

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2023

Petra Vojtová

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií

Intersticiální brachyterapie ve Fakultní nemocnici Hradec Králové

Bakalářská práce

2023

Petra Vojtová

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2021/2022

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Petra Vojtová**
Osobní číslo: **Z20120**
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Radiologický asistent**
Téma práce: **Intersticiální brachyterapie ve Fakultní nemocnici Hradec Králové**
Téma práce anglicky: **Interstitial brachytherapy at the University Hospital Hradec Králové**
Zadávací katedra: **Katedra klinických oborů**

Zásady pro vypracování

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

Rozsah pracovní zprávy: **35 stran**
Rozsah grafických prací: **dle doporučení vedoucího**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam doporučené literatury:

BINAROVÁ Andrea. *Radioterapie*. 2. vyd. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, 2012. 253 s. ISBN 978-80-7368-701-4.

HYNKOVÁ, Ludmila, et al. *Základy radiační onkologie*. Brno: Masarykova univerzita, 2012. 247s. ISBN 978-80-210-6061-6.

KISS, Igor, et al. *Klinická onkologie pro mediky: Solidní nádory, nádory dětského věku a hematologické malignity* [online]. 3 vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2021 [cit. 2023-02-09]. 471s. ISBN 978-80-210-9908-1. Dostupné z: <https://portal.med.muni.cz/clanek-661-klinicka-onkologie-pro-mediky-solidni-nadory-nadory-detskeho-veku-a-hematologicke-malignity-treti-prepracovane-a-doplnene-vydani.html>.

SOUMAROVÁ, Renata, et al. *Onkologie: učební texty pro studenty 3. lékařské fakulty UK* [online]. 2 vyd. Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta: Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV, 2019 [cit. 2023-02-09]. 208s. ISBN 978-80-878-78-378. Dostupné z: https://www.lf3.cuni.cz/3LF-1478-version1-2019_soumarova_onkologie_978_80_87878_37.pdf.

SOUMAROVÁ, Renata a HOMOLA, Luboš. *Intersticiální brachyterapie*. Brno: Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně, 2006. 151s. ISBN 80-210-4107-2.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Jakub Grepl**
Katedra klinických oborů

Datum zadání bakalářské práce: **1. prosince 2021**
Termín odevzdání bakalářské práce: **27. dubna 2023**

doc. Ing. Jana Holá, Ph.D. v.r.
děkanka

L.S.

Mgr. Zuzana Červenková, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 2. března 2023

PROHLÁŠENÍ AUTORA

Prohlašuji:

Práci s názvem Intersticiální brachyterapie ve Fakultní nemocnici Hradec Králové jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, 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. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 3. 4. 2023

Petra Vojtová v.r.

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala mému vedoucímu bakalářské práce, panu Ing. Jakobovi Greplovi za odborné vedení a poskytnutí cenných rad, informací a v neposlední řadě za čas, který mi věnoval při zpracování této práce. Poděkování patří i celému oddělení radioterapie ve Fakultní nemocnici Hradec Králové, kde mi bylo umožněno provádět výzkum k praktické části bakalářské práce.

ANOTACE

Tato bakalářská práce se zabývá intersticiální brachyterapií ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. Teoretická část popisuje úvod do obecné onkologie jako je vznik nádorového bujení, epidemiologii nádorů, jejich diagnostiku a léčbu, zejména pak charakterizuje metodu intersticiální brachyterapie. V praktické části práce je analyzován soubor pacientů léčených s nádorem prostaty pomocí intersticiální brachyterapie ve Fakultní nemocnici Hradec Králové mezi lety 2010 až 2022 a získané výsledky byly porovnány s již publikovanými daty.

KLÍČOVÁ SLOVA

onkologie, intersticiální brachyterapie, karcinom prostaty, HDR brachyterapie, nádor

TITLE

Interstitial brachytherapy at the University hospital Hradec Králové

ANNOTATION

This bachelor's thesis deals with interstitial brachytherapy at the University Hospital Hradec Králové. The theoretical part describes an introduction to general oncology such as tumour development, epidemiology, diagnosis, and treatment and further focuses on interstitial brachytherapy. In the research part of the work, a group of patients treated with prostate cancer using interstitial brachytherapy is analyzed. All patients received the therapeutic dose at the University Hospital Hradec Králové between 2010 and 2022 and the results were compared with already published data.

KEYWORDS

oncology, interstitial brachytherapy, prostate cancer, HDR brachytherapy, tumour

OBSAH

Úvod.....	13
1 CÍLE A METODY PRÁCE.....	14
1.1 Cíl teoretické části práce.....	14
1.2 Cíl praktické části práce.....	14
2 TEORETICKÁ ČÁST	15
2.1 Úvod do obecné onkologie	15
2.2 Nádorové bujení.....	15
2.3 Klasifikace nádorů z biologického hlediska	15
2.3.1 Benigní nádory.....	16
2.3.2 Maligní nádory.....	16
2.4 Staging a grading	16
2.5 Diagnostika nádorových onemocnění.....	17
2.6 Základní dělení onkologické léčby	19
2.6.1 Protinádorová léčba	19
2.6.2 Podpůrná léčba.....	19
2.7 Základní léčebné strategie	19
2.7.1 Chirurgická léčba.....	19
2.7.2 Systémová léčba	20
2.7.3 Radioterapie	21
3 INTERSTICIÁLNÍ BRACHYTERAPIE	26
3.1 Historie intersticiální brachyterapie.....	26
3.2 Dělení intersticiální brachyterapie	27
3.3 Indikace a kontraindikace intersticiální brachyterapie	28
3.4 Základy radiobiologie pro brachyterapii.....	28
3.4.1 Pravidlo 4R	29
3.4.2 Radiobiologické principy pro HDR brachyterapii.....	30

3.5 Klinické aplikace HDR intersticiální brachyterapie	31
3.5.1 HDR brachyterapie karcinomu děložního čípku	31
3.5.2 HDR brachyterapie nádorů prsu	31
3.5.3 HDR brachyterapie nádorů hlavy a krku	32
3.5.4 HDR brachyterapie nádorů kůže.....	33
3.5.5 HDR brachyterapie nádorů mozku	33
3.5.6 HDR brachyterapie prostaty	34
4 PRAKTICKÁ ČÁST	37
4.1 Cíl praktické části	37
4.2 Průběh intersticiální brachyterapie prostaty ve FNHK.....	37
4.3 Metodika	40
4.3.1 Dozimetrické veličiny	40
4.4 Zkoumaný soubor dat	41
4.5 Výsledky	41
4.5.1 Počet jehel.....	43
4.5.2 Počet rovin	43
4.5.3 Počet pozic	44
4.5.4 Celkový čas.....	45
4.5.5 Objem CTV.....	45
4.5.6 Hodnota D90.....	46
4.5.7 Hodnota V100.....	47
4.5.8 Hodnota V150.....	47
4.5.9 Hodnota V200.....	48
4. 5. 10 Maximální dávka na močovou trubici	49
4. 5. 11 Maximální dávka na rektum	49
4. 5. 12 Vzdálenost CTV-rektum.....	50
5 DISKUZE	51

