm, bylo jich celkem 182 a tvořily 27,91 % z celkového souboru. Jako další údaj byla vyhodnocena směrodatná odchylka náhodné chyby, která vyšla 6,9 mm a směrodatná odchylka systematické chyby byla 4,1 mm. Hodnota teoretického bezpečnostního lemu k zajištění pokrytí 90 % objemu CTV 95% izodózou byla v této ose 15,2 mm.

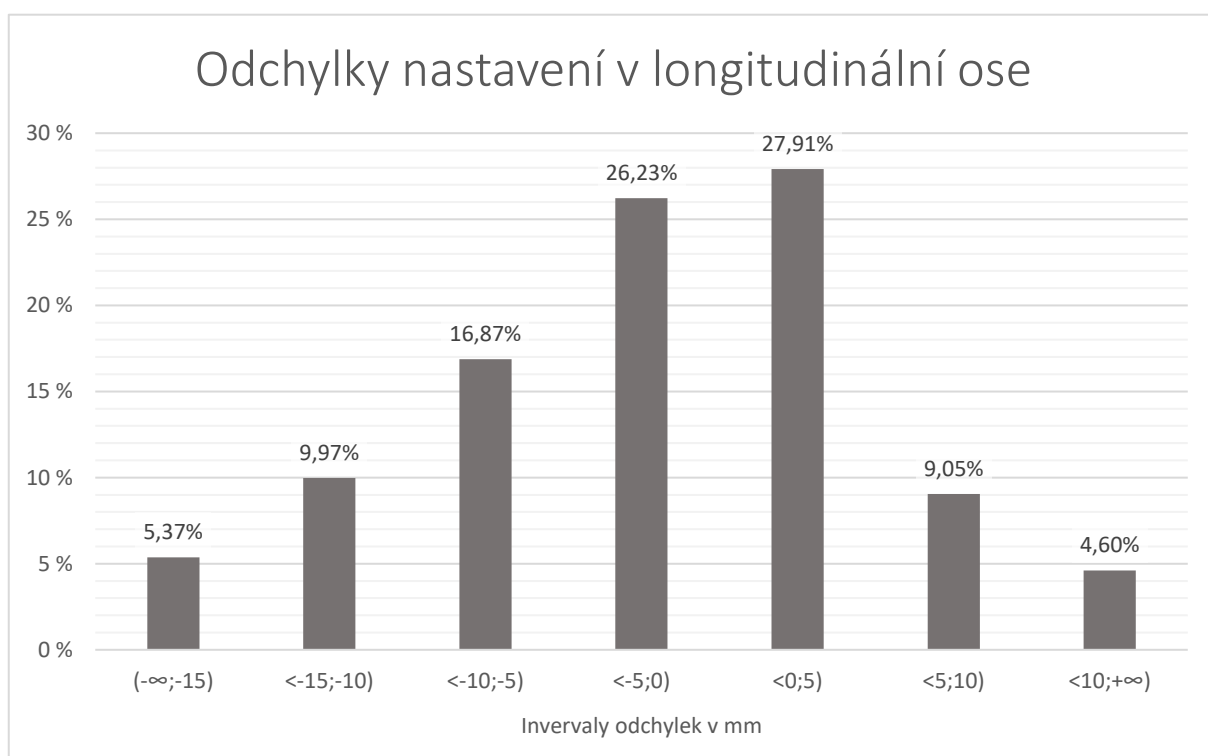
Největší rozptyl odchylek byl v ose laterální, zde se tyto odchylky pohybovaly v rozmezí od -121,0 mm do +116,0 mm. Tyto odchylky jsou oproti ostatním souborům diametrálně odlišné. Tento rozdíl byl způsoben tím, že u některých pacientů bylo CBCT získáno při nastavení pacienta na 0 v latero-laterální ose z důvodu nemožnosti provést CBCT v poloze nastavení na ozařovací izocentrum. Velikost tohoto posunu jsme neznali a nemohli proto provést korekci velikosti skutečných posunů proti značkám na kůži. Následující data proto nemohou být prakticky využita, výpočty jsou čistě teoretické. Nejvíce odchylek bylo naměřeno v intervalu <0;50) mm. Celkem jich bylo 272 a zastupovaly tak 41,72 % z celkového souboru. Průměrná odchylka byla -6,7 mm a absolutní průměrná odchylka se rovnala 25,5 mm. Co se týče směrodatné odchylky náhodné chyby, tak ta byla vypočítána na 18,7 mm a směrodatná odchylka systematické chyby se rovnala 33,2 mm. Teoretický vypočítaný bezpečnostní lem by musel v tomto souboru být 96,0 mm.

