

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2018

Ivo Svoboda

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií

Vliv přerušení radioterapie na výsledky onkologické léčby

Ivo Svoboda

Bakalářská práce

2018

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2016/2017

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Ivo Svoboda**
Osobní číslo: **Z15108**
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Radiologický asistent**
Název tématu: **Vliv přerušení radioterapie na výsledky onkologické léčby**
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. FELTL, David a Jakub CVEK. Klinická radiobiologie. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2008. ISBN 978-80-7311-103-8.
2. GUNDERSON, Leonard L., Joel E. TEPPER a Jeffrey A. BOGART. Clinical radiation oncology. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2012. ISBN 978-14-3771-637-5.
3. HUŠÁK, Václav. Radiační ochrana pro radiologické asistenty. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2009. ISBN 978-80-244-2350-0.
4. ŠLAMPA, Pavel a kol. Radiační onkologie v praxi, 4. aktualiz. vyd. Masarykův Onkologický Ústav, 2014. ISBN 978-80-8679-334-4.
5. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. Radiační onkologie. Praha: Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-469-0.

Vedoucí bakalářské práce:

MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.


Katedra informatiky, managementu a radiologie

Datum zadání bakalářské práce: 1. prosince 2016

Termín odevzdání bakalářské práce: 7. května 2018


prof. MUDr. Josef Fušek, DrSc.
děkan

L.S.


Věra Záhorová, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 26. února 2018

PROHLÁŠENÍ AUTORA

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

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

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

V Pardubicích dne 4. 5. 2018

Ivo Svoboda

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych tímto poděkoval, své rodině, přátelům a všem ostatním co mě podporovali při mé práci. Velký dík patří samozřejmě MUDr. Milanu Vošmikovi Ph.D. za pomoc a vedení mé bakalářské práce.

ANOTACE

Tato bakalářská práce s názvem “Vliv přerušení radioterapie na výsledky onkologické léčby,” popisuje v teoretické části problematiku účinku ionizujícího záření na buňky lidského těla, buněčný cyklus, frakcionační režimy, ozařovací techniky a specifika jednotlivých diagnóz. Část praktická obsahuje příklady řešení přerušení ozařovacího cyklu, aby efekt léčby byl odpovídající původnímu rozpisu léčby při minimalizaci rizik pro pacienta ve smyslu toxicity.

KLÍČOVÁ SLOVA

Rakovina; Radioterapie; Přerušení; Kompenzace.

TITLE

The Effect of Radiotherapy Interruptions on Oncological Treatment Results

ANNOTATION

This bachelor thesis entitled "The Effect of Radiotherapy Interruptions on Oncological Treatment Results" describes in the theoretical part the issue of effect of ionizing radiation on human body cells, cell cycle, fractionation regimens, radiation techniques and risks of treatment interruptions in selected diagnoses. The practical part includes examples of solving interruptions of irradiation cycle that the treatment effect was equivalent to the original schedule of treatment while minimizing risks to the patient in terms of toxicity.

KEYWORDS

Cancer; Radiotherapy; Interruption; Compensation.

OBSAH

Úvod.....	11
1 Cíl práce.....	12
2 Teoretická část	13
2.1 Ionizace a interakce ionizujícího záření s buňkou	13
2.2 Buněčný cyklus a jeho kritické momenty	14
2.2.1 Buněčný cyklus.....	14
2.2.2 Fáze buněčného cyklu.....	14
2.2.3 Kritické momenty	15
2.2.4 Checkpointy v buněčném cyklu.....	15
2.3 Radiobiologie tumorů.....	16
2.3.1 Základní 4R radioterapie	17
2.4 Frakcionace	19
2.4.1 Normofrakcionace	20
2.4.2 Hypofrakcionace	20
2.4.3 Hyperfrakcionace.....	21
2.5 Techniky ozařování.....	21
2.5.1 Teleterapie	21
2.5.2 Stereotaktická radioterapie	23
2.5.3 Brachyterapie	24
2.6 Lineárně kvadratický (LQ) model.....	25
2.7 Prodlužování doby ozařování.....	26
2.7.1 Nejčastější důvody přerušení ozařovacího cyklu:	26
2.8 Náprava vynechání dnů v ozařovacím plánu	27
2.9 Metody kompenzace vynechaných dnů	28
2.9.1 Metoda 1	28
2.9.2 Metoda 2	28

2.9.3	Metoda 3	29
2.10	Vliv prodloužení ozařování na jednotlivé druhy nádorů	29
2.10.1	Oblast hlavy a krku	29
2.10.2	Tumory CNS	32
2.10.3	Oblast hrudníku	33
2.10.4	Oblast břicha a malé pánve	38
2.11	Doporučení pro řešení přerušení radioterapie	42
2.11.1	Onemocnění, která by měla dostat přednost	43
2.11.2	Onemocnění, u kterých můžeme tolerovat krátkodobé přerušení	44
3	Praktická část	46
3.1	Kompensace vynechání ozařovacích dnů při zevní radioterapii	46
3.1.1	Příklad 1	46
3.1.2	Příklad 2	47
3.1.3	Příklad 3	47
3.1.4	Příklad 4	48
4	Diskuze	52
5	Závěr	54
6	Použitá literatura	55

SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

Tabulka 1 – Výčet onkologických diagnóz k rozdělení do tří kategorií dle závažnosti - zadání.	49
Tabulka 2 – Výčet onkologických diagnóz rozdělených do tří kategorií dle závažnosti - řešení.	51

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

RTG	Rentgen.
DNA	Deoxyribonukleová kyselina – genetická výbava buňky.
CT	Computer tomography – výpočetní tomografie – vyšetřovací metoda.
LDR	Low dose rate – nízký dávkový příkon – způsob ozařování v brachyterapii.
HDR	High dose rate – vysoký dávkový příkon – způsob ozařování v brachyterapii.
PDR	Pulsed dose rate – pulzní dávkový příkon – způsob ozařování v brachyterapii.
PSA	Prostatický specifický antigen – vyšetřuje se při podezření na karcinom prostaty.
EBV	Epstein-Barrové virus – herpetický vir mononukleózy, a nádorových nemocí.
Gy	Gray – jednotka absorbované dávky záření
LQ model	Lineárně kvadratický model – slouží k hodnocení účinku záření na lidské tělo

ÚVOD

V léčbě nádorových onemocnění je časový faktor velmi důležitý, neboť maligní léze se neustále dělí a zvětšuje, a tento proces se při léčbě ionizujícím zářením paradoxně zrychluje, proto je důležité, aby při léčbě pokud možno nedocházelo k přerušením.

V teoretické části je probána problematika nádorových onemocnění obecně, začíná vlivem ionizačního záření na samotné buňky lidského těla, jak jsou jím poškozovány a jaký je rozdíl mezi zdravou a nádorovou buňkou. Dále se práce věnuje životnímu cyklu buňky a jejím kritickým momentům, při kterých je ionizující záření nejúčinnější v jejich destrukci. Následuje vysvětlení čtyř základních mechanismů, jaké jsou důležité v ohledu radioterapie, takzvaná 4R. Další kapitoly se věnují již samotné radioterapii. Podrobně se probírají její druhy teleterapie a brachyterapie, a samozřejmě i jejich techniky, možnosti ozařování a také frakcionaci dávky záření, která hraje v celé práci významnou roli. Dále je taktéž zmíněn LQ (lineárně kvadratický) model sloužící k hodnocení účinku záření na tkáň lidského těla. Poté se v práci rozebírají nejčastější důvody přerušení léčebného ozařovacího plánu, rozdělení onkologických pacientů do tří kategorií dle závažnosti onemocnění, a případné řešení těchto přerušení. V závěru teoretické části jsou rozebrány diagnózy, u kterých se povedlo nalézt informace o tom, co se stalo při přerušení ozařovacího plánu.

V praktické části jsou uvedeny příklady tří onkologicky nemocných pacientů, kdy každý patří do jiné kategorie vážnosti onemocnění. Je zde vypracováno, jak nevhodněji řešit přerušení léčby zářením například vlivem státních svátků. Další část praktické části se věnuje problematice přerušení léčby zářením z důvodu poruchy ozařovacího přístroje, kdy přerušení postihne padesát pacientů. Zde je uveden příklad rozdělení pacientů do tří kategorií závažnosti onemocnění a následné řešení toho přerušení, pomocí dvou tabulek.

1 CÍL PRÁCE

Cílem práce je vytvořit doporučení pro postup při přerušení léčby ionizačním zářením, a to jak událostmi předvídatelnými, což jsou např. státní svátky nebo plánované odstávky přístrojů, tak událostmi, které nemůžeme předem ovlivnit, jako je např. onemocnění pacienta nebo neschopnost pacienta dojet na ozáření kvůli dopravě.

Cílem práce tedy je najít optimální řešení při krátko- i dlouhodobém přerušení léčby zářením, kompenzaci neproběhlých ozařování tak, aby současně byla co nejméně poškozena zdravá tkáň.

2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Ionizace a interakce ionizujícího záření s buňkou

Principem účinku záření je ionizace. „Ionizace je fyzikální děj, při němž se atom či molekula změní v iont, tedy částici s elektrickým nábojem. Toho se dosáhne změnou rovnováhy mezi počtem protonů v jádře a počtem elektronů v obalu.“ (Fetl, 2008, s. 11).

Ionizaci obecně může způsobovat korpuskulární ionizující záření - částice nabitě (elektrony, protony, těžší ionty apod.) nebo nenabitě (neutrony), nebo elektromagnetické vlnění o vysoké energii (fotony). V klinické praxi se v České republice používají nejčastěji fotonové svazky (brzdné záření z lineárních urychlovačů, rentgenové záření, gama záření z radioaktivních izotopů) a jednoduché nabitě částice (elektrony a protony). Interakce jednotlivých druhů záření s hmotou jsou odlišné, výsledkem je však vždy ionizace atomu hmoty. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 12)

V případě fotonového záření k ionizaci může dojít třemi základními mechanismy (fotoelektrický jev, Comptonův rozptyl a tvorba elektron-pozitronových párů). Výsledkem této interakce je pak sekundární elektron, který působí další interakce-ionizace s poškozením důležitých molekul v buňce. K tomu může dojít buď přímo (tzv. přímý účinek, odpovídá asi 30%), nebo častěji nepřímo (tzv. nepřímý účinek, odpovídá asi 70%), a to prostřednictvím radikálů z radiolýzy vody. Sekundární elektron v tomto případě způsobuje ionizace a vytváří radikály z molekul vody, které následně poškozují důležité molekuly, tyto ionizované částice pak působí přímo. (Fetl, Cvek, 2008, s. 19-21)

Z hlediska vlivu ionizujícího záření na živou buňku je zásadní rozsah poškození, které ionizující záření v buňce způsobí. I když jsou záření poškozovány prakticky všechny orgány v buňce, klíčové a zásadní je pro nás poškození dvoušroubovice DNA v jádře. Záření působí zlomy jednoduché, postihující pouze jedno vlákno dvoušroubovice - SSB (single strand break), nebo zlomy obou vláken DSB (double strand break), což pro buňky může mít fatální následky. Jednoduché zlomy totiž buňka poměrně snadno opraví pomocí složitých reparačních mechanismů, zatímco reparace dvojitých zlomů je mnohem složitější, ne-li nemožné, a pokud je dvojitých zlomů více, je téměř jistá pravděpodobnost naprostého zničení buňky. (Fetl, Cvek, 2008, s. 19-21)

Celý popsany průběh interakce ionizujícího záření s živou hmotou lze rozdělit do třech fází: fyzikální, chemické a biologické. Do fyzikální fáze patří vlastní interakce konkrétního záření s hmotou, jejímž výsledkem je ionizace a vznik sekundárních elektronů. Do chemické fáze

patří interakce sekundárního elektronu s vodou a další poškození důležitých buněčných struktur. Do fáze biologické patří schopnost buňky reagovat na poškození pomocí reparačních mechanismů. Buňky mají schopnost reparace vyjádřenou různě. Radiosenzitivní buňky mají omezenou nebo žádnou reparační schopnost, proto je jejich smrt je po ozáření poměrně rychlá. Často jsou to buňky rychle se dělící – tj. s krátkou dobou dělení (sliznice, buňky krvetvorby...) Naopak tkáň dělící se pomalu (pojivová tkáň), nebo tkáň, které se prakticky vůbec nedělí (nervová tkáň), mají reparační schopnosti vysoké, tudíž jsou velmi radiorezistentní. (Fetl, Cvek, 2008, s. 19-21)

2.2 Buněčný cyklus a jeho kritické momenty

2.2.1 Buněčný cyklus

Buněčný cyklus je ve své podstatě perioda mezi vznikem buňky a jejím rozdělní na dvě další – tj. mezi dvěma buněčnými děleními. Celý tento cyklus má 4 fáze – G1, S, G2 a M, kdy každá z těchto fází má svá daná specifika. (Fetl, Cvek, 2008, s. 7-9)

2.2.2 Fáze buněčného cyklu

Fáze G1 (G znamená gap – anglicky mezera)

Fáze G1 je ze všech nejdelší, v této fázi se buňka nachází těsně po rozdělení. Během této fáze probíhají klasické fyziologické funkce buňky dané jejím typem a její specializací. (Fetl, Cvek, 2008, s. 7-9)

Fáze S (S – syntéza)

Ve fázi S dochází k replikaci DNA, tj. ke zdvojení genetického materiálu obsaženého v buňce. Tato fáze je náročná na přesnost replikace a na energii k ní potřebnou. Pokud by při tomto ději došlo byť k sebemenší chybě, která nebude později opravena, bude to vést k velmi vážným změnám v buněčné genetické výbavě. S fáze je prvním krokem k rozdělení buňky. (Fetl, Cvek, 2008, s. 7-9)

G2 fáze

G2 fáze je přechodná fáze po skončení replikace DNA, kdy se buňka s již zdvojenou genetickou výbavou chystá na konečné dělení. Probíhají zde převážně syntézy proteinů důležitých k hladkému průběhu rozdělení buňky. (Fetl, Cvek, 2008, s. 7-9)

M fáze (M – mitóza)

Mitóza je vlastní dělení buňky, jejíž výsledkem je vznik dvou dceřiných buněk, které prakticky okamžitě zahajují fázi G1. (Feltl, Cvek, 2008, s. 7-9)

G0 fáze (klidová fáze)

Speciální fází, do které má možnost buňka vstoupit při fázi G1 je tzv. G0 fáze. Děje se tak tehdy, když buňka nemá živiny ani energii posunout se do fáze S. Při této fázi v buňce probíhají pouze funkce bazální – nutné pro přežití, ale buňka není připravována na proliferaci. Buňky v G0 fázi by se daly pojmenovat jako „pohotovostní zásoba buněk,“ které jsou v případě potřeby schopné vrátit se zpět do buněčného cyklu, tedy fáze G1, a opět začít normálně fungovat. Protože se buňka v G fázi nedělí, je také nejméně citlivá k ionizujícímu záření. (Feltl, Cvek, 2008, s. 7-9)