5.1 Počet jehel.....	51
5.2 Objem CTV.....	51
5.3 D90(%).....	52
5.4 V100(%).....	52
5.5 V150(%).....	52
5.6 V200(%).....	52
6 ZÁVĚR.....	55
7 POUŽITÁ LITERATURA.....	56
7.1 Primární zdroje.....	56
7.2 Sekundární zdroje.....	56
7.3 Odborné články.....	57
7.4 Internetové zdroje.....	59

SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

Obrázek 1 - Lineární urychlovač (Multiscan, 2020).....	22
Obrázek 2 - Automatický afterloading (foto autor)	24
Obrázek 3 - Permanentní brachyterapie (Soumarová. et al., 2013	27
Obrázek 4 - Ultrazvuk (foto autor)	39
Obrázek 5 - Dávková distribuce	42
Obrázek 6 – Dose volume histogram.....	42
Obrázek 7 – Počet jehel	43
Obrázek 8 – Počet rovin.....	44
Obrázek 9 – Počet pozic	44
Obrázek 10 – Celkový čas	45
Obrázek 11 - Objem CTV.....	46
Obrázek 12 - D90 (%).....	46
Obrázek 13 - V100 (%).....	47
Obrázek 14 - V150 (%).....	48
Obrázek 15 - V200 (%).....	48
Obrázek 16 - Uretra Dmax (Gy)	49
Obrázek 17 - Rektum Dmax (Gy).....	50
Obrázek 18 - Vzdálenost CTV-rektum	50
Tabulka 1 - TNM klasifikace (Roušarová. et al., 2014, s. 14).....	17
Tabulka 2 - Pacienti BRT	41

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

3D – CRT	konformní radioterapie
AFP	alfa- feto – protein
BRT	brachyterapie
CT	výpočetní tomografie (computed tomography)
CTV	clinical target volume - klinický cílový objem
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DVH	dose volume histogram – dávkově objemový histogram
FNHK	Fakultní nemocnice Hradec Králové
GTV	gross tumor volume – nádorový objem
HDR	high dose rate (vysoký příkon)
IGRT	obrazem řízená radioterapie
IMRT	radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (intensity-modulated radiotherapy)
LDR	low dose rate (nízký příkon)
LQ	lineárně kvadratický model
MDR	middle dose rate (střední příkon)
MLC	vícemelový kolimátor (multileaf collimator)
NSD	nominal standard dose
PDR	pulse dose rate (pulzní příkon)
PET	pozitronová emisní tomografie
PSA	prostatický specifický antigen
SRS	stereotaktická radiochirurgie
SRT	stereotaktická radioterapie
TDF	time – dose factor

UVAG	uretrovaginální aplikace
UZ	ultrazvuk
VMAT	radioterapie s objemově modulovanou intenzitou

Úvod

Počet onkologicky nemocných v celosvětovém měřítku stále roste. Není tomu jinak i v České republice. Zhoubná onemocnění se svojí incidencí a mortalitou řadí mezi nejčastější v České republice, neboť se uvádí, že jedna třetina obyvatel, onemocní v průběhu života alespoň jednou z maligních chorob. Léčba takovýchto onemocnění si žádá multidisciplinární přístup a tedy vzájemnou spolupráci vysoce specializovaných pracovišť a to zejména z řad chirurgických oborů, klinické onkologie a radiační onkologie (Hynková. et al., 2012, s. 7).

I přesto, že se radiační onkologie řadí mezi nejmladší lékařské odbornosti, tak dnes tvoří neodmyslitelnou část v léčbě maligních nádorů. Může být indikována kurativní terapie, která by měla vést k úplnému vyléčení pacienta, dále adjuvantní terapie, která nejčastěji doplňuje chirurgický výkon, ale také paliativní ozáření, jehož terapeutickým záměrem je analgezie (Kiss. et al., 2021, s. 62).

Radioterapii můžeme rozdělit z několika hledisek. Jedno ze základních rozdělení je z hlediska vzdálenosti zdroje záření od tkáně. V dnešní době se nejčastěji využívá metoda teleterapie, neboli zevního ozáření. Druhou metodou je brachyterapie, u které dochází k vnitřnímu ozáření (Hynková. et al., 2012, s. 28).

V brachyterapii existují čtyři možnosti aplikace dle umístění zdroje. První možností je intrakavitární aplikace, druhým způsobem je povrchová aplikace neboli muláž, třetím typem je intraluminární aplikace a poslední možností aplikace je intersticiální brachyterapie (Binarová, 2012, s. 137).

Teoretická část se detailněji zaměřuje na metodu intersticiální brachyterapie, kde je popsána její historie, dělení IB, základy radiobiologie a možné klinické aplikace IB, kde je blíže charakterizována BRT nádoru prostaty.

V praktické části jsou vyhodnocena dozimetrická data související s intersticiální brachyterapií prostaty. Data byla získána z plánovacího systému a analyzována na souboru pacientů s nádorem prostaty, kteří byli léčeni touto metodou ve FNHK.

1 CÍLE A METODY PRÁCE

1.1 Cíl teoretické části práce

Teoretická část této bakalářské práce se věnuje intersticiální brachyterapii, její historii, postupným vývojem a způsobem aplikace. Dále se detailněji zaměřuje na postup při využití této léčebné metody při léčbě karcinomu prostaty u vybraných diagnóz.

1.2 Cíl praktické části práce

Cílem praktické části práce je analyzovat soubor pacientů léčených s nádorem prostaty pomocí intersticiální brachyterapie ve Fakultní nemocnici Hradec Králové mezi lety 2010 až 2022. Analýza se zabývá vyhodnocením následujících parametrů: předepsaná terapeutická dávky, počty a typy použitých aplikátorů a rovin, dávky na rizikové struktury apod. Dalším cílem je provést porovnání výsledků s již publikovanými daty a připravit podklady k dalšímu výzkumu.

2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Úvod do obecné onkologie

Moderní onkologie se zabývá diagnostikou pomocí nejnovějších vyšetřovacích metod, usiluje o prevenci, mezi kterou řadíme především různá screeningová vyšetření a v neposlední řadě novými léčebnými postupy jako je specifická systémová léčba a dokonalejší radioterapie. Nové léčebné metody přinášejí vyšší šance na přežití i u pacientů, kteří jsou postiženi již metastazujícím onemocněním, které v minulosti bývalo téměř ve všech případech neřešitelné (Binarová, 2012. s. 8).

2.2 Nádorové bujení

Kancerogeneze neboli vznik a postupný vývoj zhoubného nádoru je komplexní proces, při kterém dochází k transformaci buněk na buňky maligní, které se dokáží nekontrolovatelně množit a postupně tak vytvoří maligní neoplazii (Šlampa. et al., 2021. s. 723).

Za běžných okolností nastává u všech buněk lidského organismu periodická obnova, při které dochází k nahrazení starých či poškozených buněk za buňky nové. Tento proces řídí několik mechanismů, jako je mechanismus řízení buněčné proliferace, mechanismus řízení buněčného cyklu a buněčný cyklus. Pokud však některý z těchto mechanismů selže, dochází k jejich abnormálnímu růstu a buňky se stávají rezistentní vůči apoptóze. Mutace genů, které mají za následek selhání správného fungování buněčné proliferace a apoptóze, mohou být způsobeny několika faktory z řad vnějšího prostředí (fyzikální, chemické, biologické), ale i z vnitřního prostředí (hormony) (Kiss. et al., 2021, s. 21-22).