Tabulka 4 Vyhodnocení nastavení značky na kůži – primární tumor

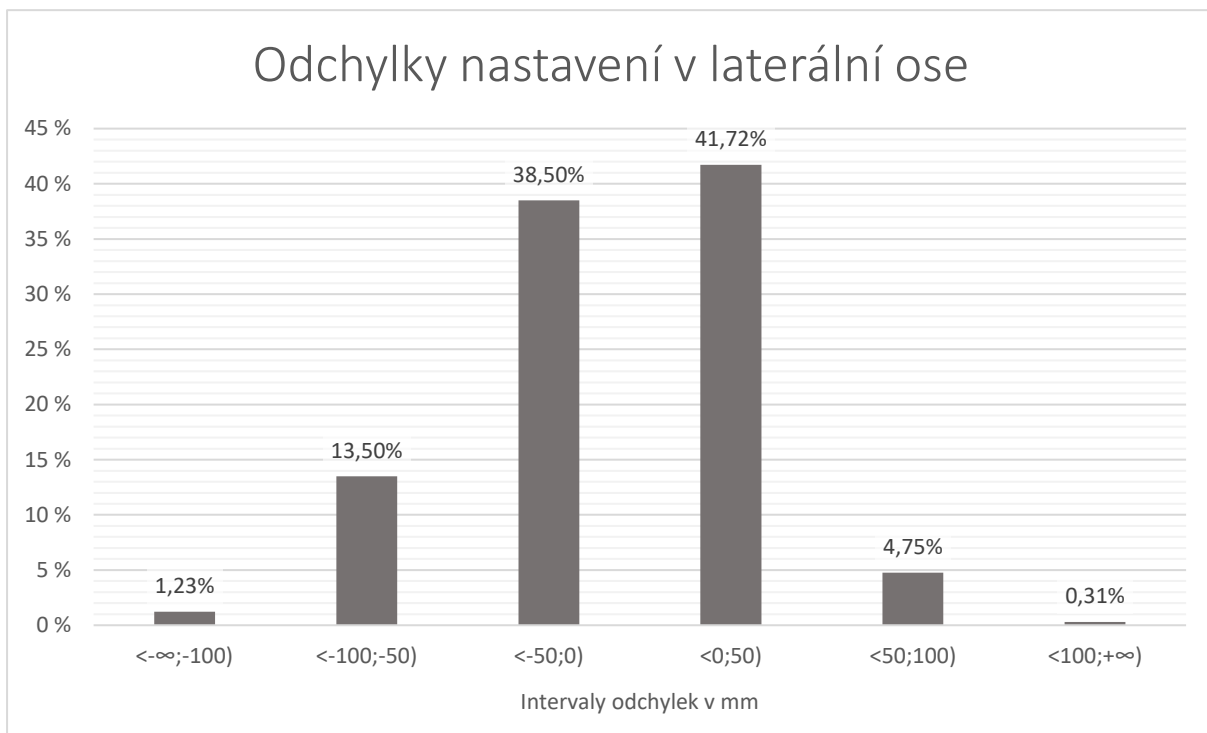
Vyhodnocení nastavení značky na kůži – primární tumor	VRT [mm]	LNG [mm]	LAT [mm]
Maximální odchylka	37,0	39,0	116,0
Minimální odchylka	-19,0	-42,0	-121,0
Průměrná odchylka	-2,8	-2,7	-6,7
Absolutní průměrná odchylka	5,4	6,1	25,5
$\sigma_{\text{set-up}}$	5,3	6,9	18,7
$\sum_{\text{set-up}}$	3,6	4,1	33,2
Lem CTV-PTV	12,7	15,2	96,0