2.2.3 Kritické momenty

Proces na takovéto úrovni složitosti samozřejmě potřebuju kontrolu, jež má několik stupňů. Tím nejdůležitější jsou kontrolní body cyklu (checkpointy), nacházející se u cyklu buněčného dělení v klíčových místech. Hlavním úkolem procesů v kontrolních bodech je posuzovat stav buňky v dané fázi cyklu a její schopnost pokračovat v cyklu až do mitózy. Pokud kontrola v kontrolních bodech objeví nějakou chybu, buněčný cyklus se zastaví a pokusí se pomocí reparačních mechanismů tyto chyby opravit. Pokud je ovšem chyba velmi závažná, nebo neopravitelná, spustí se mechanismy vedoucí k apoptóze – buněčné smrti. (Feltl, Cvek, 2008, s. 9-18)

2.2.4 Checkpointy v buněčném cyklu

Celkově jsou nám doposud známy čtyři checkpointy – pro každou fázi jeden. (Feltl, Cvek, 2008, s. 9-18)

U fáze G1 se kontrolní bod nachází na jejím konci, tj. před zahájením replikace DNA. Umístění tohoto bodu je zde velmi důležité. Kontrolní bod před rozdělením DNA je nutný k hladkému průběhu a k naprosto přesné replikaci. (Feltl, Cvek, 2008, s. 9-18)

Checkpoint uprostřed fáze S příliš důležitý není, sleduje pouze správný průběh transkripce DNA a pro radiobiologii není příliš významný. (Feltl, Cvek, 2008, s. 9-18)

Třetí checkpoint se nachází na konci fáze G2, kdy kontroluje integritu – neporušenost mateřské buňky před samotným dělením, je také radiobiologicky významný. (Feltl, Cvek, 2008, s. 9-18)

Poslední checkpoint se nachází ve fázi M, ve chvíli kdy se genetický materiál rozděluje do budoucích dceřiných buněk, tudíž zaručuje hladký průběh mitózy a hlavně její zakončení, ale stejně jako checkpoint ve fázi S, nemá pro radiobiologii zvláštní význam. (Feltl, Cvek, 2008, s. 9-18)

Účinek ionizujícího záření není v průběhu celého buněčného cyklu stejný. Nejvyšší citlivost mají checkpointy ve fázi G1 a G2. Pakliže je buňka ozářena právě ve chvíli, kdy vstupují k těmto kontrolním bodům, je velmi velká pravděpodobnost, že poškození DNA bude v tuto chvíli označeno za neopravitelné a buňka ukončí nejen cyklus, ale i celý svůj život apoptózou. Pokud ale záření zasáhne buňku mimo tyto kontrolní body, je pravděpodobnost zničení buňky nižší z důvodu jejích reparačních schopností. (Feltl, Cvek, 2008, s. 9-18)

2.3 Radiobiologie tumorů

Na rozdíl od zdravých tkání, které mají díky fyziologicky daným vlastnostem předpokládané odpovědi a reakce na ozáření, u tumorů tomu tak není. Způsobuje to jak chaotický a neorganizovaný růst nádorové masy, tak i různorodost populace buněk, což je hlavní důvod rozdílné – komplikovanější – radiobiologie od zdravých tkání. Historicky hlavním pravidlem bylo, že radiosenzitivita zdravé tkáně, určuje radiosenzitivitu nádorové tkáně. To sice do určité míry stále platí, ale je třeba počítat s dalšími faktory upravující zmíněné pravidlo. (Feltl, Cvek, 2008, s. 19-21)

Mezi ně patří:

- velikost nádorové masy – logicky by mělo platit, že čím více buněk se v nádoru nachází, tím více poškození je třeba vykonat, a tudíž dát i vyšší dávku, je to ovšem pouze teorie, která může platit a zároveň nemusí, záleží na druhu onemocnění. (Feltl, Cvek, 2008, s. 19-21)

- stupeň diferenciací nádoru – čím diferenciovanější nádor je, tím lepší je jeho odpověď na léčbu zářením. Zde je stejný problém jako u velikosti nádorové masy - není dané, že dobře diferencovaný nádor musí nutně kladně odpovědět na léčbu zářením. (Feltl, Cvek, 2008, s. 19-21)

- cévní zásobení nádoru – velmi důležitá je přítomnost kyslíku v tkáni, čím méně je obsažen v nádoru, tím je vyšší je jeho odolnost vůči ionizujícímu záření – radiorezistence. (Fetl, Cvek, 2008, s. 19-21)

Lidského těla obsahuje mnoho orgánů, které se mohou při léčbě ozařováním stát takzvané rizikové (jsou to zdravé tkáně, u nichž hrozí, že je poškodíme zářením), tyto dělíme do tří skupin – paralelní, sériové a sériově paralelní. U sériových dochází při poškození jedné části ke ztrátě funkce celého orgánu – např. mícha, optické nervy či mozkový kmen. Naopak u paralelních při menších poškozeních může tkáň či orgán fungovat dále – např. plíce, játra nebo ledviny. Sériově paralelní orgán je např. srdce. (Fetl, Cvek, 2008, s. 19-21)

2.3.1 Základní 4R radioterapie

Pro frakcionované ozařování jsou navíc charakteristické čtyři děje, takzvané „4R“, které ovlivňují účinek ionizujícího záření na tumor. Jsou to: reoxygenace, redistribuce, repopulace a reparace. Zatímco reparace je jako jediný z uvedených čtyřech děj na úrovni buněčné, zbylé tři děje jsou na úrovni tkáňové. (Fetl, Cvek, 2008, s. 9-18)

Reoxygenace

Tumory rostou nekontrolovaně, utlačují nejen okolní tkáně, ale i sami sebe. Střed nádoru je často hypoxický a neaktivní a proto se se v něm buňky nedělí – setrvávají v G0 fázi (nejméně citlivé na ozáření). Uvnitř tumoru se nachází hypoxické prostředí z důvodu útlaku kapilár a zároveň jejich nedokonalému vytvoření. Hypoxie je charakteristická hlavně pro objemné a pokročilé tumory. Naopak na okrajích nádoru jsou buňky dobře živěné a prokysličené, které se dělí dobře.

V důsledku frakcionované radioterapie postupně začnou odumírat buňky utlačující kapiláry (leží na kapilárách, proto se dobře dělí). Po uvolnění kapilár se začnou opět vyživovat buňky v G0 fázi dále od kapilár v hypoxických částech tumoru. Buňky dále od kapilár díky přísunu kyslíku a živin sice začnou znovu dělit, ale podstatné je, že se dostanou do fází, kdy jsou velmi citlivé na záření.

Kromě uvedeného se začnou více sytit kyslíkem, díky kterému jsou senzitivnější – čím více kyslíku se nachází v buňkách, tím více se při zásahu ionizujícího záření vytvoří volných kyslíkových radikálů, které poté poškozují DNA (tzv. kyslíkový efekt). Při sníženém obsahu kyslíku, nebo dokonce při jeho úplné absenci je účinek radioterapie významně snížen, a tudíž by pro terapii této tkáně byla potřeba mnohem vyšší dávka. Citlivost kyslíkem nasycených buněk je často až 2,5x vyšší než u buněk hypoxických. (Fetl, Cvek, 2008, s. 9-18)

Reoxygenace je tedy ve frakcionované radioterapii velmi žádaný děj, jehož chceme dosáhnout. Hlavní způsob je již řečený úbytek nádorové masy – zmenšení jeho objemu a tím k lepší prokrvení. Dalším známým mechanismem je aktivní pohyb buněk k cévnímu řečišti. A posledním způsobem je to, že s odumírajícími buňkami je snížena spotřeba kyslíku v mase tumoru. (Feltl, Cvek, 2008, s. 9-18)

Redistribuce

Zastavení buněčného cyklu v checkpointech, které současně odpovídají citlivým fázím buněčného cyklu, aby došlo k reparaci DNA buňky, může vést k tomu, že se nádorové buňky při frakcionovaném ozařování v těchto checkpointech hromadí a následně pokračují v buněčném cyklu najednou - synchronizovaně. Tomuto jevu se říká redistribuce. (Feltl, Cvek, 2008, s. 9-18)

Repopulace

Vlivem reoxygenace a redistribuce začnou opět růst a dělit se i buňky v hypoxických oblastech tumoru, které byly dosud neaktivní. Díky záření byla zničena část buněk v jejich okolí, takže začnou znovu zaplňovat prázdné místo. Jak zdravé, tak nádorové tkáně se obnovují z kmenových buněk. Kmenové buňky se dají považovat za nevyčerpatelný zdroj dceřiných buněk. Takovéto doplňování počtu nádorových buněk je označováno jako repopulace, v případě zdravých tkání je tento jev označován jako regenerace (Feltl, Cvek, 2008, s. 9-18)

Za běžné situace se z kmenové buňky vytvoří po jejím rozdělení dceřiná kmenová buňka – z té se nádor dále dělí – a diferencovaná dceřiná buňka – ta se může dělit ale počet dceřiných buněk je omezený (tzn. - ztratila schopnost nesmrtelnosti) a jejich život je po určité době ukončen fyziologicky pomocí programované buněčné smrti - apoptóze. (Feltl, Cvek, 2008, s. 9-18)

Při frakcionovaném ozařování postupně snižujeme počet kmenových buněk až na určitou úroveň, při které je těchto kmenových buněk již tak malé množství, že se začnou dělit na dvě dceřiné buňky se stejnými vlastnostmi, aby dorovnal neustále se snižující počet buněk, poté vzniká „akcelerovaná repopulace.“ Počet buněk tak začne velmi rychle růst – exponenciálně – čímž během krátké doby nahradí radioterapií zničené buňky. (Feltl, Cvek, 2008, s. 9-18)

V případě zdravé tkáně je tento jev přínosem, kdy se například rychleji obnoví zářením zdecimovaná populace buněk střevní sliznice. Naopak u tumorů dojde k velmi výraznému zhoršení výsledků léčby. Toto může nastat u přerušování léčby, např. v důsledku svátků,

poruch, nebo vlivem zhoršení zdravotního stavu pacienta. Tento jev se projevuje často kolem třetího týdne ozařovacího cyklu. Naším cílem je, aby k tomuto ději nedošlo, je tudíž třeba provádět léčbu zářením nejlépe bez přerušení. (Fetl, Cvek, 2008, s. 9-18)

Reparace

Účinek ionizujícího záření na buňku samotnou je velmi komplikovaný, míru radiačního poškození buňky určuje její citlivost na ionizující záření – radiosenzitivita, typ záření jakému je vystavena, a také fáze buněčného cyklu, v níž se momentálně nachází. Proces reparace je zahájen hned po začátku ozařování, buňka se snaží co nejrychleji napravit škody, které v ní ionizující záření udělalo, jde o velmi složité děje uvnitř buňky. Reparace probíhá jak v buňkách nádorových, tak i v buňkách zdravých tkání, ty mají pochopitelně reparační schopnosti mnohem větší. Tento proces může trvat i několik hodin, proto by se mezi jednotlivými frakcemi (například při hyperfrakcionaci) měla dělat přestávka minimálně šest hodin, aby měly buňky zdravých tkání čas na opravu škod. (Fetl, Cvek, 2008, s. 9-18)

2.4 Frakcionace

Základem radioterapie je schopnost zdravých tkání reparovat radiační poškození, ovšem tento rozdíl nemusí být vždy moc velký, proto se v počátcích radioterapie často ozařovalo jednorázově velkými dávkami, což naneštěstí vedlo k velkému množství závažných vedlejších účinků – tumory se sice vyléčily, ale zdravé tkáně často nekrotizovaly. (Fetl, Cvek, 2008, s. 44-49)

Až postupem času vyšlo najevo, že jednorázové ozáření nemusí mít na některé diagnózy příliš přínosný efekt a jako lepší možnost se ukázalo jeho rozdělení do více frakcí. Dobrým ukazatelem biologického efektu se stala kožní reakce. Podle závažnosti a intenzity reakce na kůži se postupně vytvořil frakcionační režim – normofrakcionace. Šlo o empirický nález kompromisu mezi dostatečně efektivním režimem pro nádorovou tkáň při současné minimalizaci rizik pro tkáň zdravé. (Fetl, Cvek, 2008, s. 44-49)

Frakcionací záření sice chráníme zdravé tkáně (necháváme čas zdravým tkáním na reparaci), ale podobně chráníme i buňky nádorové. Proto je nutno aplikovat vyšší celkovou dávku záření, než by tomu bylo u jednorázového ozáření. Důvodem je kompenzace reparace, která probíhá mezi jednotlivými frakcemi. (Fetl, Cvek, 2008, s. 44-49)

S vývojem radiobiologických pozorování bylo pozorováno, že účinnost radioterapie závisí jak na parametrech záření – velikostech jednotlivých dávek, výši celkové dávky, celkového času ozařování a počtu frakcí, tak na vlastnostech jednotlivých tkání. Proto se postupně u

některých nádorů či indikací znovu vrátily nebo byly nově zavedeny jiné než normofrakcionální režimy. (Fetl, Cvek, 2008, s. 44-49)

2.4.1 Normofrakcionace

Tento frakcionální režim je považován za základní režim zevní radioterapie. Jedná se o ozařování denní dávkou 1,8-2,0 Gy pětikrát týdně, tj. 9-10 Gy za týden. Výhodou je vyvážený poměr efektu na nádor a nežádoucích účinků na zdravé tkáně. Výhodou je i to, že počet frakcí odpovídá pracovních dnům v týdnu. Tento režim má ale i několik nevýhod. U některých typů nádorů nemá dostatečnou účinnost, u paliativní léčby je zase někdy zbytečně náročný na čas.

Normofrakcionace je v radiobiologii důležitá i proto, že je užíván jako referenční režim pro porovnávání efektivity a pravděpodobnosti komplikací při zavádění nových frakcionálních režimů. (Fetl, Cvek, 2008, s. 44-49)

2.4.2 Hypofrakcionace

Jako klasický hypofrakcionální režim označujeme režim s ozařováním méně než 5x týdně vyšší dávkou na frakci, např. ozařování obden, 2x týdně nebo např. jen 1x týdně. V současné době pod pojmem hypofrakcionální režim rozumíme i režim s vyšší dávkou na frakci, přestože je aplikováno pět frakcí týdně, byť to neodpovídá původní definici hypofrakcionace. Rizikem všech hypofrakcionálních režimů je větší účinek na pozdně reagující tkáně – je vyšší riziko pozdních následků radioterapie neboť pozdně reagující tkáně jsou citlivé právě na vyšší jednotlivé dávky záření. Proto je nutné buď snížit celkovou dávku, nebo zmenšit ozařovaný objem. (Fetl, Cvek, 2008, s. 44-49)

V kurativní radioterapii se hypofrakcionace používá např. v brachyterapii nebo stereotaktické radioterapii, protože u těchto typů ozáření je minimalizován objem zdravých tkání, u kterých může dojít pozdním následkům radioterapie. U klasického zevního ozáření se poměrně často používají hypofrakcionální režimy v paliativních indikacích. Vysoká dávka hypofrakcionálního paliativního režimu umožní relativně rychlý nástup účinku, například – zástavu krvácení, úlevu od bolesti, atp. Výhodou pro pacienta je i to, že nemusí na ozařování chodit každý den po několik týdnů. To, že je celková dávka nižší, nevadí, protože nám nejde o to pacienta vyléčit, ale pouze ulevit od potíží, a účinky na zdravé tkáně jsou přijatelné, neboť pravděpodobnost akutních reakcí je nižší a pozdní účinky se často, vzhledem k prognóze, ani nestihnou projevit. (Fetl, Cvek, 2008, s. 44-49)

Z hlediska nádorových diagnóz jsou specifickými diagnózami, u kterých se někdy používají hypofrakcionační režimy, maligní melanom a karcinom prostaty. Radiobiologicky by se tyto nádory měly chovat podobně jako pozdně reagující tkáň a teoreticky by pro tyto nádory měl být hypofrakcionační režim účinnější. U maligního melanomu je někdy např. používán režim 7 Gy na frakci – 1 frakce denně – 1 den v týdnu = celková dávka 35 Gy v 5 frakcích během 5 týdnů.“ (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 45). Podobným způsobem jsou nyní testovány v klinických studiích hypofrakcionační režimy i u karcinomu prostaty, nicméně klinická data o vyšší účinnosti proti normofrakcionaci zatím nejsou k dispozici.