2.3 Klasifikace nádorů z biologického hlediska

Z hlediska onkologie má zásadní význam rozdělení nádorů dle jejich biologické povahy a jejich dalšího vývoje na nádory benigní a maligní (Povýšil. et al., 2011, s. 136).

2.3.1 Benigní nádory

Benigní neboli nezhoubné nádory, neinfiltrují do jiných částí lidského těla a rostou pouze v jednom lokalizovaném místě. Růst takovýchto nádorů bývá ve většině případů velmi pomalý a na rozdíl od maligních nádorů jsou jasně ohraničené. Benigní nádory primárně nejsou životu nebezpečné, přesto mohou ohrozit lidské zdraví a to zejména, pokud svým růstem utlačují životně důležité orgány (plíce, mozek). Nezhoubné nádory, které se nadále nezvětšují, nenachází se v blízkosti kritických orgánů a nezpůsobují pacientovi jiné zdravotní komplikace, lze pouze dlouhodobě dispenzarizovat. V opačném případě je nutný chirurgický zákrok v podobě resekce tumorózního ložiska (Patel, 2020, s. 1488).

2.3.2 Maligní nádory

Maligní nádory jsou tvořeny buňkami, které jsou charakteristické rychlým a nekontrolovatelným růstem s infiltrací nejen do lokálních struktur, ale i do vzdálených míst v těle v podobě metastáz a to buď krevním řečištěm, nebo lymfatickým systémem. Včasné podchycení onemocnění hraje důležitou roli v celkové prognóze a způsobu léčby (Patel, 2020, s. 1488).

- Metastazování

Jedná se o proces, při kterém dochází k rozesevu dceřiných buněk primárního nádoru. Metastazování může probíhat několika způsoby. Prvním způsobem je šíření lymfatickým systémem, druhým způsobem je hematogenní šíření, tedy krví a posledním typem šíření je tzv. implantační metastazování, kdy se dceřiné buňky šíří do okolních dutin. Metastazování značí pokročilé nádorové onemocnění, čímž se zužují možnosti léčby, ale i šance na celkové vyléčení pacienta (Povýšil, 2011, s. 140).

2.4 Staging a grading

- Staging

V onkologii se využívá několik stagingových systémů k určení stádia onemocnění. Jedním z nejpoužívanějších je TNM klasifikace. Tato metoda je využívána více jak 30 let a používá se pro objektivní posouzení stavu nádorového onemocnění a k bližšímu určení anatomického rozsahu tumorózní léze. Hodnotí tři základní kritéria, kterými jsou (T) – pokročilost primárního nádoru, (N) – postižení

regionálních uzlin, (M) – přítomnost vzdálených metastáz (Kiss. et al., 2021, s. 40-41). Podrobnější popis viz Tabulka 1.

Tabulka 1 - TNM klasifikace (Roušarová. et al., 2014, s. 14)

Klasifikace	Hodnocení
T	rozsah primárního nádoru
Tx	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom in situ
T1, T2, T3, T4	narůstající velikost anebo místní rozsah primárního nádoru
N	regionální mízní uzliny
NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
M	vzdálené metastázy
M0	vzdálené metastázy nejsou přítomny
M1	vzdálené metastázy jsou přítomny

- Grading

Dle stupně gradingu, se stanovuje morfologická diference nádorových buněk, oproti tkáni mateřské. Je důležitým údajem pro stanovení prognózy onemocnění a určení adekvátní léčby. Čím rozdílnější buňky jsou, tím vyšší je šance pro úspěšnou léčbu. Naopak pokud se buňky příliš podobají mateřské tkáni, tím zhoubnější jsou a léčitelnost takových nádorů se stává obtížnější. Pro všechny typy maligních nádorů má grading tři stupně: Grade 1 = dobrý, Grade 2 = střední a Grade 3 = špatný. Čím vyšší je stupeň, tím horší je celková prognóza onemocnění (Vorlíček. et al., 2012, s. 56).

2.5 Diagnostika nádorových onemocnění

K diagnostice onkologických onemocnění se využívá několik neinvazivních, ale i invazivních vyšetřovacích metod. Základem pro určení správné diagnózy jakéhokoliv onemocnění je fyzikální vyšetření, během kterého se lékař pomocí svých smyslů (pohmat, pohled, poslech, poklep) informuje o momentálním zdravotním stavu pacienta. Důležité je pro lékaře znát i anamnézu nemocného, a to

především rodinnou a pracovní. Bez čeho se již dnešní medicína neobejde, jsou zobrazovací metody, které napomáhají jak k odhalení maligního procesu, tak i k následnému určení jeho rozsahu, pomocí kterého lékaři stanovují další vývoj léčby a odvíjí se tím i celková prognóza pacienta (Kiss. et al., 2021, s. 42).

Jednou z nejjednodušších zobrazovacích metod je ultrazvuk, jehož princip je založen na porovnávání odlišných odrazivostí akustických vln v jednotlivých tkáních a orgánech lidského těla. Výhodou UZ je široké spektrum využití, cenová dostupnost nebo neinvazivnost (Goněk, 2022, s. 10).

Pro určení rozsahu onemocnění (staging), není samotný UZ považován za příliš vhodnou metodu. Důležitou roli zde hraje praxe lékaře, který vyšetření provádí a kvalita UZ přístroje. Mezi další běžná zobrazovací vyšetření tkáňových struktur patří metody využívající ionizující záření, kam řadíme klasické RTG vyšetření, CT vyšetření, ale i mamografické vyšetření, pomocí kterého lze odhalit nádorové ložisko již v počátečním stádiu (Kiss. et al., 2021, s. 42).

Pro určení rozsahu onemocnění je nejvíce využívanou metodou magnetická rezonance (MRI), u které je největší výhodou absence ionizujícího záření a vyšetření PET/CT. PET/CT je metoda, která v sobě zahrnuje techniku PET neboli pozitronovou emisní tomografii, umožňující 3D zobrazení distribuce intravenózně podaného radiofarmaka a CT. Lékaři tímto vyšetřením získají fúzi snímků, pomocí kterých jsou schopni zjistit míru poškození buněk a přesné anatomické uložení tumorózní léze (Zhang, Guan, 2018, s. 2157).

V určení přesné onkologické diagnózy hraje nejdůležitější roli histologické a cytologické vyšetření, během kterého se odebere vzorek tkáně nebo buněk. Pro správně provedené vyšetření je důležité odebraný vzorek materiálu důkladně stabilizovat, aby při jeho transportu nedošlo k jeho poškození. Patologické vyšetření se indikuje u většiny maligních lézí. Výjimkou je např. hepatocelulární karcinom, u kterého se diagnóza stanovuje pouze na základě výsledků zobrazovacích metod a krevních testů, kde se zkoumá hladina onkogenních markerů AFP (alfa – feto – protein) (Kiss. et al., 2021, s. 33).

2.6 Základní dělení onkologické léčby

Léčbu zhoubných nádorů dělíme na léčbu protinádorovou a podpůrnou péči.