Obrázek 6 Graf četnosti VRT odchylek nastavení značky na kůži – primární tumor



Obrázek 7 Graf četnosti LNG odchylek nastavení značky na kůži – primární tumor



Obrázek 8 Graf četnosti LAT odchylek nastavení značky na kůži – primární tumor

7 DISKUZE

V mé bakalářské práci jsem se zabýval tématem nemalobuněčného karcinomu plic se zaměřením na radioterapii s kurativním záměrem.

S využitím moderní techniky radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT) a obrazem řízené radioterapie (IGRT) je cílem kurativní radioterapie ozářit tumor letální dávkou a současně co nejvíce šetřit okolní zdravé tkáně. Při využití těchto technik je kladen maximální důraz na zajištění reprodukovatelné polohy pacienta při ozařování.

Na pracovišti, kde výzkum probíhal, je standardní ozařovací polohou pacienta s NSCLC při radioterapii poloha na zádech, kdy horní končetiny jsou v tzv. sheetu (za hlavou položeny na opěrkách pod pažemi a pod zápěstími), a dolní končetiny mají podložku pod koleny. V této poloze je provedeno plánovací CT vyšetření. Po zakreslení cílových objemů a rizikových orgánů je týmem fyziků připraven a následně lékařem schválen vlastní ozařovací plán – technikou trojrozměrné konformní radioterapie nebo s využitím radioterapie s modulovanou intenzitou svazku. Při IGRT je užíván bezpečnostní lem mezi CTV a PTV 8 mm ve VRT a LAT směru a 10 mm v LNG směru, při ozáření bez užití IGRT jsou tyto lemy 10 a 12-15 mm. Před prvním nastavením pacienta, stejně tak jako před každou další frakcí radioterapie je u pacienta provedeno tzv. verifikační cone-beam CT (CBCT), což je provedení rotace o 180°-360° a pořízení série projekcí kuželovým (cone) svazkem. Rekonstrukčním algoritmem se podobně jako u klasického CT získá trojrozměrný obraz, což plně umožňuje srovnání verifikačních CT snímků s CT sérií pořízenou plánovacím CT.

Výzkumná část mé práce zpracovává odchylky v nastavení při frakcionované radioterapii ve dvou různých souborech, zahrnující možné systematické či náhodné chyby, a na jejich podkladě je vypočítán teoretický bezpečnostní lem CTV-PTV. Chyba systematická může být způsobena např. prohnutím stolu, nepřesně zakreslenými značkami na kůži, nepřesným konturováním cílových objemů, pohyby orgánů pacienta apod. Náhodná chyba souvisí nejčastěji s registrací obrazu či nastavením pacienta.

První zpracovaný soubor odchylek vychází z primárního nastavení na skelet a následné korekce polohy pacienta na vlastní plicní tumor. K obojímu bylo využito CBCT a tudíž technologie obrazem řízené radioterapie (IGRT). Matematicky vyhodnocený bezpečnostní lem v tomto souboru odchylek byl v ose ventro-dorzální (VRT) 4,4 mm, v ose kranio-kaudální (LNG) 6,6 mm a ose latero-laterální (LAT) 3,7 mm. Velikost v literatuře udávaných odchylek mezi nastavením na skelet a tumor jsou v rozmezí 5-14 mm (odchylky nejsou

udávány v jednotlivých směrech). Tyto odchylky mohou být způsobeny zejména dýchacími pohyby, velikost těchto chyb může být výrazně redukována využitím metody respiratory gating. (Yeung, 2009, s. 1100-1107).