2.4.3 Hyperfrakcionace

Hyperfrakcionace znamená ozařování více než pěti frakcemi týdně, nejčastěji ozařujeme 2x denně, s nižší dávkou na frakci, ale naopak s vyšší celkovou dávkou – celková doba ozařování přitom zůstává stejná. Mezi frakcemi musí být minimálně 6 hodin odstup – čas pro reparaci zdravých tkání. Při této metodě jsou relativně šetřeny pozdně reagující tkáň (díky nižší dávce na frakci), naopak akutní reakce bývají častější. Schéma metody je např. následující: 1,2 Gy na frakci, 2x denně, v minimálním časovém rozmezí 6 až 8 hodin, 5 dní v týdnu. Celkově tak můžeme dosáhnout během 70 frakcí za 7 týdnů až 84 Gy. (Feltl, Cvek, 2008, s. 44-49)

Výhoda hyperfrakcionace spočívá právě ve vyšší celkové dávce a vyššímu počtu frakcí, což je významná výhoda například u rychle proliferujících a velmi radiosenzitivních nádorů. Nevýhodou ale je, že stejným způsobem reagují i zdravé tkáň, tak jsou i akutní účinky velmi časté, tento problém můžeme aspoň částečně vyřešit snížením celkového ozařovaného objemu. (Feltl, Cvek, 2008, s. 44-49)

2.5 Techniky ozařování

Ozařovacích technik máme několik, z nichž dvě jsou nejdůležitější, jedná se o teleterapii (zevní ozařování) a brachyterapii (vnitřní ozařování). (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 48-52)

2.5.1 Teleterapie

Dnes nejpoužívanějším přístrojem pro tento typ terapii je lineární urychlovač. V urychlovači se například v klystronech vytvoří mikrovlnné záření o vysokých energiích, které se poté převedou do vlnovodů. Ve vlnovodech se pomocí nich urychlují elektrony na velké energie, blíží se rychlosti světla. Ty na konci vlnovodu, po odchýlení elektromagnetem, dopadají na wolframový terčík, kde vznikají vysokoenergetické fotony. Svazek záření vystupující z otočné hlavice přístroje je modelován clonami, osa tohoto svazku poté dopadá na jedno určené místo – izocentrum, a to při jakékoliv poloze gantry. Díky čemuž můžeme ozařovat

jedno místo z více polí, aniž by bylo nutné pohybovat s pacientem. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 48-52)

Dnes již méně používaným ozařovacím přístrojem je kobaltový ozařovač. Kobalt jako radioaktivní zdroj je uložen v hlavici přístroje, odstíněn olovem či ochuzeným uranem. Zásadních rozdílů mezi kobaltovým ozařovačem a lineárními urychlovačem je několik. Výhody lineárního urychlovače jsou – stálost dávkového příkonu, lepší vymezení ozařovaného objemu, celková vyšší radiační bezpečnost – není přítomná žádná radioaktivní látka a lze jej poměrně snadno vypnout. V poslední době se užívá i možnost průběžné změny dávkového příkonu, což u kobaltových ozařovačů není možné. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 48-52)

Rizikem kobaltových ozařovačů z hlediska radiační ochrany je vyšší riziko spojené s přítomností trvale radioaktivní látky v hlavici ozařovače. Pokud dojde k poruše na krycím mechanismu kobaltu, nedá přístroj tak lehce „vypnout“ jako urychlovač. Další nevýhodou je postupné snižování ozařovacího příkonu v průběhu času, jelikož poločas rozpadu kobaltu je asi 5,3 roku. Na druhou stranu je ale dávkový příkon při jednotlivé frakci ozáření stále stejný, takže se nemůže zvýšit při poruše, což by se mohlo stát u lineárního urychlovače. V každém případě, dnes je standardem v teleterapii využití lineárních urychlovačů. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 48-52)

Konvenční radioterapie

Konvenční radioterapie je charakterizována jedním nebo několika málo poli, obvykle čtvercového nebo obdélníkového tvaru. Výpočet dávky obvykle probíhal v jedné rovině, proto často se také nazývá 2D radioterapií. K plánování se historicky používal pouze konvenční simulátor – přístroj využívající RTG záření. Výpočet dávky se mohl provést pouze na základě rozměrů pacienta. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 56-57)

Konformní radioterapie

Konformní radioterapie se plánuje pomocí výpočetní tomografie, čímž získáváme 3D obraz, proto se také tato metoda nazývá 3D radioterapií. Pro výpočet distribuce dávky se používá speciální software (plánovací konzole, plánovací systém), který dokáže přesně vypočítat dávky v předem zakreslených cílových objemech i rizikových strukturách. Díky tomuto plánovacímu systému, je možné předem tvarovat pole ozařování podle tvaru cílového objemu z příslušného směru gantry. To je možné zejména díky využívání tzv. multileaf kolimátoru. Multileaf kolimátor se skládá z mnoha lamel (listů), které se otvírají nebo zavírají podle

plánovaného tvaru pole. Konformní radioterapie umožňuje pro konvenční radioterapii významné šetření zejména v oblasti konvexit plánovacího cílového objemu. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 56-57)

Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT)

Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) vedla k dalšímu zlepšení ozařovacích technik, k čemuž došlo pomocí dalšího využívání multileaf kolimátoru. Lamely multileaf kolimátoru se při IMRT mohou pohybovat i během záření jednoho pole, důsledkem je nerovnoměrná intenzita záření v rámci příslušného pole. Při optimálním rozložení intenzit v rámci jednotlivých polí je možné dosáhnout i optimálního rozložení dávky v rámci ozařovaného objemu. IMRT proti konvenční a konformní radioterapii umožňuje šetření v oblasti konvexit i konkavit plánovacího cílového objemu. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 63-64)

Image guided radiotherapy (IGRT)

IGRT bývá obvykle překládána jako radioterapie řízená obrazem. Metoda spočívá v tom, že k lineárnímu urychlovači je připojeno rentgenové zařízení s detektorem, které umožňuje provádět skiagrafické snímky, případně dokonce trojrozměrné zobrazení, tzv. CT kónickým svazkem. Díky této technologii pak odhalíme odchylky v poloze cílového objemu před každou frakcí ozáření. Můžeme poté upravit polohu pacienta „dorovnaním“ stolu, čímž ušetříme jinak zbytečně ozařované okolní tkáně a naopak zabráníme tomu, že by některá část cílového objemu zůstala neozařena. Díky této metodě ještě více zvyšujeme přesnost dodaného záření na cílový objem a zároveň mnohem více šetříme okolní zdravé tkáně. (Šlampa a kol., 2014, s. 62-64)

2.5.2 Stereotaktická radioterapie

Principem stereotaktické radioterapie je přesné ozařování tumorů. Jedná se o speciální techniku, které je vhodná u malých lézí, kdy ozařujeme velmi tenkým svazkem záření z mnoha směrů. Ozařujeme malý objem velmi vysokou dávkou záření. Svazek může být vytvořen buď přídavným válcovým kolimátorem, nebo můžeme využít mikromultileaf kolimátor. Ozařováním z mnoha směrů dosáhneme nízké dávky na okolní tkáně, a vysoké v místě, kde se svazky záření kříží. Této metody se užívá často například při ozařování metastáz nebo jiných malých objemů. Dříve byla tato metoda užívána především k ozařování v oblasti hlavy, ale dnes je jeho užití možné již na jakékoliv části těla. (Šlampa a kol., 2014, s. 413-415)

2.5.3 Brachyterapie

Při brachyterapii se zářiče v aplikátoru zavádí přímo do těla pacienta. Využívá se přímého kontaktu zářiče s cílovým objemem. Pokud se zářič zavádí přímo do nádoru, mluvíme o intersticiální brachyterapii, také můžeme zavádět do průsvitů trubicových orgánů a dutin, což je intraluminální či intrakavitární brachyterapie, nebo se dá zářič položit přímo na tělo či orgán, to se nazývá muláž. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 52), (Feltl, Cvek, 2008, s. 67-72)

Největší a zásadní výhodou brachyterapie je, pokud jsou aplikátory správně zavedeny, prudký spád dávky, čímž dokonale šetříme okolní orgány, zatímco tumor dostane plnou dávku. Tato metoda má ovšem také své limity, příliš se nehodí na velké objemy, a také ji nelze použít všude. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 52), (Feltl, Cvek, 2008, s. 67-72)

Pokud se nejprve pacientovi do oblasti nádoru zavedou aplikátory, do kterých je po výpočtu dávkového rozložení a schválení plánu fyzikem a lékařem později vysunut z kontejneru vlastní zářič, mluvíme o automatickém afterloadingu. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 52), (Feltl, Cvek, 2008, s. 67-72)

Brachyterapii dělíme podle dávkového příkonu na LDR – nízký dávkový příkon (low dose rate), HDR – vysoký dávkový příkon (high dose rate). Zvláštním druhem je PDR - pulzní brachyterapie (pulsed dose rate). Naprosto odlišnou metodou je permanentní intersticiální brachyterapie, kdy je zářič aplikován do těla a v něm již ponechán. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 52), (Feltl, Cvek, 2008, s. 67-72)

LDR brachyterapie

Pro brachyterapie s nízkým dávkovým příkonem- LDR (low dose rate), byl používán například radioaktivní isotop cesia 137 (^{137}Cs). Tato metoda má dávkový příkon 0,2 – 2 Gy/hod. Zavedené zářiče se v těle ponechávaly několik hodin, někdy i jeden nebo dva dny. Vzhledem ke stálému dodávání záření bylo u LDR brachyterapie radiobiologickou výhodou, že v tumoru prakticky nedocházelo k repopulaci, a navíc byly díky nízkému příkonu chráněny okolní tkáně. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 52), (Feltl, Cvek, 2008, s. 67-72)

HDR brachyterapie

Pro brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem - HDR (high dose rate), používáme obvykle isotop iridia 192 (^{192}Ir). Dávkový příkon se pohybuje na hodnotě více než 12 Gy/hod. Samotné ozáření díky tomu trvá pouze několik minut, ale na druhou stranu se musí frakcionovat, protože vysoká dávka v relativně krátké době by byla spojena s vyšším rizikem závažných komplikací. Na rozdíl od LDR je při této metodě mnohem vyšší počet dvojitych

zlomů v DNA, které již nejsou reparovatelné, naopak ale kvůli frakcionace dochází k nežádoucí repopulaci. Navíc zde nedochází k možnosti, že by aplikátor ve tkáni pohnul (což se může stát u LDR) a nebyl tak rovnoměrně ozářen celý tumor. Jelikož ale používáme vyšší energie, jsou částečně zasaženy i okolní zdravé tkáně. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 52), (Fetl, Cvek, 2008, s. 67-72)

PDR brachyterapii

Při PDR (pulsed dose rate) brachyterapii se dodává, jako u HDR, dávkový příkon přesahující 12 Gy/hod, ale v pulzech trvajících 10-20 minut, po dobu mnoha hodin, čímž se podobá LDR. Tato metoda byla vyvinuta jakožto střední cesta mezi LDR a HDR. Pokud je doba mezi pulzy kolem jedné hodiny, je účinnost podobná jako u LDR. Kdybychom chtěli pauzy delší, museli bychom zvyšovat další dávky. PDR se příliš nevyužívá, její užití je spíše vzácné. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 52), (Fetl, Cvek, 2008, s. 67-72)

Permanentní intersticiální implantace

Permanentní intersticiální implantace je charakteristická postupným slábnutím dávky. To ovšem závisí na poločasu rozpadu použitého zářiče. Zdroje záření jsou zde velmi rozmanité, což záleží na celkové dávce, kterou potřebujeme do dané tkáně dodat. Nejčastěji využíváme tyto zdroje: palladium ^{103}Pd s poločasem 17 dnů, zlato ^{198}Au s poločasem 2,7 dne, jód ^{125}I s poločasem 60 dnů nebo cesium ^{131}Cs s poločasem necelých 10 dní. Použití izotopu musí odpovídat rychlosti růstu tumoru. U rychle rostoucích musíme využívat radioizotopy s krátkým poločasem rozpadu a tudíž vyšší dávku v kratším čase, zatímco u pomalu rostoucích je třeba užít delší poločasy. Tuto techniku brachyterapie můžeme využít u nádorů prostaty. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 52), (Fetl, Cvek, 2008, s. 67-72)

Muláž

Muláž je přikládání radioaktivního zdroje ve speciálním aplikátoru přímo na povrch těla pacienta. Této metody se využívá převážně u dobře ohraničených kožních tumorů. Obecně vhodné nádory pro muláž by však měly být spíše povrchově uložené, u hlouběji lokalizovaných lézí, již nemají muláže takovou účinnost. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 52), (Fetl, Cvek, 2008, s. 67-72)

2.6 Lineárně kvadratický (LQ) model

Dříve se k hodnocení ozařovacího plánu využívaly tzv. izoefektivní křivky. Ty počítaly vztah mezi časem, aplikovanou dávkou a toxicitou na zdravé tkáně. Ty se však již v 80. letech minulého století ukázaly jako velmi nepřesné, a bylo proto přistoupeno k vyvinutí nového

modelu, tím se stal LQ model. Na rozdíl od izoeftivních křivek, LQ model rozlišuje mezi akutní a pozdní toxicitou na jednotlivé zdravé tkáně a také mezi jednotlivými nádory. LQ model v základní definici nevyužívá časové hledisko, neboť bylo zjištěno, že u pozdních změn nemá prakticky žádný význam a naopak u akutních změn je jeho výpočet tak složitý, že je pro naši praxi jednodušší vycházet z nám již dostupných znalostí. (Feltl, Cvek, 2008, s. 60-66)

Základem pro výpočet LQ modelu je tento vzorec: $E = \alpha nd + \beta nd^2$, kde je E je efekt ozařovací série, α lineární a β kvadratický koeficient, n je dávka frakcí a d jednotlivá dávka. „Slovně se dá rovnice popsat tak. Že efekt záření (E) je dán součtem efektů na časně reagující tkáně (αnd) a pozdně reagující tkáně (βnd^2).“ (Feltl, Cvek, 2008, s. 60)

Pozdně reagující tkáně mají vysokou závislost na výšce jednotlivé dávky, proto je tedy její důležitost vyjádřena dávkou na druhou. Senzitivita tkání k ionizujícímu záření je vyjádřena právě v lineárním a kvadratickém členu, kdy nezáleží tak moc na jejich samotné velikosti, jako na jejich poměru. Čím větší číslo nám touto operací vyjde, tím rychleji tkáň proliferuje, u časně reagující tkáně je poměr α/β odhadován na 10 Gy, pro tkáně reagující pozdně je obecně poměr α/β odhadován na 3 Gy a méně, přičemž nejnižší poměr α/β má mozková tkáň, a to 1 Gy, jelikož mozková tkáň se prakticky neobnovuje ani neproliferuje. (Feltl, Cvek, 2008, s. 60-66)

2.7 Prodlužování doby ozařování

Doba ozařování je velmi důležitý faktor, neboť buňky nádoru se neustále dělí, nádor prorůstá do okolních tkání a zároveň způsobuje hypoxii sobě samotnému, což je pro nás velmi nechtěný stav, neboť, jak již bylo řečeno, hypoxické buňky mají mnohem vyšší radiorezistenci než buňky plně oxygenované. Je tedy v našem zájmu aby léčba začala co nejdříve od diagnostiky a hlavně od naplánování ozařovacího plánu.