2.6.1 Protinádorová léčba

Cíl protinádorové léčby je zaměřen na zmenšení tumoru, zpomalení rychlosti růstu či jeho úplné zastavení, v nejčastějších případech však na jeho celkové odstranění. Protinádorová terapie využívá několik léčebných postupů, často se přistupuje k jejich kombinaci, která zvyšuje úspěšnost celkové léčby. Základní a nejúspěšnější metodu v léčbě solidních nádorů tvoří jejich chirurgické odstranění. Pokud není možná celková resekce zhoubného ložiska, nelze většinou dosáhnout úplného vyléčení (Kiss. et al., 2021, s. 45).

2.6.2 Podpůrná léčba

Podpůrná onkologická léčba se indikuje buď v případech, kdy růst nádoru způsobuje řadu zdravotních komplikací jako je dušnost či bolest nebo při léčbě vedlejších účinků, které vznikají jako reakce na samotnou onkologickou terapii (nevolnost až zvracení, poruchy krvetvorby atd.). Při léčbě pokročilého nádorového onemocnění se pro komplexní podpůrnou péči využívá termín paliativní léčba (Kiss. et al., 2021, s. 46).

2.7 Základní léčebné strategie

Léčebný plán je stanoven výsledky důkladné diagnostiky a především rozsahem onemocnění, proto je vždy velmi individuální s ohledem na daného pacienta. V dnešní době využívá medicína k léčbě zhoubných nádorů tři hlavní metody, mezi které se řadí chirurgická léčba, systémová léčba a radioterapie (Sandoz, 2023).

2.7.1 Chirurgická léčba

Onkochirurgie prošla za posledních 30 let výrazným rozvojem, který umožnil zdokonalení operačních technik a postupů a především napomohl ke vzniku nových technologií (miniinvazivní chirurgie, radiačně navigovaná chirurgie, ablační metody destrukce tumorů atd.) (Kiss. et al., 2021, s. 52).

Operační léčbu lze rozdělit na radikální, kdy je hlavním cílem operace dosažení R0 resekce, tedy odstranění nádoru bezpečně ve zdravé tkáni. Pokud je tento zákrok

úspěšný, výrazně se snižuje riziko vzniku lokální recidivy. Druhým typem zákroku je profylaktická operace, při které je resekován orgán či část tkáně, předtím než nastane konverze v malignitu. Takováto operace bývá indikována na základě několika genetických testů a souhlasu pacienta. Příkladem je subkutánní mastektomie u pacientek s pozitivním BRCA 1 nebo BRCA 2. Třetím typem chirurgického výkonu je paliativní operace, která by měla vést ke zlepšení stavu pacienta a to zmírněním či úplným vymizením příznaků způsobených nádorem a tím ke zlepšení kvality života a jeho celkového prodloužení (Kiss. et al., 2021, s. 55-56).

2.7.2 Systémová léčba

Pojem systémová léčba v sobě zahrnuje několik léčebných modalit (chemoterapie, hormonoterapie, biologická léčba, imunoterapie), při kterých jsou farmaka distribuována krevním řečištěm do celého organismu (Linkos, 2023).

- **Chemoterapie**

Chemoterapie je jednou z nejdůležitějších léčebných modalit, která se využívá v terapii nádorových onemocnění. Je založena na medikamentech, které se označují jako cytostatika. Tento druh léků se využívá pro svůj cytotoxický efekt, pomocí kterého umožňuje ovlivňovat růst a dělení nádorových buněk (Goněc, Kozáková, 2014, s. 231; Novotná. et al., 2020, s. 13).

Nevýhodou cytostatické léčby je, že cytostatika nedisponují selektivním účinkem a nejsou tedy schopny rozlišit zdravou buňku od buňky nádorové. Výsledkem je řada nežádoucích vedlejších účinků léčby, které je nutné řešit symptomaticky (Soumarová. et al., 2019, s. 48-49).

- **Hormonoterapie**

Hormonoterapie byla poprvé využita na konci 19. století při léčbě karcinomu mléčné žlázy. Základem správného fungování hormonální léčby je výskyt receptoru na nádorové buňce a její efektivita závisí buď na zaslepení či obsazení receptoru nebo způsobení neexistence „klíče“ v podobě hormonu, který by daný receptor stimuloval. Účinnost hormonální terapie byla dle studií prokázána pouze u nádorů endometria, karcinomu mléčné žlázy a karcinomu prostaty. U dalších onemocnění byly výsledky léčby bezvýznamné (Soumarová. et al., 2019, s. 56-57).

- **Biologická léčba**

Biologická neboli cílená léčba (targeted therapy) představuje moderní farmakologickou metodu léčby nádorových onemocnění. Na rozdíl od cytostatik, zasahují farmaka cíleně do klíčových mechanismů nádorové buňky a tím šetří buňky zdravé. Tato léčba je využívána u mnoha onkologických diagnóz a jejich počet se neustále zvyšuje, nejčastěji je ale indikována jako paliace, jejíž cílem není celkové vyléčení pacienta, ale pouze zmírnění příznaků, způsobených primárním onemocněním (Soumarová. et al., 2019, s. 57; Hynková. et al., 2012, s. 16).

- **Imunoterapie**

Relativně novou, ale nadějně vypadající metodu léčby nádorových onemocnění představuje imunoterapie, u které se dnes nejvíce pozornosti věnuje tzv. checkpoint inhibitorům, které svými mechanismy dokáží zajistit reaktivaci imunitního systému a ten je poté znovu schopný vyhledat nádorové buňky a následně je zneškodnit. Nevýhodou imunoterapie může být vznik sekundárních autoimunitních onemocnění, jejich výskyt je ale hlášen pouze u nízkého procenta případů (Poprach, 2021, s. 139).

2.7.3 Radioterapie

Radioterapie je léčebná modalita maligních nádorů, při které se využívá ionizující záření. Je důležitou součástí léčby onkologicky nemocných, neboť se uvádí, že až 70% pacientů s nádorovým onemocněním, podstoupí v průběhu léčby ozařování. Senzitivita všech nádorů na ionizující záření je velice variabilní a je proto nutné přistupovat u každého pacienta, při stanovení léčebného plánu velmi individuálně, v závislosti na typu primární tumorózní léze (Kiss. et al., 2021, s. 62).

- **Teleterapie**

Podle umístění zdroje ionizujícího záření se radioterapie dělí na terapii zevní neboli teleterapii, kdy je zdroj umístěn mimo tělo pacienta a proniká do ozařované oblasti skrz kůži. V současné době je zevní radioterapie zajišťována především lineárními urychlovači, viz obrázek 1. Méně časté jsou dnes již kobaltové ozařovače, které byly využívány v minulosti (Kiss. et al., 2021, s. 62).



Obrázek 1 - Lineární urychlovač (Multiscan, 2020)

Zevní ozáření lze provést několika technikami.

- Konvenční radioterapie
 - Dnes již prakticky nepoužívaná technika, při které je ozařovaný objem vnímán pouze v jedné rovině. Ozařované pole lze tvarovat pomocí vykrývacích bloků (Soumarová. et al., 2019, s. 42).
- Trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT)
 - Do klinické praxe byla tato technika zařazena v druhé polovině 20. století spolu se zavedením CT. U této metody odpovídá ohraničení cílového objemu 3D zobrazení tvaru a objemu nádoru (Soumarová. et al., 2019, s. 42).
- Stereotaktická radioterapie (SRT), stereotaktická radiochirurgie (SRS)
 - Při stereotaktickém ozáření je do cílového objemu dodána relativně vysoká dávka záření v krátké časové ose, proto je provedení stereotaxe možné pouze u nádorů menších rozměrů. Výrazně je snížen i počet frakcí. U SRS se provádí pouze jedna frakce, u SRT se jejich počet pohybuje okolo 3-5. Provedení stereotaktické radioterapie zajišťují přístroje Leksellův gama nůž, Cyber kníže nebo lze takové

ozáření provést i na speciálně vybaveném lineárním urychlovači (Soumarová. et al., 2019, s. 42).

- Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT)

- Vyspělejší typ konformní 3D radioterapie. Tato metoda umožňuje kromě modulace svazku záření podle tvaru cílového objemu i přizpůsobení intenzity jednotlivých částí svazku. Výsledkem jsou velice konformní dávkové distribuce, s výrazným šetřením zdravých tkání (Kiss. et al., 2021, s. 62).

- Radioterapie s objemově modulovanou intenzitou (VMAT)

V současnosti se z technického hlediska jedná o nejvyspělejší typ radioterapie. Základní principy jsou shodné s technikou IMRT, rozdíl je však v možnosti ovlivnění rychlosti rotace gantry, orientace MLC nebo dávkového příkonu, kdy tyto změny umožňují další modulaci svazku záření a zkrácení celkové doby samotného výkonu (Kiss. et al., 2021, s. 63).

- Radioterapie řízená obrazem (IGRT)

- Tato metoda radioterapie využívá zobrazovacích metod v průběhu ozáření, což umožňuje zjistit a následně korigovat možné chyby v uložení pacienta a tím zvýšit přesnost ozáření. Zobrazení může být buď 2D (portálové snímkování) nebo 3D (Cone-beam CT) (Hynková. et al., 2012, s. 46).

Před zahájením samotné radioterapie je nutné vytvořit plán ozáření v plánovacím systému, což představuje software, který umožňuje výpočet 3D distribuce dávky ionizujícího záření v těle pacienta. Proces plánování se provádí na datech nasnímaných pomocí výpočetní tomografie (CT) a začíná konturováním cílového objemu, tedy primárního nádoru a okolních rizikových orgánů v jednotlivých řezech výpočetní tomografie. Dále se pokračuje zvolením vhodné ozařovací techniky, počtem ozařovacích polí, jejíž tvar lze individuálně upravit, dnes nejčastěji pomocí MLC (multileaf collimator) neboli vícelistového kolimátoru. Korektnost nastavení ozařovacího plánu je před prvním ozářením ověřována pomocí CT simulátoru (Soumarová. et al., 2019, s. 40).

- Brachyterapie

Při léčbě nádorů o menším objemu lze využít techniku ozáření na krátkou vzdálenost neboli brachyterapii. Jedná se o metodu lokální radioterapie, při které je

zdroj ionizujícího záření v těsném kontaktu s nádorovým ložiskem (Binarová, 2012, s. 137).

Technika brachyterapie umožňuje dodání relativně vysoké dávky záření do cílového objemu bez většího ozáření okolních tkání, což umožňuje snížit počet frakcí oproti zevní radioterapii, kde je dávka limitována zdravými tkáněmi, kterými ionizující záření v průběhu terapie prochází (Hynková. et al., 2012, s. 59).

V minulosti byla brachyterapeutická metoda prováděna prostřednictvím radioaktivních jehel nebo pomocí aplikátorů, do kterých bylo nutné vložit radioizotopy manuálně. Takováto manipulace se zdroji záření vedla ke zvýšení radiační zátěže u personálu, i proto se od druhé poloviny 20. století začala postupně rozvíjet metoda automatického afterloadingu (Soumarová. et al., 2019, s. 44).



Obrázek 2 - Automatický afterloading (foto autor)

Technika automatického afterloadingu využívá stíněné zásobní kontejnery, ve kterých jsou uloženy zdroje ionizujícího záření. V současné době je nejčastěji využívaným zdrojem Ir-192. Principem afterloadingové metody je manuální zavedení neaktivních vodičů, do kterých se až poté ze zásobních kontejnerů viz obrázek 2, automaticky zavede radioaktivní zdroj, který je ovládán ze vzdálené ovladovny (Soumarová. et al., 2019, s. 44).

Vše probíhá na brachyterapeutickém sále, který musí splňovat určitá kritéria radiační ochrany jako je stínění, dozimetrická kontrola či uzavíratelné dveře. Jeho konstrukce je obdobná jako u klasických ozařoven (Soumarová. et al., 2019, s. 45).

Automatické afterloadings lze rozdělit dle dávkového příkonu na low dose rate (LDR), neboli nízký dávkový příkon, u kterého se aplikovaná dávka pohybuje v rozmezí 0,4-2 Gy/hod. Druhým typem je medium dose rate (MDR), neboli střední dávkový příkon, kde je použita dávka 2-12 Gy/hod. Třetím používaným typem je high dose rate (HDR), neboli vysoký dávkový příkon, u kterých je dávka vyšší než 12 Gy/hod (Soumarová, Homola, 2006, s. 14). Posledním typem je pulse dose rate (PDR). Jedná se o specifický typ, u kterého se využívá zdroj o aktivitě 37 GBq, který je následně aplikován zhruba na 15-30min. jednou za hodinu do oblasti nádoru (Peters, 2012, s. 253).

Podle způsobu umístění radionuklidového zdroje v těle pacienta se brachyradioterapie dělí:

- Intrakavitární brachyterapie = aplikátory jsou zavedeny do tělesných dutin
- Intraluminální brachyterapie = aplikátory jsou zavedeny do lumina orgánu
- Intersticiální brachyterapie = aplikátory jsou zavedeny přímo do oblasti nádoru
- Povrchová brachyterapie (muláž) = aplikátory jsou umístěné na povrchu nádoru (Soumarová. et al., 2019, s. 46).

3 INTERSTICIÁLNÍ BRACHYTERAPIE

Intersticiální brachyterapie patří k relativně moderním radioterapeutickým metodám, i přesto, že je využívána již několik desítek let. Za tuto dobu prošla značným vývojem a nyní je indikována spolu s nejmodernějšími technologiemi k léčbě pacientů s lokalizovaným nádorovým onemocněním (Soumarová, Homola, 2007, s. 533-534).

Principem intersticiální brachyterapie je zavedení zdroje ionizujícího záření pomocí speciálních katétrů, které jsou vyrobeny z různých materiálů, nejčastěji však z plastu nebo ze skla, přímo do okolí primárního nádoru (Hynková. et al., 2012, s. 59).

3.1 Historie intersticiální brachyterapie

Základy spadají již do konce 19. století, přesněji do roku 1896, kdy francouzský fyzik Antoine Henri Becquerel objevil přirozenou radioaktivitu a tím umožnil vznik nového vědeckého odvětví. O několik let později napomohli k dalšímu rozvoji manželé Marie a Pierre Curieovi, kteří jako první izolovali radioaktivní prvek rádium. To našlo uplatnění v terapii nejen zhoubných nádorů, za nedlouho po svém objevení (Petera, 2012, s. 253).