Druhý soubor zahrnuje odchylky v nastavení pacienta na značky na kůži za pomoci pozičních laserů a konečnou pozici pacienta schválenou lékařem, ve které byl pacient ozářen. Matematicky vyhodnocený bezpečnostní lem CTV-PTV vychází v tomto souboru v ose ventro-dorzální (VRT) 12,7 mm, v ose kranio-kaudální (LNG) 15,2 mm. V ose latero-laterální (LAT) byla získaná hodnota 96,0 mm způsobena tím, že u některých pacientů bylo CBCT získáno při nastavení pacienta na 0 v latero-laterální ose z důvodu nemožnosti provést CBCT v poloze nastavení na ozařovací izocentrum. Vzhledem k tomu, že velikost tohoto posunu jsme neznali a nemohli tak provést korekci velikosti skutečných posunů proti značkám na kůži, jsou tyto výpočty čistě teoretické. Současně díky zbývajícím dvěma hodnotám, které jsou oproti prvnímu souboru na první pohled větší, můžeme říct, že bez verifikačních metod by byla výrazně snížena přesnost nastavení, což by vedlo k nutnosti zvětšování bezpečnostního lemu CTV-PTV a tím pádem k vyšší toxicitě v oblasti rizikových orgánů. Lemy vypočtené z tohoto souboru odpovídají v literatuře udávanému rozmezí 9–31 mm (mimo nevhodně odhadované latero-laterální odchylky). (Nelson, 2010, s. 1578-1585).

8 ZÁVĚR

U kurativní radioterapie karcinomu plic je rozhodně významným přínosem moderních radioterapeutických technik vybavení radiačních přístrojů technologií IGRT. Díky ní je zajištěno přesné nastavení pacienta, tím přesné ozáření daného tumoru a současně díky možnosti redukce velikosti bezpečnostního lemu při zakreslování cílových objemů CTV-PTV, je zajištěna ochrana velké části zdravé tkáně kolem tumoru, což s sebou přináší nižší toxicitu léčby.

Díky těmto přednostem je obrazem řízená radioterapie nepostradatelnou součástí radioterapeutické praxe nejen karcinomu plic.

9 POUŽITÁ LITERATURA

Odborná tištěná literatura

1. **ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK.** *Obecná onkologie*. Praha: Galén, c2011. ISBN 978-80-7262-715-8.
2. **ADAM, Zdeněk a Jiří VORLÍČEK.** *Speciální onkologie*. Brno: Masarykova univerzita, 2002. ISBN 80-210-2826-2.
3. **BINAROVÁ, Andrea.** *Radioterapie*. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, Fakulta zdravotnických studií, 2010. ISBN 978-80-7368-701-4.
4. **HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA.** *Základy radiační onkologie*. Brno: Masarykova univerzita, 2012. ISBN 978-80-210-6061-6.
5. **GREENER, Tony.** *Practical determination of systematic and random set-up errors, Σ set-up and σ set-up using portal imaging*. Geometric Uncertainties in Radiotherapy. Prepared by a Working Party of The British Institute of Radiology 2003; Appendix 2c: 36-43.
6. **NOVOTNÝ, Jan a Pavel VÍTEK.** *Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů*. Praha: Mladá fronta, 2012. Aeskulap. ISBN 978-80-204-2663-5.
7. **PETRUŽELKA, Luboš a kolektiv.** *Nemalobuněčný karcinom plic*. Praha: Farmakon Press, 2016. ISBN 978-80-906589-1-2.
8. **SKŘIČKOVÁ, Jana a Vítězslav KOLEK.** *Základy moderní pneumoonkologie*. Praha: Maxdorf, c2012. Jessenius. ISBN 978-80-7345-298-8.
9. **SOBIN, LH., GOSPODAROWICZ, MK., WITTEKIND, CH.** *TNM klasifikace zhoubných novotvarů*. 7. vyd., Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2011. ISBN 978-80-904259-6-5.
10. **STEWART, Bernard W. a Chris WILD.** *World cancer report 2014*. 2015. ISBN 978-92-832-0429-9.
11. **ŠLAMPA, Pavel.** *Radiační onkologie v praxi*. 4. aktualiz. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2014. ISBN 978-80-86793-34-4.
12. **ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA.** *Radiační onkologie*. Praha: Galén, c2007. ISBN 978-80-7262-469-0.
13. **VAN HERK, Marcel, Peter REMEIJER, Coen RASCH, et al.** *The probability of correct target dosage: Dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;47:1121–1135

14. **VORLÍČEK, Jiří, Jitka ABRAHÁMOVÁ a Hilda VORLÍČKOVÁ.** *Klinická onkologie pro sestry*. 2., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2012. Sestra (Grada). ISBN 978-80-247-3742-3.