Nicméně délka čekací doby na zahájení léčby však nemá až tak zásadní důsledky, mnohem větším problémem, jak bude popsáno dále, může být přerušení léčby během celkové doby ozařování.

2.7.1 Nejčastější důvody přerušení ozařovacího cyklu:

1) porucha ozařovacího přístroje, či jiného komponentu nezbytného pro funkčnost – přerušení nastávající neplánovaně, mají vždy dopad na časový průběh léčby. Zatímco někdy mohou být poruchy rychle vyřešitelné po zásahu přítomné radiačního fyzika, jindy mohou znamenat

přerušení i na několik dní – například než přijede servisní služba a opraví danou poruchu. (Lohynská, 2007, s. 49)

2) plánovaná odstávka přístroje pro servisní účely – přerušení plánovanou odstávkou by nemělo dělat velké problémy, pokud se pracoviště na tuto událost předem správně připraví. (Lohynská, 2007, s. 49)

3) příliš vysoká toxicita na zdravou tkáň – ionizující záření má vliv nejen na nádorovou masu, ale také na zdravé tkáně. Ty sice mají schopnost reparační, ovšem jisté komplikace ve formě akutních reakcí mohou nastat, a pokud jsou tyto změny na zdravé tkáni závažné, mohou mít právě jako důsledek až nutnost přerušení ozařovacího plánu, a to i na dobu delší než týden. Příkladem mohou být závažné akutní změny na kůži, sliznicích (vředovatění) a jiných rychle proliferujících tkáních. (Lohynská, 2007, s. 49)

4) problém při dopravě, nebo dostupnosti centra pro pacienta – přerušení časového průběhu ozařování bývá v tomto případě často pouze jeden den. Problémy v dopravě mohou nastat prakticky kdykoliv, a jsou neovlivnitelné, ať se člověk na léčbu dopravuje sám autem, nebo využívá hromadnou dopravu. Například v zimě mohou zůstat vzdálené menší vesnice kvůli závějším sněhu odříznuté. (Lohynská, 2007, s. 49)

5) oslabení pacienta jinou nemocí – další neovlivnitelná možnost přerušení léčby může nastat, pokud pacient onemocní. Organismus oslabený ionizujícím zářením a třeba ještě přidruženou chemoterapií, nemusí zvládat nápor, jemuž je vystavován. (Lohynská, 2007, s. 49)

6) státní svátky – toto přerušení ozařování připadá do stejné kategorie, jako plánované odstávky přístroje - počítá se s nimi dopředu. (Lohynská, 2007, s. 49)

2.8 Náprava vynechání dnů v ozařovacím plánu

Z hlediska nutnosti kompenzace přerušení léčebného cyklu u jednotlivých pacientů je vhodné pacienty rozdělit do kategorií podle typu nádorů a léčebného záměru (podle RCR UK Royal Marsden Hospital):

Kategorie 1 – v této kategorii by měli být pacienti s tumory, u kterých probíhá velmi rychlá repopulace, kde může mít i jeden vynechání léčby velký vliv na lokální kontrolu daného tumoru. Mezi tyto onemocnění patří například spinocelulární karcinom v oblasti hlavy a krku nebo karcinom čípku děložního. Podobné chování je předpokládáno i u spinocelulárních karcinomů v dalších lokalitách (vagina, vulva, plíce apod.). Pacienti s těmito nádory by

v případě kompenzace vynechání frakce měli být ozařováni přednostně. (Lohynská, 2007, s. 22)

Kategorie 2 – v této kategorii jsou zahrnuti pacienti s tumory, u nichž neprobíhá repopulace tak rychle jako v kategorii předchozí, a kdy jeden vynechaný den nezpůsobí tak velkou škodu jako u kategorie předchozí. Na druhou stranu jistý vliv na prodloužení léčby na její výsledek nelze vyloučit. Mezi tyto onemocnění patří například lymfomy, karcinom močového měchýře či většina adenokarcinomů. U těchto pacientů by měl lékař zvážit, zda je možno z kapacitních důvodů kompenzace vynechání léčby zajistit. Pokud je u těchto pacientů kompenzace možná, pak je jistě doporučena. (Lohynská, 2007, s. 22)

Kategorie 3 – do této kategorie by měli být zařazeni pacienti na paliativním ozařování, kdy již není očekáván žádný léčebný výsledek, nýbrž pouze prodloužení života a zvýšení jeho kvality. U těchto pacientů prodloužení doby ozařování nemá vliv na zdraví, a tudíž není nutné kompenzaci výpadku v léčbě zajišťovat. (Lohynská, 2007, s. 22)

2.9 Metody kompenzace vynechaných dnů

2.9.1 Metoda 1

Dodržení dávky na frakci a zároveň celkové doby ozařování.

V této metodě máme 2 možnosti řešení přerušeno ozařovacího plánu.

a) První možností je kompenzace ozařováním o víkend. Tato verze kompenzace je asi nejlepší řešení pauzy v léčbě, lokální kontrola nádoru zůstane zachována, a zároveň se nám nezvýší pozdní účinky záření. (Lohynská, 2007, s. 23)

b) Ozáření pacienta dvakrát denně stejnou frakcí je druhou možností kompenzace., nutné je ovšem dodržet minimální odstup šesti hodin mezi frakcemi. Tato možnost zajišťuje dobrou lokální kontrolu, avšak je potenciální riziko lehkého zvýšení pravděpodobnosti zhoršení pozdních účinků záření. To závisí více na tom, kolik vynechaných dnů tímto způsobem nahrazuje. (Lohynská, 2007, s. 23)

2.9.2 Metoda 2

Dávka na frakci se zvýší při zachování plánované doby ozařování.

V této metodě máme 3 možnosti řešení přerušeno ozařovacího plánu.

a) Odpovídající počet dní, které byly vynechány, bude zvýšena dávka na jednotlivou frakci tak, že bude dodržena izoefektivní dávka na tumor. U této možnosti kompenzace sice zůstane

zachována lokální kontrola tumoru, avšak narůstá pravděpodobnost vzniku pozdních nežádoucích účinků. (Lohynská, 2007, s. 23)

b) Odpovídající počet dní, které byly vynechány, bude zvýšena dávka na jednotlivou frakci tak, že bude dodržena izoefektivní dávka na zdravé tkáň. U této možnosti kompenzace proti předchozí zůstane stejné riziko pozdních nežádoucích účinků, ale sníží se lokální kontrola tumoru. (Lohynská, 2007, s. 23)

c) Dávka, která nebyla aplikována z důvodu přerušení, je rozložena do navýšení všech zbývajících frakcí ozáření. I u této metody zůstane zachována lokální kontrola tumoru, avšak narůstá pravděpodobnost vzniku pozdních nežádoucích účinků. (Lohynská, 2007, s. 23)

2.9.3 Metoda 3

Kompenzace pomocí přidáním frakcí navíc. Důsledkem je prodloužení doby ozařování a zvýšení celkové dávky záření.

Tato metoda je jako kompenzace pro přerušení léčby zářením nejméně vhodná. Ačkoliv při této možnosti náhrady bude lokální kontrola tumoru zachována, tak pravděpodobnost výskytu pozdních účinků záření je podstatně vyšší než u předchozích metod a tudíž ji není vhodné používat. (Lohynská, 2007, s. 23)

2.10 Vliv prodloužení ozařování na jednotlivé druhy nádorů

2.10.1 Oblast hlavy a krku

Zhoubné tumory v oblasti hlavy a krku jsou lokalizovány především do oblasti horních cest dýchacích a polykacích, tedy v oblasti ORL. Dále sem řadíme nádory nervů, kůže, cév, očních, uší či štítné žlázy. (Šlampa a kol., 2014, s. 67-68)

Nádory v oblasti hlavy a krku představují u nás z celkového počtu nově vzniklých onemocnění něco kolem 2-3%. Nejčastějšími zhoubnými novotvary v této oblasti jsou tumory jazyka, laryngu a orofaryngu. Tumory v této oblasti častěji trpí muži, a to až čtyřnásobně více oproti ženám. Samozřejmě je třeba brát ohled na typ onemocnění, kdy se některé vyskytují mnohonásobně u mužů, například karcinom laryngu, zatímco u žen se častěji, než u mužů, projevuje karcinom slinných žláz. (Šlampa a kol., 2014, s. 67-68)

Nejčastější příčinou vzniku těchto tumorů je kouření, požívání tvrdého alkoholu (mnohem horší je užívání alkoholu i cigaret najednou) a u některých také viry, například lidské papilomaviry nebo virus Ebstein-Barrové. Mezi další se řadí účinky ultrafialového záření (UV) na kůži, z nějž může vzniknout například karcinom rtu. U slinných žláz je rizikovým

faktorem ionizující záření, a mezi další se řadí i exhalace vznikající v dopravě a průmyslu – tedy znečištěné ovzduší. Nádorové onemocnění v dutině ústní se někdy přičítají i špatné ústní hygieně, mechanickému nebo tepelnému dráždění. (Šlampa a kol., 2014, s. 67-68)

Téměř většina tumorů v oblasti hlavy a krku (blíží se až 90% z celkového počtu) jsou spinocelulární karcinomy. (Šlampa a kol., 2014, s. 67-68)

Karcinom hrtanu

Nádory na hrtanu (laryngu) jsou spinocelulárního typu, nejčastěji se zde objevu ve formě glottických tumorů. Rozdíl je ale v tom, kde se tumor objeví, pokud se vytvoří přímo na glottis tak je jeho léčba celkem úspěšná, u supraglottických tumorů je prognóza spíše špatná, zatímco infraglottické nádory jsou vzácné. Muži trpí karcinomy laryngu až jedenáctkrát častěji než ženy, a to nejčastěji ve věku kolem 60 let. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 67-68)

Rizika u karcinomu laryngu představuje pití tvrdého alkoholu, kouření cigaret (nejhůře pospolu), znečištění ovzduší a také viry, jako například virus Epstein-Baarové. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 67-68)

Mezi nejčastější příznaky u tohoto onemocnění patří chrapot, obtíže s dýcháním, dušnost, bolestivé polykání až jeho poruchy, nebo může být pocit cizího tělesa v krku. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 67-68)

Diagnostika je poměrně snadná pomocí takzvaného laryngoskopického zrcátka, kdy může lékař přímo prohlédnout laryng, touto cestou se dá také poměrně snadno odebrat biopsii odebrat vzorek tkáně. Pokud je nález pozitivní, můžeme pro bližší zjištění rozsahu tumoru použít CT nebo magnetickou rezonanci. Metastatická diseminace do lymfatických uzlin je poměrně snad zjistitelná na ultrasonografii, karcinom laryngu metastazuje málo, pokud ale ano, tak nejvíce do plic. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 67-68)

Léčba karcinomu laryngu zářením probíhá pětikrát týdně po 2 Gy na frakci, do celkové dávky 70 Gy po dobu 7 týdnů.

„U glottických nádorů v nízkém stádiu, může prodloužení ozařování o jeden den způsobit zhoršení lokální kontroly nádoru o 0,3%.“ (Van Den Bogaert, Van der Leesta, Rijndersa a kol., 1995, s. 177-182) „Naopak u tumorů v pokročilejších stádiích je ztráta lokální kontroly markantnější, může to být zhoršené až o 1,4% na každý den prodloužení léčby záření. Také bylo zjištěno, že neplánované prodloužení ozařovacího plánu o více než tři dny způsobí, že

riziko lokálních recidiv se zvýší až dvounásobně, spolu s tím dochází i ke zvýšené úmrtnosti.“ (Barton, Keane, Gadalla a kol., 1992, s. 137-143)

Karcinom nosohltanu

Karcinom nosohltanu (nasofaryngu) je spinocelulární karcinom, u nás není moc častý, pokud se ale objeví, tak častěji u mužů, vyskytuje se nejčastěji po padesátém roce života. Tento typ tumoru je poměrně dobře léčitelný, jelikož je poměrně radiosenzitivní, ovšem jen tehdy, je-li diagnostikován včas. (Šlampa a kol., 2014, s. 67-68)

Na jeho vzniku se podílí kouření s pitím tvrdého alkoholu, úplně nejhorší je kombinace obou těchto činností, riziko vzniku karcinomu pak mnohonásobně stoupá. Největším rizikovým faktorem je ovšem lidský EBV (Epstein-Barrové virus). (Šlampa a kol., 2014, s. 67-68)

U karcinomu nasofaryngu se příznaky liší podle toho, kde tumor vzniknul, pokud se objeví ve sliznici dutiny nosní tak se nejčastěji objevuje krvácení z nosu (epistaxe), nebo ucpaní (obstrukce) jedné nosní dírky. Pokud tumor roste, dál může způsobit ucpaní Eustachovy trubice, které pak způsobuje pocit zalehnutého ucha, či šumění v uchu, které vzniká nemožností odtoku středoušního sekretu. Pokud se tumor nachází spíše v hltanu, pak mohou nastat obtíže či bolesti s polykáním. Mezi další příznaky se řadí bolesti krku a hlavy. Nápadné jsou také často zvětšené lymfatické uzliny na krku. (Šlampa a kol., 2014, s. 67-68)

Diagnostika probíhá prohlédnutím nosohltanu zrcátkem či endoskopem, následována odběrem bioptického vzorku na vyšetření, poté je možné využít CT nebo magnetickou rezonanci. Rentgenový snímek hrudníku je vhodný ke zjištění metastatického poškození plic. Metastázy v dalších orgánech, jako jsou třeba játra, je vhodné provést na ultrasonografii, pokud je podezření na diseminace do skeletu, je vhodné použít scintigrafii na nukleární medicíně. (Šlampa a kol., 2014, s. 67-68)

Léčba karcinomu nasofaryngu zářením probíhá pětkrát týdně po 2 Gy na frakci, do celkové dávky 70 Gy po dobu 7 týdnů.

Karcinom v oblasti nasofaryngu je agresivnější, „pouhý jeden den vynechaný v ozařovacím plánu může mít dopad na ztrátu lokální kontroly až o 3,3%.“ (Kwong, Sham, Chua a kol., 1997, s. 703-710) Což může mít při delších přerušeních velmi velké následky, jímž bychom se měli co nejvíce vyvarovat a snažit se vynechané dny co nejdříve začít kompenzovat hyperfrakciováním.