První zmínky o intratumorální aplikaci, při které se drobné skleněné tuby zaváděly po malé incizi přímo do nádoru, se datují k roku 1904. Za autora intersticiální brachyterapie je považován Alexander Graham Bell, který v roce 1903 popsal intersticiální aplikaci rádia. V téže roce došlo k prvnímu využití manuální afterloadingové intersticiální brachyterapie, kterou provedl Hermann Strebel, kdy nejprve zavedl neradioaktivní jehly do tkáně a poté aplikoval rádium. Největší rozvoj brachyradioterapie byl zaznamenán ve dvacátých a třicátých letech minulého století, kdy byla stanovena pravidla pro aplikaci intersticiální brachyterapie s využitím rádia, známá také pod názvem Manchesterský dozimetrický systém, jehož autorem je Dean B. Paterson (Soumarová, Homola, 2006, s. 11-12).

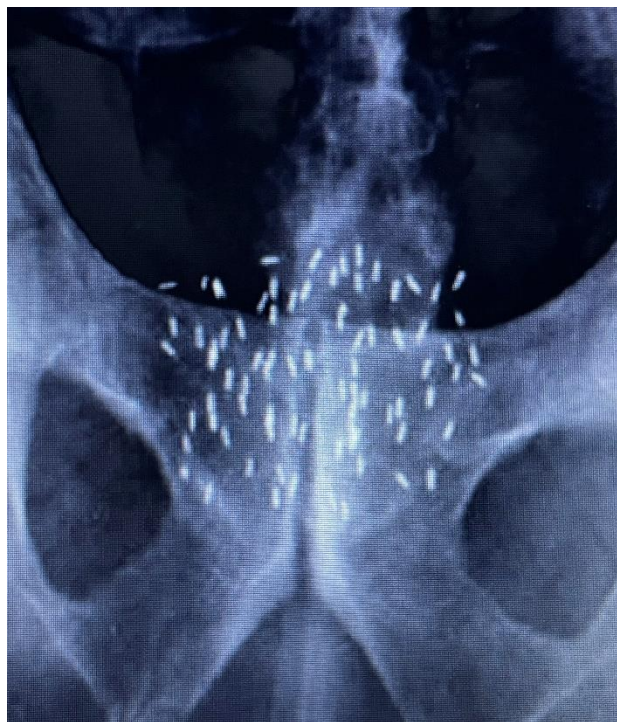
V polovině šedesátých let minulého století vznikl Pařížský dozimetrický systém, který popisuje zásady pro LDR intersticiální brachyterapii s použitím nového iridiového zdroje (Soumarová, Homola, 2006, s. 30).

V roce 1964 se postupně začíná využívat automatický afterloading i v klinické praxi. Prvním typem byl tzv. Brachytron, který představoval dálkově ovládaný afterloadingový přístroj. K největšímu rozvoji automatického afterloadingu však dochází až v osmdesátých letech 20. století (Soumarová, Homola, 2006, s. 12).

3.2 Dělení intersticiální brachyterapie

Z hlediska doby trvání aplikace se intersticiální brachyterapie dělí na permanentní a dočasnou (Soumarová, Homola, 2006, s. 13).

Při permanentní aplikaci jsou nejčastěji používanými zdroji paladiová (Pd^{103}), jodová (I^{125}) nebo iridiová (Ir^{192}) zrna, která se implantují do nádorového ložiska a poté se již neodstraňují (Soumarová, 2010, s. 75).



Obrázek 3 - Permanentní brachyterapie (Soumarová. et al., 2013)

Např. u permanentní brachyterapie prostaty je klasicky indikována pouze jedna frakce, kdy jsou radioaktivní zrna do oblasti nádoru aplikována transperineálně, tedy skrz hráz jak je ukázáno na obrázku č. 3. Pacient musí být u tohoto výkonu hospitalizován zhruba 2-3 dny (Soumarová, Homola, 2006, s. 13).

U dočasné aplikace se využívají radioizotopy s vyšší energií, než které se aplikují permanentně, i proto je prováděna pomocí automatických afterloadingů, které zajišťují radiační ochranu personálu. Pozice zdroje je zde nastavena mnohem přesněji než u permanentní brachyterapie, kde je jejich nastavení ztíženo otokem tkání, který vzniká jako důsledek implantace radioaktivních zrn (Soumarová, Homola, 2006, s. 13).

3.3 Indikace a kontraindikace intersticiální brachyterapie

Intersticiální brachyterapie se nejčastěji indikuje jako boost neboli doplnění k zevní radioterapii, které umožňuje několikanásobné navýšení dávky do cílového objemu (Soumarová, Homola, 2006, s. 13).

Využívá se i jako primární radikální léčebná metoda, jejíž indikace je limitována rozsahem onemocnění a je tedy vhodná pouze pro velmi malé a dobře lokalizované nádory (Hynková. et al., 2012, s. 144).

Další možností indikace je opakované ozáření, které lze provést např., pokud již byly vyčerpány možnosti zevní iradiace a hrozí riziko překročení tolerančních mezí na zdravé okolní tkáni (Soumarová, Homola, 2006, s. 13).

Mezi kontraindikace k provedení intersticiální brachyterapie patří objemné tumory, nejasně ohraničená nádorová ložiska, obtížně přístupné nádory nebo poruchy krvácivosti či srážlivosti krve (Soumarová, Homola, 2006, s. 15).

3.4 Základy radiobiologie pro brachyterapii

Působení ionizujícího záření na buňky lidského těla se řídí stejnými radiobiologickými zákonitostmi jak pro zevní ozařování, tak pro brachyterapii. Ve srovnání s teleterapií je brachyterapie charakterizována velmi přesnou distribucí dávky do oblasti nádoru, což zmenšuje exponovaný objem a výrazně snižuje dávku na okolní zdravé tkáni. Tím se snižuje riziko vzniku komplikací u pozdně reagujících tkání a u časně reagujících tkání umožňuje jejich výskyt udržovat na přijatelné úrovni (Soumarová, Homola, 2006, s. 51).

3.4.1 Pravidlo 4R

Biologický efekt záření ve vztahu k dávkovému příkonu, velikosti dávky na frakci a intervalu mezi jednotlivými frakcemi se popisuje pravidlem 4R, ve kterém je zahrnuta reparace, redistribuce, repopulace a reoxygenace (Halperin. et al., 2018, s. 580).

- **Reparace**

Reparace popisuje schopnost buňky obnovit poškozené struktury dříve, než dojde k jejich dalšímu poškození. Subletální buňky, tedy buňky, které již byly vystaveny určité dávce záření, jsou schopny opravy, jestliže jim je poskytnut dostatek času a pokud disponují enzymy a proteiny, které jsou potřebné pro opravu DNA. Pokud jsou ale vystaveny dalšímu ozáření, než dojde k jejich reparaci, může být pro ně toto ozáření smrtelné. V tomto ohledu jsou schopnější opravy pozdně reagující tkáně, na rozdíl od nádorových buněk, které jsou důsledkem absence některých reparačních proteinů a enzymů při dané terapeutické dávce přednostně usmrcovány před buňkami zdravými. Nejdůležitější roli v určování biologických účinků má dávkový příkon, kdy platí, čím vyšší dávkový příkon, tím vyšší účinnost terapie, neboť nádorové buňky ztrácí schopnost reparačních mechanismů (Halperin. et al., 2018, s. 580-582).