Internetové zdroje

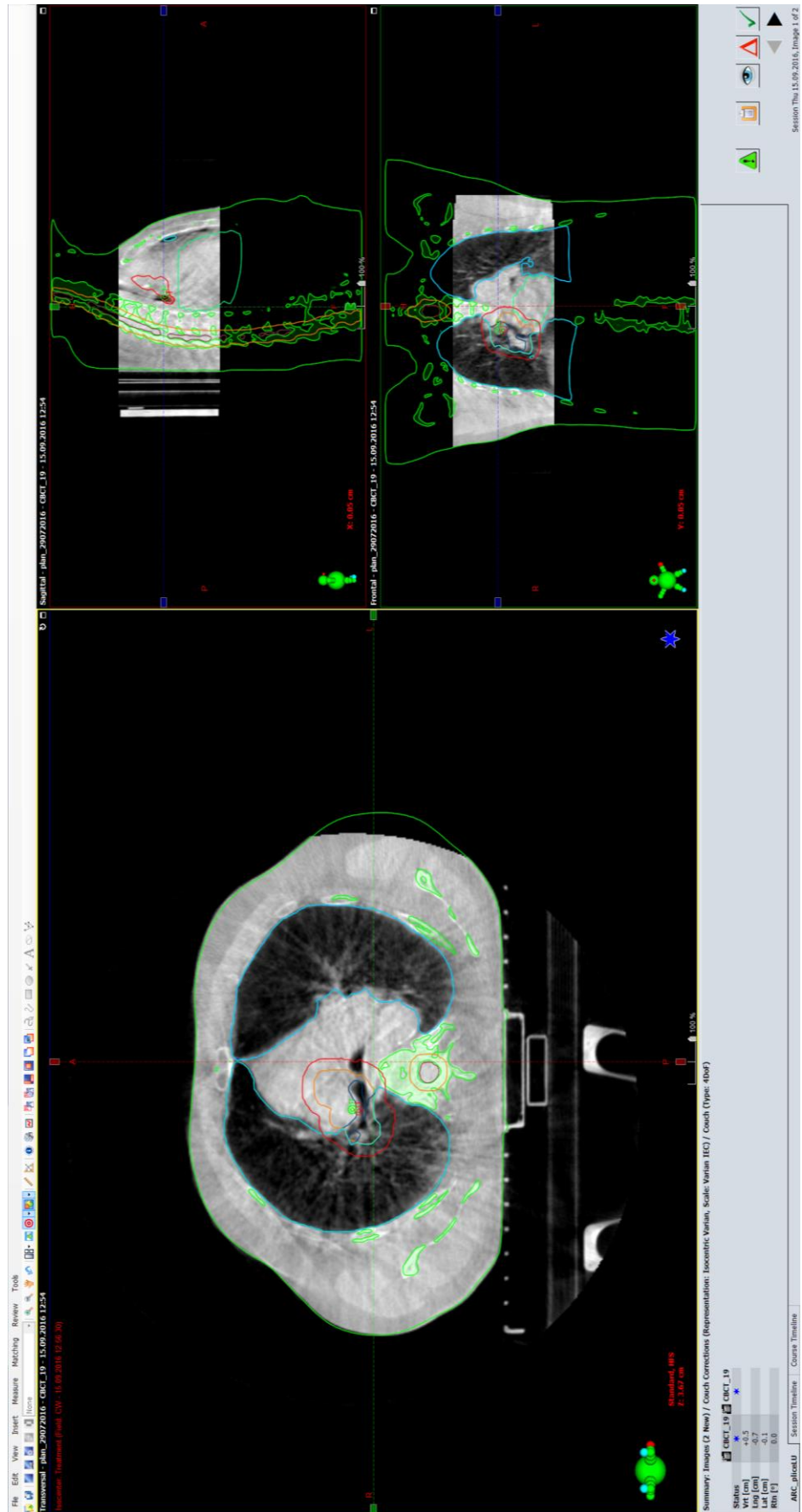
15. **BABIČKOVÁ, Lenka a Jana SKŘIČKOVÁ.** *Malobuněčný karcinom plic* [online]. Onkologická péče 2008;12(4):4-5 [cit. 2017-3-1]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/files/onkologicka-pece/10/99.pdf>
16. **BENEŠ, Jiří.** *Studijní materiály* [online]. c2007. [cit. 2017-1-18]. Dostupné z: http://jirben2.chytrak.cz/materialy/onko_JB.doc
17. **JERAJ, Matjaž a Vlado ROBAR.** *Multileaf collimator in radiotherapy* [online]. Radiol Oncol 2004;38(3):235-40 [cit. 2017-4-2]. Dostupné z: <https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenty/043803-jeraj.pdf>
18. **KANAJI, Nobuhiro, Naoki WATANABE a Nobuyuki KITA, et al.** *Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer* [online]. World Journal of Clinical Oncology 2014;5(3):197-223 [cit. 2017-3-18]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4127595/pdf/WJCO-5-197.pdf>
19. **KUBECOVÁ, M. et al.** *Onkologie: Učební texty pro studenty 3. LF* [online]. 1. vyd. Praha: Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Radioterapeutická a onkologická klinika, 2011 [cit. 2017-2-2]. 178 s. Dostupné z: <https://www.lf3.cuni.cz/cs/pracoviste/onkologie/skripta/kubecova-onkologie.pdf>. ISBN: 978-80-254-9742-5
20. **NCCN.org.** National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Non-Small Cell Lung Cancer* [online]. Version 4.2017. 2017 [cit. 2017-4-2]. Dostupné z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
21. **NELSON, Christopher et al.** *Evaluation of Tumor Position and PTV Margins Using Image Guidance and Respiratory Gating* [online]. International Journal of Radiation Oncology 2010;76(5):1578-1585 [cit. 2017-4-18]. Dostupné z: [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(09\)02915-0/pdf](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(09)02915-0/pdf)
22. **RADIOLOGYINFO.org.** *Image-guided Radiation Therapy (IGRT)* [online]. 2016 [cit. 2017-1-26]. Dostupné z: <http://www.radiologyinfo.org/en/pdf/igrt.pdf>