Karcinom tonzil a měkkého patra

Další tumor v této oblasti je karcinom tonzil a měkkého patra. Nádory v dutině ústní nejsou příliš časté, častěji se vyskytují u mužů. Opět jde o spinocelulární karcinomy. (Šlampa a kol., 2014, s. 67-68)

U karcinomů tonzil a měkkého patra je nejvýznamnější karcinogen lidský papilomavirus (HPV), mezi další rizikové faktory patří kouření a pití tvrdého alkoholu, nejhůře pospolu. Určitý vliv na vznik onemocnění může mít i nedostačující ústní hygiena, či požívání horkých nápojů a jiná mechanická dráždění. (Šlampa a kol., 2014, s. 67-68)

Příznaky onemocnění v této lokalizaci nejsou v počátečních stádiích vývoje tumoru nijak výrazné, můžou se snadno zaměnit za jiné zánětlivé pochody, že nejde o zánět, nám později napoví neustupující obtíže jako například bolesti zubů, poruchy příjmu potravy, u starších pacientů se objevují problémy s nasazením zubní náhrady, bolesti v krku, mikro nebo makroskopická přítomnost krve ve slinách, často jsou však tyto příznaky pacienty ignorovány, čímž získává tumor čas na další růst. U pokročilejších tumorů se může objevit bolest při polykání. (Šlampa a kol., 2014, s. 67-68)

Diagnostika nádorových onemocnění tonzil a měkkého patra je poměrně snadná pohledem do dutiny ústní případně pomocí zrcátek, je vhodné přitom nahlédnou hlouběji do krku, zdali se tumor nešíří dále. Pro přesnější zjištění rozsahu tumoru se užívá CT a magnetická rezonance, případně je možné zjistit i vzniklou metastatickou diseminaci. Metoda vhodná pro vyšetření krčních lymfatických uzlin je ultrasonografie. (Šlampa a kol., 2014, s. 67-68)

Léčba karcinomu tonzil a měkkého patra zářením probíhá pětkrát týdně po 2 Gy na frakci, do dávky 70 Gy v 7 týdnech.

U karcinomu tonzil a měkkého patra bylo zjištěno, že „pokud přerušíme léčbu na více než tři týdny, snižujeme u pacienta pravděpodobnost dlouhodobého přežití. Ta v budoucích 5 letech citelně klesne z 59% zhruba na 39%.“ (Hoffstetter, Marchal, Peiffert a kol., 1997, s. 141-148)

2.10.2 Tumory CNS

Centrální nervová soustava (CNS) zahrnuje mozek a míchu. Oba dva tyto orgány jsou těsně uzavřeny v kostěných obalech (mozek – lebka, mícha – páteř), kde jakékoliv nádorové bujení způsobuje útlak okolních tkání a je tedy velmi nebezpečné, navíc díky životně důležitým centrům (v mozku) nebo hrozbě ochrnutí a kostním schránkám špatně chirurgicky přístupné, kdy je zákrok vždy velmi náročný.

Meduloblastom

Meduloblastom se vyskytuje především u dětí do deseti let, řadí se mezi velmi nebezpečné nádory a je spojen s velkou úmrtností, pokud není včas odhalen. Ovšem můžeme jej považovat spíše za vzácný, jeho roční výskyt se pohybuje maximálně v několika desítkách. Vznik meduloblastomu není objasněn, jako nejpravděpodobnější se jeví genetické predispozice, výskyt je častější u chlapců než u dívek. Nejčastěji se vyskytuje v oblasti mozečku, metastazuje do mozkomíšního moku, kterým se pak šíří celým míšním kanálem, taktéž může vytvářet sekundární tumory na povrchu mozku. (Šlampa a kol., 2014, s. 328-329)

Příznaky meduloblastomu jsou spojeny s časným místem jeho výskytu, což je mozeček, který řídí hybnost organismu a držení rovnováhy. Příznaky tedy jsou poruchy rovnováhy, či potíže s jemnou motorikou, jako je například psaní. Při pokročilejším stádiu tumoru, kdy dochází k útlaku okolních tkání, jako například míchy, poté může docházet třeba k potížím s chůzí. Také může docházet ke zvyšování nitrolebního tlaku a s ním související bolesti hlavy a zvracení. Metastázy v mozkomíšním moku jsou již známkou velmi pokročilého tumoru. (Šlampa a kol., 2014, s. 328-329)

Diagnostika probíhá nejčastěji pomocí CT nebo magnetické rezonance, kdy je objeven samotný nádor, poté prováděná lumbální punkce spojená s odběrem mozkomíšního moku nám přinese odpověď na otázku, zdali jsou v něm obsažené metastatické buňky. (Šlampa a kol., 2014, s. 328-329)

Léčba meduloblastomu zářením probíhá pětikrát týdně po 1,8 Gy na frakci, do dávky 50 – 54 Gy, což odpovídá přibližně 6 týdnům léčby.

„Meduloblastom má v případě neprodloužení léčby zářením na dobu delší než 45 dní pětiletou lokální kontrolu až 79%, naproti tomu při léčbě trvající déle než 45 dní se lokální kontrola po pěti letech celkem znatelně sníží až na 68%.“ (Del Charco, Bolek, McCollough a kol., 1998, s. 147-154)

2.10.3 Oblast hrudníku

Oblast hrudníku zahrnuje prostor od konce krku k bránici. Tato oblast je tvořena hrudním košem, který tvoří kostěnou ochranu pro životně důležité orgány – srdce, plíce, jícen, velké tepny a cévy. Případné nádorové procesy jsou nebezpečné, pokud jsou již ve stádiu prorůstání do okolních tkání, zároveň jsou zde komplikované chirurgické zákroky.

Karcinom jícnu

Karcinom jícnu nepatří v České republice mezi časté onemocnění. Vyskytuje se častěji u mužů, a to ve věku nad padesát let. Nejčastějším typem tumoru je spinocelulární karcinom, vyskytující se spíše v horních dvou třetinách jícnu, zatímco v dolní třetině je to adenokarcinom, který je se objevuje častěji. (Šlampa a kol., 2014, s. 125-126)

Rizikovými faktorem je genetická predispozice, kouření a pití tvrdého alkoholu, nejhůře jejich kombinace, častěji tímto onemocněním trpí muži ve starším věku. Mezi dalšími faktory způsobující karcinom může být i žvýkání tabáku, nebo refluxní ezofagitida, což je zánět způsobený vrácením potravy zpět do jícnu spolu s žaludečními šťávami, na které není jícen stavěn, často se tak objeví takzvaný Barrettův jícen, což je nahrazení sliznice jícnu sliznicí střeva, a z toho už karcinom vznikne takřka vždy. (Šlampa a kol., 2014, s. 125-126)

Příznaky karcinomu jícnu jsou nejčastěji bolesti v krku, kterým není často pacienty přikládána důležitost, a tak se jí snaží vyléčit sami, čímž oddalují možnost tumor objevit a začít jej léčit. Poruchy polykání počínající dysfágií (stagnování sousta v jícnu), později doprovázené bolestí, hubnutí, únava a zvracení obsahu stagnujícího v jícnu. (Šlampa a kol., 2014, s. 125-126)

Diagnostika při karcinomu jícnu nejčastěji probíhá jako rentgenové vyšetření polykacího aktu, nebo samostatný RTG snímek, CT či magnetická rezonance na oblast hrudníku a horní části břicha, kde zjišťujeme metastatické postižené lymfatických uzlin či okolních orgánů, také se používá ultrasonografické vyšetření buď vnější, nebo vnitřní, pokud chceme hodnotit hloubku, do které tumor prorůstá, samozřejmě endoskopie, konkrétně gastrokopie. Dá se také využít pozitronové emisní tomografie. (Šlampa a kol., 2014, s. 125-126)

Léčba karcinomu jícnu zářením probíhá po frakcích 1,8 Gy do dávky 40 – 45 Gy, s následným boostem do 50 – 55 Gy, po dobu zhruba 5,5 týdne.

Karcinom jícnu je na prodloužení léčby záření taktéž poměrně hodně citlivý a může mít velké následky, „prodloužení léčby zářením o jeden den, a to ztrátu lokální kontroly tumoru až o 2,3%, zde již týdenní přerušení znamená více než 10% progresy tumoru. A pokud se podíváme na stav lokální kontroly tumoru po jednom roce, pak zjistíme, že při delším přerušení klesá z 47% na více než polovinu – 22%.“ (Nishimura, Ono, Tsutsui a kol., 1994, s. 1099-1105)

Karcinom prsu

Karcinom prsu je u nás nejčastější ženské nádorové onemocnění, jeho incidence sice stoupá, ale mortalita ne, což je dáno časným záchytem onemocnění, a to díky screeningu a samozřejmě také samovyšetřením, svůj podíl má na tom i zlepšující se léčebné postupy. Ačkoliv se toto onemocnění může zdát čistě ženským, může postihnout i muže, což je ovšem poměrně vzácné. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 205-207)

Karcinom prsu je tumor závislý na hormonech, především estrogeneru. Vliv estrogeneru se nejčastěji projevuje u žen, jejichž první menstruace přišla dříve než je obvyklé, a naopak menopauza přišla později. Dalšími rizikovými faktory je vyšší věk ženy, kouření, nízká fyzická aktivita, zvýšené požívání tuků a s tím spojená obezita. Na vzniku karcinomu se podílí také jiné onemocnění prsu, jako jsou cysty nebo duktální papilomy, s tím související ozařování benigních onemocnění, protože u mléčné žlázy jsou prokázány stochastické účinky ionizujícího záření. Vliv u opakovaných mamografických vyšetření nebyl zatím uspokojivě prokázán. Nezanedbatelným rizikovým faktorem je také genetická predispozice, která je významná asi u 15% všech případů karcinomu prsu. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 205-207)

Nejčastějším onemocněním v oblasti prsu je duktální karcinom, který představuje více než polovinu všech případů, tento tumor má schopnost recidivy, metastatický rozsev probíhá nejčastěji do jater, kostí a plic. Vzniká z duktálního systému mléčné žlázy a jeho výskyt je nejčastější u žen po proběhlé menopauze. Také se ještě objevuje lobulární karcinom vznikající z tkání prsních lalůček, není tak agresivní jako duktální karcinom, avšak není zachytitelný na mamografii, na rozdíl od duktální formy tumoru, se vyskytuje více před menopauzou. Mezi příznaky karcinomu prsu řadíme tvrdou bulku v prsu, zvětšení lymfatických uzlin v nadklíčku nebo v podpaží, patologické výtoky z bradavky, nebo její vtažení do prsu. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 205-207)

Diagnostika probíhá nejčastěji pomocí mamografie, nejen že nám pomáhá zjistit prvotní tumor, tak jeho recidivy, také můžeme jeho pomocí hodnotit výsledky po léčbě ozařováním. Mamografie však není častěji volena u mladších žen do 40 let života. U těchto žen je naopak lepší zvolit metodu ultrasonografie, které nepředstavuje zatížení mléčné tkáně ionizujícím zářením, u této metody může také využít bioptického odběru tkáně. Pokud chceme diagnostikovat již pokročilé onemocnění, je vhodné využít CT vyšetření, rentgenové snímky skeletu, nebo scintigrafii skeletu, u těchto metod můžeme zjišťovat případný metastatický

rozsev do jiných orgánů lidského těla. Diagnostiku, kterou si může provádět každá žena sama, je vyšetření pohmatem. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 205-207)

Léčba karcinomu prsu zářením probíhá 5x týdně, 1,8-2 Gy na frakci, to je dávka 46 – 50 Gy, následováno obvykle boostem do dávky 60 – 70 Gy, po dobu 6 – 7 týdnů, dle rozsahu tumoru.

„U karcinomu prsu, pokud přerušení neproběhne, nebo naopak proběhne, ovšem na méně než týden, je i po 5 a 10 letech velmi dobrá lokální kontrola, která může dosahovat 94% po 5 letech a 90% po 10 letech. Pokud ovšem přerušení ozařovacího plánu trvá déle než týden, lokální kontrola po 5 a 10 letech poněkud klesne, a to na 89% po 5 letech a 86% po 10 letech. S každým týdnem poklesne lokální kontrola po pěti letech o 5%.“ (Besa, Sut, Ober, 2005, s. 214-223)

Karcinom plic

Karcinom plic je nejčastějším typem zhoubného onemocnění u nás, díky čemuž se také řadí k tumorům s největším smrtností. Nádory plic jsou také děleny na maligní a benigní, benigní formy se pohybují výskytově ve velmi nízkých číslech, kolem pouhých 5% ze všech zachycených. Karcinom plic je celkové označení pro bronchogenní karcinom vycházející z tkáně průdušek, který je častější, a tumor vznikající v samostatné plicní tkáni. Častý je také vznik sekundárního tumoru vzniklého z metastatického šíření jiných nádorových mas, nejvíce se to stává například u nádorů prostaty, prsu, trávicího traktu a u měkkotkáňových sarkomů. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 171-174)

Příznaky karcinomu plic jsou dvojího typu, vnitřní (intrathorakální) a vnější (extrathorakální). Mezi intrathorakální patří například bolest na hrudi, kašel, dušnost nebo vykašlávání krve (hemoptýza). Extrathorakální příznaky jsou spojeny už s metastázami karcinomu plic do jiných orgánů, řadí se mezi ně například patologické fraktury či bolesti v kostech při diseminaci do skeletu, u diseminace do centrální nervové soustavy (CNS) zhoršené vidění, bolesti hlavy, či různé neurologické potíže, dále může metastatický proces zasáhnout i játra, kde se může projevit ikterus. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 171-174)

Nejčastějšími metody využívanými v diagnostice karcinomu plic, je prostý snímek plic, který nám pomůže posoudit velikost a umístění nádorové masy. K bližší diagnostice patří CT, kde se posuzuje prostorový rozsah tumoru, postižení lymfatických uzlin či metastatického rozsevu. Při posuzování menších lézí se užívá vyšetření v HR módu (high resolution – vysoké rozlišení). Dále se využívá magnetická rezonance, a nukleární medicína. V nukleární medicíně jsou nejčastější vyšetření perfuzní a ventilační scintigrafie plic, a samozřejmě také

PET (pozitronová emisní tomografie), nejlépe spojená s CT. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 171-174)

Mezi neradiologické vyšetření řadíme spirometrii, kdy zjišťujeme objem a funkčnost plic, případné dýchací poruchy. Velmi úspěšná je také metoda bronchoskopie, při které můžeme tumor nejen nalézt a hodnotit, ale také odebrat případný bioptický vzorek. Pokud není možné odebrat bioptický vzorek tímto způsobem, je možné užít další diagnostickou metodu, kterou je perkutánní plicní biopsie, která se ale provádí pod CT kontrolou. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 171-174)

Toto onemocnění má vyšší výskyt u mužů než u žen, nejčastějším rizikovým faktorem ze všech je kouření, kdy platí, že čím víc a déle člověk kouří, tím vyšší je pravděpodobnost vzniku karcinomu, samozřejmě záleží i na kvalitě kouřeného tabáku, užívaných filtrů a také věk, ve kterém člověk s kouřením začal. Tímto typem tumoru však může onemocnět i nekuřák, a to díky pasivnímu kouření. Mezi další faktory zapříčiňující vznik karcinomu plic je radon, který se samovolně uvolňuje z podloží, kde vzniká rozpadajícími se uranovými a radiovými rudami. Poté se dále uplatňuje také vysoké znečištění vzduchu průmyslem a zplodinami vznikajícím v dopravě, s tím může souviset i vznik onemocnění z profesních expozice, jako je například dlouholetá práce s látkami, kterým mají karcinogenní účinky jako třeba azbest, nikl nebo chrom. Dále to jsou i genetické predispozice a chronická zánětlivá, obstrukční nebo fibrotické onemocnění plic. Dalším nezanedbatelným problémem u tohoto typu onemocnění je pozdní příchod pacientů, případným příznakům často nevěnují pozornost, dokud nezačnou například vykašlávat krev, i proto je často prognóza velmi špatná, zejména u bronchogenních karcinomů se celkové přežití pacientů pohybuje okolo 15%. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 171-174)

Léčba karcinomu plic zářením probíhá 5x týdně, 2 Gy na frakci, do dávky 60 – 70 Gy v 6-7 týdnech.