- **Redistribuce**

Redistribuce vyjadřuje změny v počtu buněk v určité fázi buněčného cyklu. Uvádí se, že buňky během celkové doby léčby, přechází z relativně radiorezistentních fází buněčného cyklu (pozdní S fáze, časná G2 fáze), do více radiosenzitivních fází buněčného cyklu (pozdní G2 fáze, M fáze) (Halperin. et al., 2018, s. 582).

- **Repopulace**

Repopulace popisuje, jak jsou buňky schopné dalšího dělení po obdržení dávky ionizujícího záření, zároveň vyjadřuje rychlost obnovení určitého počtu buněk po ukončení radioterapie. Nádorové buňky dokáží repopulovat mnohem rychleji než buňky normální pozdně reagující tkáně (Halperin. et al., 2018, s. 582-583).

V brachyterapii se repopulace uplatňuje pouze u permanentních implantátů a při kombinaci teleterapie s brachyterapií (Soumarová, Homola, 2006, s. 54).

- Reoxygenace

Terapeutická odpověď buněk na iradiaci je závislá na kyslíku, neboť ozáření má za následek tvorbu volných radikálů v nádorové tkáni, se kterými kyslík reaguje a tím dochází k nenávratnému poškození DNA v nádorových buňkách. V tumorózní tkáni bývá hypoxické prostředí z důvodu nedokonalého cévního systému a existují zde dva typy hypoxických buněk – chronické a přechodné. Pokud se nádor zvětší natolik, že jeho krevní systém není schopný dokonalého prokrvení, dochází u některých buněk k nekróze a tím se buňky, které se nachází okolo této nekrotické části, stávají chronicky hypoxické. Přechodná hypoxie se může objevit během několika minut až v řádech hodin. Je způsobena opakovaným otevíráním a uzavíráním malých cév uvnitř nádoru nebo malými emboliemi, které blokují průtok cévou. Při LDR brachyterapii může dojít k obnově přechodně hypoxických buněk, což u HDR brachyterapie není možné, z důvodu krátké doby léčby. Pokud je brachyterapie frakcionována, je zde určitá pravděpodobnost částečné reoxygenace v oblasti chronické hypoxie (Halperin. et al., 2018, s. 584-585).

3.4.2 Radiobiologické principy pro HDR brachyterapii

Během posledních let zažívá HDR BRT velký rozvoj, neboť se začíná využívat daleko častěji než LDR BRT, kterou lze indikovanou dávkou přirovnat k zevnímu ozařování, kde se dávka na frakci pohybuje nejčastěji okolo 2Gy. Frakcionace pro HDR brachyterapii je velice variabilní a je nutné si uvědomit, že nelze automaticky převést znalosti z LDR na HDR. Dříve se pro převod LDR ekvivalentních dávek na HDR dávky, využívaly metody nominal standard dose (NSD) nebo time – dose factor (TDF). Dnes je jednou z nejčastěji využívaných metod k rozvržení frakcí a velikosti dávek lineárně kvadratický model (LQ). Nicméně se jedná o celkem složitý matematický proces a i proto byl později vyvinut zjednodušený počítačový program, pomocí kterého lékaři dokáží získat izoefektivní dávky, které jsou poté použity při HDR brachyterapii. Z hlediska radiobiologie je největší rozdíl mezi HDR a LDR brachyterapií to, že krátká doba celkové léčby u HDR BRT neumožňuje nápravu subletálního poškození zdravé tkáně, redistribuci buněk během buněčného cyklu a v neposlední řadě reoxygenaci nádorových buněk (Halperin. et al., 2018, s. 626-627).

3.5 Klinické aplikace HDR intersticiální brachyterapie

Ačkoliv již byla HDR terapie využita téměř na kterékoliv části lidského těla, v dnešní době se nejčastěji používá při léčbě karcinomu děložního čípku, prostaty a prsu. Mezi méně časté diagnózy patří nádorové onemocnění hlavy a krku, mozku nebo maligní onemocnění kůže (Halperin. et al., 2018, s. 628).

3.5.1 HDR brachyterapie karcinomu děložního čípku

Brachyterapie stále tvoří nedílnou součást kurativní léčby karcinomu děložního čípku, nicméně její využití procentuálně klesá. HDR brachyterapie je v posledních letech upřednostňována před LDR terapií, hlavně z důvodu možnosti ambulantní léčby a vyhnutí se dilatace děložního hrdla. Kromě toho se ušetří dávka ionizujícího záření na radiosenzitivní orgány, v tomto případě rektum a močový měchýř. Doba celkové léčby by neměla přesáhnout více jak 8 týdnů, během kterých se vzájemně kombinuje zevní radioterapie s HDR brachyterapií (Halperin. et al., 2018, s. 628).

V současné době je nejčastěji využívanou technikou brachyterapie tzv. UVAG, neboli uretovaginální aplikace. Uretrovaginální aplikátor se skládá z děložní sondy, stoperu a dvou ovoidů různé velikosti. Výkon je prováděn nejčastěji ve spinální analgosedaci, kdy se nejprve provede dilatace děložního čípku, poté se zavede děložní sonda a do poševní klenby se umístí ovidy. Důležitá je tamponáda aplikátoru, která umožňuje retrakci močového měchýře a rekta, aby se co nejvíce zamezilo jejich ozáření, a zároveň zajišťuje jeho správné uložení a fixaci během celé doby ozařování. Základní schéma HDR-BRT uterovaginálních aplikací je 5x 5,5-6,0 Gy (Linkos, 2005).

3.5.2 HDR brachyterapie nádorů prsu

Během posledních dvou desetiletí došlo k výraznému nárůstu využití brachyterapie jako primární radioterapeutické metody při léčbě karcinomu prsu a to z důvodu zkrácení potřebné doby léčby, které se u teleterapie pohybuje okolo šesti týdnů, zatímco trvání brachyterapie je zkráceno na pět dní (Halperin. et al., 2018, s. 634).

Samotný výkon probíhá na brachyterapeutickém sále, kdy nejprve zdravotní sestra zajistí uložení pacienta do správné polohy, poté anesteziolog uvede pacienta do

krátkodobé anestezie, sestra provede dezinfekci operačního pole a následuje implantace aplikátorů, kterou již provádí radiační onkolog (Stankušová, 2016, s. 132).

Implantace těchto aplikátorů je řízena pomocí tzv. templates, které představují šablony, do kterých se aplikátory zavádějí, nejčastěji ve dvou až třech řadách (Molnárová. et al., 2010, s. 436).

Následuje kontrolní skiaskopický snímek, pomocí kterého lékař zhodnotí pokrytí cílového objemu, radiologický fyzik sestaví izodózní ozařovací plán, který musí být schválen radiačním onkologem a pokud vše splňuje stanovené požadavky, mohou být aplikátory propojeny s afterloadingovým přístrojem a následně dojde k vlastnímu ozáření pacienta (Stankušová. 2016, s. 131 -133).

Celková indikovaná dávka (34 Gy) bývá rozdělena do deseti frakcí, přičemž dávka na jednu frakci je 3,4 Gy a pacient dochází na ozáření 2x denně s odstupem alespoň šesti hodin (Halperin. et al., 2018, s. 634).