23. **SKŘIČKOVÁ Jana, Marcela TOMÍŠKOVÁ a Jana KAPLANOVÁ.** *Nemalobuněčný karcinom plic* [online]. *Onkologická péče* 2008;12(4):5-9 [cit. 2017-1-14]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/files/onkologicka-pece/10/100.pdf>
24. **SVOD.cz** [online]. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice, 2017* [cit. 2016-12-6]. Dostupné z: <http://www.svod.cz/>
25. **UZIS.cz,** *Zdravotnictví ČR: Nová data národního onkologického registru ČR (NOR) za rok 2014* [online]. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2015 [cit. 2016-11-8]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/publikace/zdravotnictvi-cr-nova-data-narodniho-onkologickeho-registru-cr-nor-za-rok-2014>
26. **YEUNG, Anamaria R. et al.** *Tumor Localization Using Cone-Beam CT Reduces Setup Margins in Conventionally Fractionated Radiotherapy for Lung Tumors* [online]. *International Journal of Radiation Oncology* 2009;74(4):1100-1107 [cit. 2017-4-18]. Dostupné z: [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(08\)03558-X/pdf](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(08)03558-X/pdf)

10 PŘÍLOHY

Příloha A – <i>Zarovnění pozice na kosti</i>	52
Příloha B – <i>Zarovnění pozice na tumor</i>	53

Příloha A – Zarovnání pozice na kosti



Příloha B – Zarovnání pozice na tumor