1) Nermalobuněčný karcinom plic má pomalejší růst a nemá sklony k časnému metastatickému rozsevu. Tento typ tumoru, na rozdíl od malobuněčného, tvoří asi 80% všech nálezů. Avšak při přerušení léčby ozařováním se stává poměrně agresivní onemocněním, pokud se léčba přeruší při pokročilých stádiích, kdy je pravděpodobnost přežití mezi 15 až 20 měsíci, pak „každý vynechaný den v plánu, může mít za následek až 2% pravděpodobnost úmrtí pacienta.“ (Machtay, Hsu, Komaki a kol., 2005, s. 667-671) U méně rozvinutého stadia onemocnění, nemá prodloužení do 5 dní velké následky. „Pokud je ovšem prodloužení delší, a

onemocnění rozvinuté do vyššího stádia, poté klesá pravděpodobnost přežití v následujících 2 letech z 33% na 15%, a pokud se podíváme na přežití v následujících 5 letech, pak můžeme vidět propad z 15% na 0%.“ (Cox, Pajak, Asbell a kol., 1993, s. 493-498)

2) Malobuněčný karcinom plic se vyskytuje asi u pětiny všech karcinomů plic. Rizikové faktory jsou zde prakticky shodné s nemalobuněčným karcinomem. Na rozdíl od nemalobuněčného, je malobuněčný karcinom plic mnohem agresivnější a velmi brzy metastazuje, a proto, pokud se neodhalí včas, je často léčba spíše paliativní. „U malobuněčného karcinomu plic nám při přerušení ozařování klesá pravděpodobnost přežití v budoucích 5 letech z 8,2% na 4,2%.“ (Videtic, Fung, Tomiak a kol. 2001, s. 249-58)

2.10.4 Oblast břicha a malé pánve

Oblast břicha a malé pánve má rozsah od bránice po sponu stydkou. V této oblasti se nachází většina orgánů trávicí trubice, dále orgány vylučovací a rozmnožovací soustavy. Jelikož není oblast břicha, na rozdíl od hrudníku uzavřena v kostěném koši, je dobře přístupná chirurgickým zákrokům.

Karcinom děložního čípku

Karcinom děložního čípku (nebo také děložního hrdla) je i přes screening, stále velmi nebezpečným onemocněním. Nejčastější druh tumoru je spinocelulární karcinom, po něm následuje adenokarcinom. Tento typ tumoru se nejčastěji vyskytuje okolo padesátého roku života. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 233-234)

Hlavní rizikové faktory jsou lidské papilomaviry šířící se pohlavním stykem, můžeme tedy říct, že rizikovým faktorem je promiskuita, dalšími rizikovými faktory mohou být – kouření, první pohlavní styk v nízkém věku, či dědičné faktory. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 233-234)

Z počátku bývá onemocnění bez příznaků (asymptomatické), později se může projevit bolestí, krvácením nebo výtoky. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 233-234)

V rámci lokalizace nádoru rozlišujeme dvě možné místa, a to na povrchu děložního čípku (exocervikální forma), který se projevuje nejčastěji krvácením, druhý typ je uvnitř děložního kanálu (endocervikální forma), který má vyšší sklon k šíření do lokálních uzlin lymfatického systému spolu s invazivním růstem do okolních, tato forma je velmi dlouho bez příznaků, tudíž je nebezpečnější. Sklon k šíření do lymfatického systému je poměrně brzký, naopak od šíření metastáz krevním oběhem. Případná metastatická diseminace se poté projevuje

v kostech, plicích, nebo játrech. Pokud jsou prorůstáním nádorové masy postiženy i okolní orgány, znamená to, že onemocnění bylo zanedbáno a je tedy ve velmi pokročilém stádiu. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 233-234)

Karcinom děložního čípku je poměrně dobře přístupné místo a proto se nejlépe diagnostikuje pomocí gynekologických vyšetření, doplněné u cytologické rozboru, dá se také snadno odebrat bioptický vzorek. Pokud je výsledek těchto vyšetření pozitivní, pak se přistupuje ke klasickým metodám, jako je rentgenový snímek plic a skeletu, ultrasonografie ledvin, či laboratorní vyšetření krve. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 233-234)

Léčba karcinomu děložního čípku zářením se provádí 5x týdně, po 1,8 Gy na frakci, do celkové dávky 45 Gy, často bývá kombinována s brachyterapií.

„U tohoto typu tumoru má prodlužování ozařování velký význam na relaps onemocnění v průběhu 5 let. Pokud je léčba prodloužena na 35 až 42 dnů, pak je pravděpodobnost relapsu asi 9%. U delších prodloužení 43 až 49 dnů to může mít následek až 19% relapsu. Pokud se léčba velmi protáhne a to až na 50 až 62 dnů, je poté pravděpodobnost relapsu již poměrně vysoká, může dosáhnout až 42%.“ (Chatani, Matayoshi, Masaki a kol., 1997, s. 379-384)

Karcinom anu

Karcinom anu není příliš častý typ onemocnění, ale pokud se vyskytuje, je častější u žen. Většinou se vyskytuje až po padesátém roce života. U velké části, která dosahuje až ke třem čtvrtinám, jsou tumory v oblasti anu spinocelární karcinomy. Lepší prognózu zde mají tumory umístěné spíše na okraji análního kanálu, těch je ale menší množství, častěji se vyskytuje karcinom přímo v análním kanálu. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 145-146)

Hlavní rizikové faktory jsou lidské papilomaviry, virus HIV, anální pohlavní styk u mužů, a také léková imunosuprese. Riziko taktéž zvyšuje i prodělané ozařování v pánevní oblasti, taktéž chronická onemocnění v této oblasti, jako například různé anální píštěle (fistule), nebo anální trhliny (fisury) a velmi významným rizikovým faktorem je kouření. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 145-146)

Karcinom anu se projevuje například bolestivými vředy (ulcerace), krvácením, bolestivým vyprazdňováním, svědění v anální oblasti, ztrátou hmotnosti či nepříjemnými pocity v oblasti anu. Karcinom se často šíří lymfogenní cestou do blízkých lymfatických uzlin, zatímco metastatické rozsev hematogenní cestou je celkem výjimečný. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 145-146)

Mezi vyšetřovací metody patří vyšetření pohmatem per rectum (u žen v rámci gynekologických prohlídek), transrektální ultrasonografie (TRUS), CT vyšetření v oblasti pánve pro zhodnocení metastatického postižení regionálních lymfatických uzlin, nejlépe je spojit jej s pozitronovou emisní tomografií (PET). Dále se využívá také anální endoskopie (anoskopie), při které je možné odebrání bioptického vzorku, či rozboru krve. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 145-146)

Léčba karcinomu anu zářením probíhá pětikrát týdně po 1,8 Gy, do dávky 54 až 59 Gy v 6 týdnech.

„U karcinomu anu se zvyšuje pravděpodobnost relapsu onemocnění, pokud přerušení ozařování trvá déle než 37 dní.“ (Weber, Kurtz, Allal, 2001, s. 675-680)

Karcinom močového měchýře

Karcinom močového měchýře se vyskytuje častěji u mužů než u žen a je nejčastějším nádorovým onemocněním v oblasti vylučovacího traktu. Celkově ale tento druh tumoru není nijak zvlášť častý. Výskyt této malignity stoupá s přibývajícím věkem stejně u obou pohlaví, u žen je však častější záchyt v pokročilejších fázích onemocnění. Nejčastějším typem tohoto onemocnění je papilární tumor. Téměř čtyři pětiny malignit močového měchýře se objeví ještě jako povrchová léze, lokálně pokročilé tumory jsou zjišťovány méně. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 315-316)

Mezi jeho hlavní rizikové faktory patří kouření a vystavování se aromatickým aminům, které se využívají v průmyslu, což jsou látky přítomné například v barvách, nebo v průmyslu zaměřené na kožedělnictví. Avšak mohou jej také způsobit i chronické záněty močových cest, což může být například chronická cystolithiáza. V neposlední řadě můžeme zařadit do tohoto výčtu o vznik karcinomu po již proběhlém ozařování v oblasti malé pánve, kterým se mohl léčit například karcinom děložního čípku. Kouření je ovšem u tohoto typu onemocnění největší problémem, kuřákům se pravděpodobnost, že se u nich objeví právě tento druh tumoru, může zvýšit 4-5x, nežli je tomu u nekuřáků, zvýšené nebezpečí karcinomu v souvislosti s pitím alkoholu zatím nebylo prokazatelně zjištěno. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 315-316)

Příznaky karcinomu močového měchýře jsou nejčastěji krev v moči (hematurie) a to buď mikroskopická, nalezená při běžném vyšetření moči, nebo makroskopické, viditelné pouhým okem, krev v moči ale nemusí nutně znamenat nádorové onemocnění, krvácení způsobuje také zánět močového měchýře (cystitida) či kámen v močových cestách (urolithiáza), je tedy

nutné provést vyšetření dalšími metodami. Mezi další příznaky řadíme potíže při močení, například pálení či řezání při močení (dysurie), či opakované vyprazdňování menšího množství moče, i tyto příznaky však nemusí znamenat tumor. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 315-316)

Diagnostika je u tohoto typu onemocnění poměrně rozmanitá, může použít například ultrasonografie, která se běžně využívá k vyšetření nejen močového měchýře, ale i ledvin, a pokud ji doplníme prostým rentgenovým snímkem břicha, je určení příčiny hematurie stejně kvalitní jako bychom provedli intravenózní vylučovací urografii. Intravenózní vylučovací urografie při sledování na rentgenu či CT, nám za pomoci kontrastní látky vpravené do žíly pomůže shlédnout defekty po celé délce močového ústrojí. Využití výpočetní tomografie (CT) je vhodné pro zjištění metastatického poškození lymfatických uzlin, či metastatickou diseminaci do jiných orgánů, jako mozek, játra nebo plíce, kvalitnějšího výsledku může být dosaženo, pokud CT vyšetření doplníme ještě pozitronovou emisní tomografií. Podobně jako CT můžeme využít i vyšetření magnetickou rezonancí. Pro zjednodušení zjištění vzdálených metastáz je možné užít také rentgenové snímky mozku, hrudníku a břicha. Další možností vyšetřování je také mikroskopický rozbor moče, která může obsahovat odloučené nádorové buňky, nebo vyšetření krve, ta zase může obsahovat specifické markery. Velmi důležitá je také diagnostika pomocí endoskopu, takzvaná cystoskopie, kdy nahlédneme přímo do močového měchýře, a můžeme tak zkontrolovat stav samotného tumoru, při čemž můžeme také odebrat bioptický vzorek. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 315-316)

Léčba karcinomu močového měchýře zářením probíhá pětikrát týdně po 1,8-2 Gy na frakci, do dávky 40 – 44 Gy, následovaná boostem do dávky 54 – 64 Gy, v 6 týdnech.

U tohoto typu tumoru nebyl zjištěn vliv krátkodobého přerušení ozařování na ztrátu lokální kontroly. „Doba přerušení radioterapie neměla efekt na výsledek léčby.“ (Moonen, vd Voet, de Nijs a kol. 1998, s. 525-530)

Karcinom prostaty

Karcinom prostaty je po karcinomu plic a kožních tumorech, třetím nejčastějším nádorovým onemocněním u mužů u nás. Počet nově objevených onemocnění stoupá, což je ovšem dáno lepšími diagnostickými metodami. Většinu zhoubných novotvarů prostaty představuje adenokarcinom. Přibližně 70% tumorů vzniká v periferní zóně prostaty, 20% poté připadá na

přechodnou část a jen 10% procent zhoubných malignit se vytvoří v centru prostaty. (Šlampa a kol., 2014, s. 287-288)

Rizikové faktory karcinomu jsou věk nad padesát let, konzumace vysokého množství živočišných tuků a již zaznamenaný výskyt v rodině, kdy jeden přímý příbuzný s tímto onemocněním až dvakrát znásobí šanci, že se u tumor vyskytne i u jeho potomků, pokud jsou již tito lidé dva, poté stoupá až desetinásobně. (Šlampa a kol., 2014, s. 287-288)

Karcinom prostaty je zrádný tím, že je poměrně dlouhou dobu prakticky bezpříznakový, což je způsobeno jeho většinou periferním uložením a pomalým růstem. Až později se projeví obtíže s močením, kdy začne tumor uzavírat močovou trubici, u centrálněji umístěných lézí se tento problém objeví dříve, příměs moče v krvi, ať mikro nebo makroskopická, je už pozdním příznakem onemocnění. Často se stává, že se na onemocnění přijde až díky vzdálenému metastatickému rozsevu do skeletu. Pokud se tedy u mužů starších 40 let objeví potíže s močením, je třeba vždy uvažovat u možném nádorovém onemocnění. (Šlampa a kol., 2014, s. 287-288)

Diagnostika karcinomu prostaty se nejjednodušeji provádí prstem per rectum, dalším vyšetřením je odběr krve na PSH (prostatický specifický antigen). Další diagnostickou možností je užití transrektální ultrasonografie s bioptickým odběrem prostatické tkáně. Doporučená je též celotělová scintigrafie skeletu na nukleární medicíně k odhalení skeletární metastatické diseminace, doplněná o prostý rentgenový snímek plic, dále pro lepší odhad rozsahu tumoru CT pánve. (Šlampa a kol., 2014, s. 287-288)

Léčba karcinomu prostaty zářením probíhá pětikrát týdně po 2 Gy na frakci, 50-60 Gy dávky, následováno boostem do dávky 74 – 78 Gy, tedy asi 8 týdnů.

„Pokud léčba karcinomu prostaty trvala méně než 9 týdnů, pak se relaps během 10 let projevil u 10% pacientů, pokud ovšem léčba ionizujícím zářením překročila 9 týdnů, pak se zvedla pravděpodobnost relapsu až na 35%.“ (Perez, Michalski, Mansur a kol., 2004, s. 349-356)

2.11 Doporučení pro řešení přerušení radioterapie

Pokud přerušení léčby očekáváme, a to jak důsledkem státního svátku, či plánované odstávky, nebo naopak neočekáváme, a to například důsledkem komplikací v dopravě pacienta do léčebného centra, či fyzickou neschopností pacienta pokračovat v léčbě, pak je vhodné rozdělit si pacienty do tří kategorií, popsané výše v kapitole 2.8 Náprava vynechaných dnů v ozařovacím plánu.

Pokud očekáváme přerušení delší než týden (například náročná oprava přístroje), je vhodné přesunout pacienta na jiný ozařovací přístroj, aby léčba pokračovala podle plánu a nebylo třeba ji měnit.

Pokud chceme řešit přerušení v případě vícedenních státních svátků (například Vánoce), nebo plánových odstávek přístroje, pak nejvhodnější se jeví metoda 1, teda nahradit vynechané dny ozařovacího plánu víkend před přerušením (kupříkladu, je-li odstávka přístroje naplánována na pondělí a úterý), tímto způsobem dosáhneme toho, že v podstatě žádné přerušení neproběhne a léčebný ozařovací plán probíhá dál.

Druhou možností je počet dní, které budou vynechány, nahradit hyperfrakcionací, tedy aplikovat dávku záření 2x denně s minimální odstupem 6 hodin, čímž nám ale mírně narůstá riziko pozdních účinků záření. Tento model by bylo možné užít například, pokud je státní svátek, či odstávka přístroje plánovaná na čtvrtek a pátek, pak by bylo možné v úterý a středu zářit 2x denně, aby následující čtyř denní přestávka neměla na výsledek léčby negativní účinek.

Pokud je ozařovací plán přerušen na jeden až dva týdny, je vhodné jej nahradit ozařováním 2x denně (hyperfrakcionace) aby se celková doba léčby ještě více neprodložovala. Taktéž by se dala nahradit zvýšením dávky jak celkové, tak na frakci, ale musíme počítat s vyšší pravděpodobností výskytu pozdních reakcí na ionizační záření.

Podle získaných informací tedy můžeme sestavit přibližně doporučený seznam diagnóz, které by bylo vhodné upřednostňovat v náhradním ozařovacím plánu.

2.11.1 Onemocnění, která by měla dostat přednost

Karcinom nosohltanu je onemocnění, kde je pouhý jeden vynechaný den velmi nebezpečný, protože nám „lokální kontrola klesá až o 3,3%,“ (Kwong, Sham, Chua a kol., 1997, s. 703-710) Tento typ tumoru by teda měl být brán přednostně do náhradního ozařovacího plánu, aby nedocházelo k prodlužování léčby zářením. Přerušovat léčbu by se tady mělo jen ve velmi vážných případech, například při těžké kožní reakci.

Karcinom jícnu je nebezpečné onemocnění, kdy „pouhým jednodenním přerušením léčby zářením ztratíme lokální kontrolu o 2,3%,“ (Nishimura, Ono, Tsutsui a kol., 1994, s. 1099-1105) tudíž by měl v náhradním ozařovacím plánu dostat přednost před méně závažnými tumory. Přerušovat léčbu by se tady mělo, stejně jako u karcinomu nosohltanu, jen ve velmi vážných případech, například při těžké kožní reakci.

Karcinom hrtanu v glotické oblasti je také citlivý na přerušení léčby zářením, ovšem záleží na jeho stupni vývoje, u malých tumorů, „kde jednodenní přerušení léčby způsobí ztrátu asi 0,3%“ (Van Den Bogaert, Van der Leesta, Rijndersa a kol., 1995, s. 177-182) není nijak markantní a nemusí se mu tedy za každou cenu dávat v náhradním ozařovacím plánu přednost. Horší je to však u pokročilejších tumorů, kdy „jednodenní přerušení zapříčiní ztrátu lokální kontroly o 1,4%. Navíc bylo zjištěno, že pokud se léčba přeruší na tři dny, pak stoupá pravděpodobnost lokální recidiv až dvounásobně.“ (Barton, Keane, Gadalla a kol., 1992, s. 137-143) Tudíž by toto onemocnění mělo získat přednost před méně závažnými chorobami.

Meduloblastom „vykazuje ztrátu lokální kontroly po 5 letech, ale muselo by dojít k prodloužení nad 45 dní,“ (Del Charco, Bolek, McCollough a kol., 1998, s. 147-154) což je u léčby probíhající zhruba čtyři týdny hodně času navíc, a díky tomu by se mu nemusela dávat přednost v ozařovacím plánu, ale pakliže tímto onemocněním trpí děti, pak je dobré, aby se ozařovalo bez přerušování, a byla tak zajištěna dlouhodobá lokální kontrola na co nejlepší úrovni.

Nemalobuněčný karcinom plic se stává při přerušení léčby zářením poměrně agresivním onemocněním, a proto by se měl pacient s pokročilejším stádiem tumoru ozařovat přednost, než pacient s méně pokročilým. U méně rozvinutého onemocnění nemá pětidenní prodloužení velký vliv na další vývoj, u pokročilejších je však prodloužení delší než pět dní nebezpečné a výrazně snižují přežití pacienta v následujících letech.

Malobuněčný karcinom plic je nebezpečnější než nemalobuněčný, přerušení zde má velké následky ve snížení celkové doby přežití. Přežití je i při dodržení předepsaného ozařovacího plánu nízké, proto bývá často léčba spíše paliativní.

Karcinom děložního čípku je na prodlužování léčby zářením taktéž poměrně citlivý, ale projeví se až po letech. Při protahování léčebného plánu nám poměrně rychle roste pravděpodobnost relapsu po pěti letech. Tudíž by karcinomu děložního čípku měla být věnována pozornost při přerušení.

2.11.2 Onemocnění, u kterých můžeme tolerovat krátkodobé přerušení

Karcinomu tonzil a měkkého patra by též neměl dělat při krátkodobějším přerušení léčby, výraznější problémy by nastaly „při dlouhodobém přerušení tři a více týdnů, kdy by nám přežití pacienta v budoucích pěti letech kleslo z 59% na 39%.“ (Hoffstetter, Marchal, Peiffert a kol., 1997, s. 141-148)

„**Karcinom prsu** pokud je vynechaných dnů méně než sedm, pak prakticky nereaguje, a tak by jedno až dvoudenní přerušení nemělo mít žádný zásadní vliv.“ (Besa, Sut, Ober, 2005, s. 214-223) Proto můžeme vynechat ve prospěch rychleji rostoucích tumorů. Ovšem poté hrozí, že kdyby došlo k dalšímu přerušení, jisté změny by již nastat mohly.

Karcinom prostaty vykazuje „výrazné změny v relapsu po deseti letech, pokud ozařuje déle než devět týdnů.“ (Perez, Michalski, Mansur a kol., 2004, s. 349-356) Jelikož běžná délka léčby je asi osm týdnů, pak se nemusíme obávat krátkodobého přerušení ozařovacího plánu.

„**Karcinom močového měchýře** nemá při krátkodobém prodloužení léčby zářením žádný efekt.“ (Moonen, vd Voet, de Nijs a kol., 1998, s. 525-530)

„**Karcinom anu** má zvýšenou pravděpodobnost relapsu tehdy, trvá-li přerušení déle než 37 dnů“ (Weber, Kurtz, Allal, 2001, s. 675-680), krátkodobé přerušení nám tedy nijak zvláště nevadí.

3 PRAKTICKÁ ČÁST

3.1 Kompenzace vynechání ozařovacích dnů při zevní radioterapii

3.1.1 Příklad 1

Zadání: Pacient s inoperabilním karcinomem hypofaryngu T4N1M0 zahajuje kombinovanou léčbu zářením a chemoterapie. Zevní ozáření je naplánováno do celkové dávky 70 Gy v 35 frakcích na oblast nádoru s lemem a postižených lymfatických uzlin standardní frakcionací a má být zahájeno v pondělí 13. 11. 2017.

Kdy bude ozáření ukončeno a jaká bude celková doba ozáření, pokud bude pacient ozařován pouze v pracovní dny? Jak by byla ovlivněna prognóza pacienta v případě prodloužení celkové ozařovací doby. Jaké navrhuje možnosti kompenzace, pokud není možné ozařování o svátcích ani v sobotu a neděli?

Řešení: Pokud pacient zahajuje ozáření v pondělí, měl by obecně 35 frakcí dokončit po 47 dnech v pátek. Podle plánovacího kalendáře pacienta čekají následující svátky, spojené s pracovním volnem: 17. 11., 25. 12. a 26. 12. 2017. V tyto dny by pacient nebyl ozářen, proto by se radioterapie posunula o další 3 dny, a to na 2. 1. - 4. 1. 2018. Pacient by tedy dokončil ozáření po 53 dnech. Došlo by tedy k prodloužení léčby o 6 dnů.

Podle práce Barton a kol., uvedené v obecné části, je u laryngeálního karcinomu každý den prodloužení ozařovací doby spojen se zhoršením lokální kontroly o 1,4% (Barton, Keane, Gadalla a kol., 1992, s. 137-143). V případě diskutovaného pacienta by se tedy jednalo o zhoršení lokální kontroly o 8,4%, což jistě není zanedbatelné.

Pro pacienta proto můžeme navrhnout následující možnosti kompenzace:

a) Jako nejlepší varianta je ozařování o víkendu, délka ozařování se neprodlouží a také se nijak nezvýší pravděpodobnost výskytu pozdních účinků záření a zůstane nám zachována lokální kontrola tumoru. Tato varianta je ale v zadání vyloučena.

b) Další možností kompenzace přerušování ozařovacího plánu, je provést dvě ozařování stejnou frakcí v jeden den, po tolik dní, kolik jich bylo vynecháno, s minimálním odstupem 6-8 hodin, pro reparaci zdravých tkání. Při této metodě dodržíme počet ozařovaných dnů, ale zároveň nám lehce stoupá riziko zvýšení pravděpodobnosti pozdních účinků záření, pokud ovšem nahrazuje tímto způsobem jen tři dny, nemělo by být zvýšení rizika příliš markantní.

c) Možný postup pro zachování počtu dní v léčebném ozařovacím plánu, je rozložit vynechané frakce do všech zbývajících frakcí. Sice nám opět mírně narůstá riziko zvýšených pozdních účinků záření, ale zůstane nám zachována lokální kontrola tumoru, která je zde žádoucí.

Řešení doporučené pracovištěm onkologie ve fakultní nemocnici Hradec Králové: Ozařování dávkou 70 Gy nikoliv v 35 frakcích, ale v 33 frakcích při navýšení dávky na frakci z 2,0 na 2,12 Gy. V průběhu celého ozařovacího cyklu by jednou byly dvě frakce aplikovány ve stejný den při zachovaném minimálním odstupu 6-8 hodin mezi frakcemi. Pacient tak dokončí léčbu v původní plánované době.

3.1.2 Příklad 2

Zadání: Pacientka s karcinomem pravého prsu, u které byla naplánována po operaci - parciální mastektomii a exenteraci axilárních lymfatických uzlin, dále podstoupena pooperační chemoterapii, má naplánovanou pooperační radioterapii na oblast celého pravého prsu a axily vpravo do dávky 50 Gy v 25 frakcích, a dále boost na oblast lůžka nádoru prstu do dávky 14 Gy v 7 frakcích, vše standardní frakcionací. Pacientka má začít léčbu, podobně jako pacient 1 dne 13. 11. 2017.

Kdy bude ozáření ukončeno a jaká bude celková doba ozáření, pokud bude pacient ozařován pouze v pracovní dny? Jak by byla ovlivněna prognóza pacienta v případě prodloužení celkové ozařovací doby. Jaké navrhuje možnosti kompenzace, pokud není možné ozařování o svátcích ani v sobotu a neděli?

Řešení: Pacientku čeká 32 frakcí ozáření. Pokud by se ozařoval 5x týdně bez ohledu na státní svátky, dokončila by pacientka léčbu 26. 12. 2017, tedy po 44 dnech. Vzhledem ke zmíněným svátkům 17. 11., 25. 12. a 26. 12. 2017, by pacientka měla dokončit ozařování dne 29. 12. 2017, tedy po 47 dnech. Jedná se o prodloužení celkové doby ozáření o 3 dny.

Vzhledem k tomu, že ozáření by nebylo prodlouženo déle než o týden (Besa, Sut, Ober, 2005, s. 214-223), není nutné pro zachování lokální kontroly vynechané frakce kompenzovat.

3.1.3 Příklad 3

Zadání: Pacient s bolestivou metastázou v hrudní páteři při karcinomu prostaty má zahájit ozařování s paliativním záměrem v dávce 30 Gy v 10 frakcích od 26. 3. 2017.

Kdy bude ozáření ukončeno a jaká bude celková doba ozáření, pokud bude pacient ozařován pouze v pracovní dny? Jak by byla ovlivněna prognóza pacienta v případě prodloužení celkové ozařovací doby. Jaké navrhuje možnosti kompenzace?

Řešení: Vzhledem k tomu, že zahájení ozáření odpovídá pondělí před Velikonocemi, které jsou spojeny se dvěma dny pracovního volna ve svátky (Velký pátek a Velikonoční pondělí), pacient ozáření dokončí na místo 6. 4. 2017 až 10. 4. 2017. Dojde tedy k prodloužení léčby o 4 dny.

V případě paliativně ozařovaného pacienta není prodloužení celkové doby léčby podstatné – nemá zásadní vliv na prognózu pacienta. Není proto nutné prodloužení celkové ozařovací doby vůbec řešit.

3.1.4 Příklad 4

Řešení poruchy ozařovače

Zadání: Na lineárním urychlovači došlo k poruše, která si podle servisních techniků vyžádá 3 dny opravy a tudíž přerušení léčby pro všechny pacienty na přístroji. Na tomto přístroji se ozařuje denně 50 pacientů s různými diagnózami - viz tabulka na straně 48. Navrhněte řešení kompenzace pro zmíněné pacienty, pokud můžeme využít pro ozařování i druhý lineární urychlovač pracoviště, ovšem v počtu maximálně 20 pacientů na den.

Tabulka 1 – Výčet onkologických diagnóz k rozdělení do tří kategorií dle závažnosti - zadání.

1	Paliativní ozáření mozku	18	Karcinom žaludku	35	Karcinom rekta
2	Karcinom prsu	19	Karcinom rekta	36	Adenokarcinom slinné žlázy
3	Karcinom čípku děložního	20	Karcinom kořene jazyka – paliativně	37	Karcinom štítné žlázy paliativně
4	Karcinom nosohltanu	21	Karcinom čípku děložního	38	Karcinom plic paliativně
5	Karcinom prostaty	22	Karcinom prsu	39	Karcinom hrtanu
6	Karcinom prostaty	23	Paliativní ozáření skeletu	40	Nemalobuněčný karcinom plic
7	Nemalobuněčný karcinom plic	24	Paliativní ozáření plicního nádoru	41	Karcinom prsu
8	Paliativní ozáření mozku	25	Karcinom prsu	42	Karcinom prsu
9	Paliativní ozáření skeletu	26	Karcinom prsu	43	Karcinom patrové tonsily
10	Karcinom prostaty	27	Karcinom prostaty	44	Karcinom prostaty
11	Karcinom hrtanu	28	Karcinom patrové tonsily	45	Adenokarcinom jícnu
12	Karcinom dutiny ústní	29	Karcinom žaludku paliativně	46	Karcinom patrové tonsily
13	Paliativní ozáření skeletu	30	Karcinom močového měchýře	47	Karcinom rekta
14	Karcinom prsu	31	Karcinom prsu	48	Hodgkinův lymfom
15	Glioblastom mozku	32	Paliativní ozáření skeletu	49	Glioblastom mozku
16	Malobuněčný karcinom plic	33	Karcinom prostaty	50	Karcinom těla dělohy
17	Karcinom plic paliativně	34	Karcinom prostaty		

Řešení: Pacienty si rozdělíme do tří kategorií dle doporučení RCR UK Royal Marsden Hospital.

Kategorie 1 je značena žlutě, kategorie 2 zeleně, kategorie 3 modře (viz tabulka na straně 50).

Do kategorie 1 máme zařazeno 12 pacientů, v kategorii 2 máme 24 pacientů a do kategorie 3 máme zařazeno 14 pacientů.

Zmíněných 12 pacientů z kategorie 1 by mělo být přesunuto k ozáření na funkční lineární urychlovač. Naopak 14 pacientů z kategorie 3 nemusí být ozářeno ve zmíněné dny poruchy vůbec a léčbu může dokončit na opraveném urychlovači bez změny prognózy. U 24 pacientů z kategorie 2 není také nutné zmíněné tři dny přerušení kompenzovat. Pokud je ale prostor pro využití druhého přístroje, je možné navrhnout rozdělení pacientů z kategorie 2 na 3 skupiny po 8 pacientech a každý ze tří dnů ozářit na funkčním ozařovači jednu skupinu, čímž by došlo k snížení počtu přerušených dnů na dva. Pokud by se oprava poruchy prodloužila na delší dobu, kde by byli zhoršením léčebných výsledků ohroženi i pacienti z kategorie dva, bylo by nutné zvážit ozařování o víkendech.

Tabulka 2 – Výčet onkologických diagnóz rozdělených do tří kategorií dle závažnosti - řešení.

1	Paliativní ozáření mozku	18	Karcinom žaludku	35	Karcinom rekta
2	Karcinom prsu	19	Karcinom rekta	36	Adenokarcinom slinné žlázy
3	Karcinom čípku děložního	20	Karcinom kořene jazyka – paliativně	37	Karcinom štítné žlázy paliativně
4	Karcinom nosohltanu	21	Karcinom čípku děložního	38	Karcinom plic paliativně
5	Karcinom prostaty	22	Karcinom prsu	39	Karcinom hrtanu
6	Karcinom prostaty	23	Paliativní ozáření skeletu	40	Nemalobuněčný karcinom plic
7	Nemalobuněčný karcinom plic	24	Paliativní ozáření plicního nádoru	41	Karcinom prsu
8	Paliativní ozáření mozku	25	Karcinom prsu	42	Karcinom prsu
9	Paliativní ozáření skeletu	26	Karcinom prsu	43	Karcinom patrové tonsily
10	Karcinom prostaty	27	Karcinom prostaty	44	Karcinom prostaty
11	Karcinom hrtanu	28	Karcinom patrové tonsily	45	Adenokarcinom jícnu
12	Karcinom dutiny ústní	29	Karcinom žaludku paliativně	46	Karcinom patrové tonsily
13	Paliativní ozáření skeletu	30	Karcinom močového měchýře	47	Karcinom rekta
14	Karcinom prsu	31	Karcinom prsu	48	Hodgkinův lymfom
15	Glioblastom mozku	32	Paliativní ozáření skeletu	49	Glioblastom mozku
16	Malobuněčný karcinom plic	33	Karcinom prostaty	50	Karcinom těla dělohy
17	Karcinom plic paliativně	34	Karcinom prostaty		

4 DISKUZE

Cílem této bakalářské práce bylo zhodnotit dostupné informace o rizicích v souvislosti s přerušением léčby ionizujícím zářením u jednotlivých onkologických onemocnění a navrhnout možná doporučení pro řešení těchto klinických situací.

V teoretické části je zpracována problematika vlivu ionizačního záření na buňky lidského těla, buněčný cyklus, ozařovací techniky a frakcionační režimy. Vybrané nádorové diagnózy byly zpracovány podrobněji se zaměřením na jejich chování při přerušení ozařovacího cyklu. V této části jsem čerpal z mnoha zdrojů, často cizojazyčné literatury. Za významnou součást práce pokládám doporučené rozdělení diagnóz podle rizika závažnosti vlivu přerušení léčby na léčebné výsledky, tj. definice kategorií nemocí, u kterých je nutné kompenzovat přerušení léčby vlivem státních svátků či plánovaných odstávek ozařovacích přístrojů přednostně a těch, u nichž můžeme krátkodobé, případně i delší, přerušení tolerovat.

V praktické části byly podrobně rozebrány tři příklady smyšlených pacientů s onemocněními zařazenými do třech popsaných kategorií. Na těchto případech je řešeno, jak nejlépe kompenzovat vynechané dny v léčebném ozařovacím plánu, či zdali je vůbec potřeba řešit nastalou situaci, např. u paliativních ozařování.

Přerušení ozařovacího léčebného plánu je problematika, která zasáhne nemalé množství pacientů, neboť státních svátků není v našem kalendáři málo, a některé bývají vícedenní, stejně jako mohou být vícedenní plánované odstávky ozařovacích přístrojů, a je proto nutné se této problematice věnovat a snažit se, aby kompenzace vynechaných dnů byla úměrná diagnóze, a aby tudíž nedostali v náhradním ozařovacím plánu přednost onemocnění, u kterých krátkodobé přerušení nemá velký vliv na výsledek léčby.

Pacient číslo 1 byla zařazen do první kategorie tj. agresivní tumor. Pacient byl v ozařovacím plánu upřednostněn před ostatními z důvodu, že laryngeální karcinom ztrácí lokální kontrolu o 1,4% denně (Barton, Keane, Gadalla a kol., 1992, s. 137-143), což je při vícedenním přerušení - zde to bylo způsobeno vánočními svátky - stav více než nežádoucí, a je tedy naším úkolem přepracovat jeho ozařovací plán tak, aby se dosáhlo co nejlepšího vyléčení samotného onemocnění, a také aby měl pacient později co nejméně pozdních radiačních účinků. Tento postup by se měl dělat u onemocnění, u nichž má přerušení radioterapie významně horší vliv na pozdější kvalitu života pacienta, či dokonce může zkrátit dobu jeho života.

Pacientka číslo 2 byla zařazena do kategorie číslo dva, tedy kategorie, kde nám krátkodobější přerušení nemusí vadit, neboť daná diagnóza na krátkodobé přerušení prakticky neodpovídá, nebo je reakce minimální. Pacientky byl diagnostikován karcinom prsu, který naštěstí na přerušení léčby zářením nereaguje, pokud je přerušení kratší než 7 dní (Besa, Sut, Ober, 2005, s. 214-223). U této pacientky byla léčba zářením prodloužena ze stejného důvodu jako u pacienta číslo 1, tedy vánoční svátky. Jelikož byla tedy celkově léčba prodloužena o 3 dny, nebylo třeba vynechané dny kompenzovat.

Pacient číslo 3 byl zařazen do třetí kategorie, tedy do kategorie, kde není třeba kompenzovat vynechané dny v ozařovacím plánu, jelikož se většinou jedná o paliativní ozařování, kde se již neočekává léčebný výsledek, nýbrž se pouze snažíme ulevit pacientovi od jeho problémů (např. bolesti), a tím mu zkvalitnit zbytek jeho života. Pacient trpěl bolestivou metastázou v oblasti hrudníku, která vycházela z prvotního karcinomu prostaty, důvodem přerušení jeho ozařovacího plánu byly velikonoční svátky. Jak již bylo uvedeno výše, léčba této diagnózy byla paliativního charakteru a tak se tedy vůbec nemusela řešit kompenzace vynechaných frakcí záření.

Na závěr praktické části jsem se věnoval výčtu padesáti různých onkologických diagnóz a jejich následnému rozdělení do, již řečených, tří kategorií dle nutnosti kompenzace léčby zářením, a to z důvodu poruchy ozařovacího přístroje, a jeho následné opravě, na dobu tří dnů. K této problematice jsou přiřazeny dvě tabulky, v první je výčet diagnóz, které se na tomto ozařovači léčily, druhá tabulka obsahuje stejné informace, ovšem doplněné o barevné rozlišení pro lepší přednost.

Pokud tedy kdykoliv nastane problém přerušení ozařování, je třeba jej řešit seriózně a svědomitě. Je potřeba se pečlivě probrat jednotlivými diagnózami, které je třeba rozdělit do jednotlivých kategorií, načež rozhodnou, zda přesunout pacienty na jiný ozařovací přístroj, či změnit ozařovací plán tak, aby dopad na zdraví onkologicky nemocných pacientů byl co nejmenší.

Věřím, že jsem svou prací přinesl srozumitelný a přehledný pohled na problematiku přerušení léčebných ozařovacích plánů. Mně osobně tato bakalářská práce přinesla mnoho poznatků o předmětu radioterapie a hlubší pochopení mnoha problematik, jež tento obor skrývá. Práce na ní, mě tedy myslím opravdu obohatila, a mohu říci, že mě zjišťování informací o přerušení léčby zářením bavilo. Také zároveň doufám, že by tato práce mohla pomoci i mladším kolegům v oboru, jako srozumitelné objasnění problematiky přerušení léčby zářením.

5 ZÁVĚR

Léčebné výsledky radioterapie jsou spojeny nejen s celkovou dávkou ionizujícího záření, aplikovanou do plánovacího cílového objemu při současném maximálním šetření zdravých tkání a orgánů, ale také s celkovou dobou, za kterou je předepsaná dávka do cílového objemu aplikována a jakým frakcionačním režimem. Právě prodloužení celkové doby ozařování může více či méně zhoršovat léčebné výsledky radioterapie. Prodloužení celkové doby ozařování může být způsobeno očekávaně (státní svátky či plánované odstávky přístrojů), ale též neočekávaně (poruchy přístrojů či např. problémy pacienta s dopravou). Aby v těchto situacích nedošlo k zásadnímu zhoršení léčebných výsledků kvůli těmto situacím, musí být zdravotní personál oddělení radiační onkologie připraven tyto situace řešit, zejména u těch diagnóz, kde je vliv přerušení radioterapie na výsledky léčby nezávažnější.

Předložená bakalářská práce přebírá rozdělení nádorových diagnóz do tří kategorií podle typu nádoru a léčebného záměru z doporučení RCR UK Royal Marsden Hospital. Pacienti s diagnózami v kategorii 1 by měli mít přerušení léčby kompenzováno přednostně. Práce shrnuje možnosti řešení jednotlivých klinických situací s přerušením léčby. Každé pracoviště by mělo mít zavedený systém pro kompenzace přerušení radioterapie u skupin pacientů i jednotlivých pacientů.

6 POUŽITÁ LITERATURA

1. FELTL, David a Jakub CVEK. Klinická radiobiologie. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2008. ISBN 978-80-7311-103-8.
2. BARTON MB, Keane TJ, Gadalla T, Maki E. The effect of treatment time and treatment interruption on tumour control following radical radiotherapy of laryngeal cancer. *Radiother Oncol.*1992;23(3):137-43. (Barton, Keane, Gadalla, Maki, 1992, s. 137-143)
3. BESA NS, Sut PA, Ober A. The effect of treatment interruptions in the postoperative irradiation of breast cancer. *Oncology.* 2005;69(3):214-23. Epub 2005 Aug 26
4. COX JD, Pajak TF, Asbell S, Russell AH, Pederson J, Byhardt RW, Emami B, Roach M 3rd. Interruptions of high-dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung: analysis of 1244 cases from 3 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27(3):493-8.
5. DEL CHARCO JO, Bolek TW, McCollough WM et al. Medulloblastoma: time-dose relationship based on a 30-year review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 Aug 1;42(1):147-54.
6. GUNDERSON, Leonard L., Joel E. TEPPER a Jeffrey A. BOGART. Clinical radiation oncology. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, c2012. ISBN 9781437716375.
7. HOFFSTETTER S, Marchal C, Peiffert D, Luporsi E, Lapeyre M, Pernot M, Bey P. Treatment duration as a prognostic factor for local control and survival in epidermoid carcinomas of the tonsillar region treated by combined external beam irradiation and brachytherapy. *Radiother Oncol.* 1997 Nov;45(2):141-8.
8. HUŠÁK, Václav. Radiační ochrana pro radiologické asistenty. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2009. ISBN 978-80-244-2350-0.
9. CHATANI M, Matayoshi Y, Masaki N, Inoue T. High-dose rate intracavitary irradiation for carcinoma of the uterine cervix. The adverse effect of treatment prolongation. *Strahlenther Onkol.* 1997;173(7):379-84.
10. KWONG DL, Sham JS, Chua DT, Choy DT, Au GK, Wu PM. The effect of interruptions and prolonged treatment time in radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39(3):703-10.

11. LOHYNSKÁ, Radka. Časový faktor v radikální radioterapii nádorů hlavy a krku [online]. Praha 2007. 68 s.
Dostupné z: <https://is.cuni.cz> Dizertační práce, Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta.
Vedoucí práce Hana Stankušová, CSc.
12. MACHTAY M, Hsu C, Komaki R, Sause WT, Swann RS, Langer CJ, Byhardt RW, Curran WJ. Effect of overall treatment time on outcomes after concurrent chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung carcinoma: analysis of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(3):667-71. Epub 2005 May 31.
13. MOONEN L, vd Voet H, de Nijs R, Horenblas S et al. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiation: influence of total dose, overall treatment time, and treatment interruption on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42(3):525-30.
14. NISHIMURA Y, Ono K, Tsutsui K, Oya N, Okajima K, Hiraoka M, Abe M. Esophageal cancer treated with radiotherapy: impact of total treatment time and fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994 Dec 1;30(5):1099-105.
15. PEREZ CA, Michalski J, Mansur D, Lockett MA. Impact of elapsed treatment time on outcome of external-beam radiation therapy for localized carcinoma of the prostate. *Cancer J.* 2004;10(6):349-56.
16. ŠLAMPA, Pavel a kol. Radiační onkologie v praxi, 4. aktualiz. vyd. Masarykův Onkologický Ústav, 2014. ISBN 978-80-86793-34-4.
17. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. Radiační onkologie. Praha: Galén, c2007. ISBN 978-80-7262-469-0.
18. VAN DEN BOGAERT W, Van der Leesta A, Rijnders A, Delaereb P, Thamesc H, van der Schueren E: Does tumor control decrease by prolonging overall treatment time or interrupting treatment in laryngeal cancer? *Radiotherapy and Oncology* 1995; 36: 177-182.
19. VIDETIC GM, Fung K, Tomiak AT et al. Using treatment interruptions to palliate the toxicity from concurrent chemoradiation for limited small cell lung cancer decreases survival and disease control. *Lung Cancer.* 2001;33(2-3):249-58.

20. WEBER DC, Kurtz JM, Allal AS. The impact of gap duration on local control in anal canal carcinoma treated by split-course radiotherapy and concomitant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(3):675-80.