3.5.3 HDR brachyterapie nádorů hlavy a krku

U nádorů hlavy a krku se častěji uplatňuje LDR brachyterapie. HDR brachyterapie může být využita u vybraných diagnóz, kdy je zapotřebí snížit radiační zátěž. To je však nutné kompenzovat zvýšením počtu frakcí, neboť oblast hlavy netoleruje příliš vysoké dávky na jednu frakci. Při léčbě nádorů nosohltanu, klasifikovaných v rozsahu T1 až T2 se HDR brachyterapie využívá jako boost k zevní radioterapii, kdy je celková dávka (18 Gy) rozdělena do šesti frakcí. U nádorových lézí, které jsou klasifikovány v rozsahu T3 až T4 se HDR brachyterapie provádí pouze ojediněle. Vhodnější léčebnou metodou je technika IMRT nebo stereotaktické ozáření. U nádorů dutiny ústní, rtů nebo bukální sliznice, které svoji tloušťkou nejsou silnější než 0,5 cm, se využívají speciální brachyterapeutické katétry, pomocí kterých lze brachyradioterapii provést ambulantně, bez nutnosti opakovaného zavádění katétru do tumoru (Halperin. et al., 2018, s. 635).

3.5.4 HDR brachyterapie nádorů kůže

Mezi nejčastěji léčené kožní nádory pomocí HDR brachyterapie patří melanom, nádorové léze z Merkelových buněk, benigní keloidy (vazivové tumorózní léze, které vznikají jako následek poruchy fyziologických hojivých procesů v ráně) nebo také Kaposiho sarkom (nádor cévního původu) (Halperin. et al., 2018, s. 642).

Karcinom z Merkelových buněk (buňky, které se nacházejí v hlubších částech pokožky a zprostředkovávají taktilní cití) je poměrně vzácný neuroendokrinní nádor s agresivním biologickým chováním. Nejčastěji bývá lokalizován na sluncem exponovaných místech, jako jsou končetiny, hlava nebo krk (Krejčí. et al., 2010. s. 210).

Používané katétry jsou vyrobené z materiálu, který umožňuje větší přizpůsobení zakřiveným povrchům, jako je např. pokožka hlavy. Kontraindikacemi pro provedení brachyradioterapie nádorů kůže může být invazivní rozšíření do kosti, šíření onemocnění do oblasti očníce nebo některá dědičná onemocnění, mezi které se řadí např. syndrom Louis Barové. Pro intersticiální brachyterapii je doporučená dávka 30 Gy, rozdělena do deseti frakcí, na které pacient dochází 2x denně (Halperin. et al., 2018, s. 643).

3.5.5 HDR brachyterapie nádorů mozku

Nádorová onemocnění mozku patří mezi nádory s nejhorší prognózou, každopádně jejich výskyt je celkem vzácný. U dospělých, jsou nejčastěji diagnostikovanými malignitami mozku anaplastický astrocytom a glioblastoma multiforma (Soumarová, Homola, 2006, s. 138).

Příznaky u mozkových nádorů jsou velmi individuální. U některých pacientů má onemocnění asymptomatický průběh, naopak u některých se mohou projevit život ohrožující stavy. Mezi nejčastější příznaky patří bolest hlavy, závratě, zvracení, v horších případech epileptické záchvaty (Štýtrová, Bydžovská, 2018, s. 119).

Provedení HDR brachyterapie u mozkových lézí vyžaduje interoborovou spolupráci, zejména pak mezi radiační onkologií, neurochirurgií a radiodiagnostickým pracovištěm. Brachyterapie se v léčbě mozkových malignit využívá nejčastěji jako boost k teleterapii nebo jako reiradiace u recidivujících nádorů. Využívá se zde jak dočasná aplikace, při které se jako zdroj využívá iridium

(¹⁹²Ir), tak permanentní implantace, kde je zdrojem jódu (¹²⁵I). Nadějně výsledky léčby, pomocí HDR BRT publikovali lékaři z Číny, kde u 56 pacientů, kteří podstoupili tuto metodu léčby, bylo průměrné přežití 28 měsíců. Doporučená frakcionace HDR BRT je po předešlé zevní radioterapii, při které pacient obdržel celkovou dávku 60 Gy, 30-50 Gy, kdy se provádí 2 frakce denně, dávka na frakci 6-8 nebo 5-7 Gy jednou za 3-4 dny (Soumarová, Homola, 2006, s. 139-140).

3.5.6 HDR brachyterapie prostaty

- Karcinom prostaty

Pod pojmem karcinom prostaty, se nejčastěji rozumí adenokarcinom předstojné žlázy, který vzniká abnormálním a nekoordinovaným bujením epiteliálních a prostatických buněk. Charakterizuje se rychlým růstem a schopností vytvářet vzdálené metastázy (Adam. et al., 2010, s. 149).

- Základní anatomie prostaty

Prostata neboli předstojná žláza je drobný orgán o hmotnosti 20-25g, který je uložen hluboko v pánvi pod močovým měchýřem, kde obklopuje močovou trubici a svojí zadní plochou je v těsném kontaktu s přední stranou konečníku. Vzhledem k jejímu uložení, představuje léčba karcinomu prostaty určité riziko pro normální činnost sexuálních, střevních a močových funkcí. Prostata je rozdělena do tří anatomických zón. Největší centrální zóna, která obklopuje ejakulační kanálky, druhou zónou je periferní, která naléhá na distální (spodní) část močové trubice a vzniká zde až 1/4 případů karcinomu prostaty. Poslední částí je přechodná zóna, která obklopuje proximální (horní) část močové trubice, je nejmenší a je místem vzniku benigního zvětšení prostaty v pozdějším věku (Devita. et al., 2018, s. 1089).

Fyziologicky slouží prostata k tvorbě sekretu, který je součástí ejakulátu, kde zajišťuje transportní funkci spermií (Dušek, 2014).

- Epidemiologie

Karcinom prostaty představuje dle statistik nejčastější onkologické onemocnění u mužů v rozvinutých zemích a po karcinomu plic i druhou příčinu úmrtí mezi maligními nádory. Není tomu jinak i v České republice, kde se za posledních dvacet let, počet nově diagnostikovaných pacientů s tímto onemocněním téměř ztrojnásobil, naopak u mortality je trend klesající. Tato skutečnost, může být dána preventivními prohlídkami u praktického lékaře, urologa nebo jiných odborných

lékařů, u kterých se provádí odběry na prostatický specifický antigen (PSA) a v neposlední řadě významným rozvojem léčebných metod, které se využívají v boji proti maligním nádorům (Čapoun. et al. 2023).

Údaje z národního onkologického registru ukazují, že v roce 2018 bylo diagnostikováno 7938 nových případů, tedy 151,8 případů na 100 000 obyvatel, což představuje o 0,5% méně nových případů, než v roce 2017. V mezinárodním měřítku se Česká republika s touto incidencí pohybuje kolem 8. místa. V souvislosti s karcinomem prostaty se v České republice za rok 2018 eviduje 1372 úmrtí, tj. 26,2 zemřelých na 100 000 obyvatel. V evropském měřítku je ČR na 25. místě (Zdravotnická statistika ČR, 2018, s. 210).

- Diagnostika

Základem diagnostiky je odběr krve na již zmiňovaný PSA, pomocí kterého se zjišťují jeho aktuální hodnoty. Další součástí diagnostiky je digitální vyšetření, což je vyšetření, které se provádí skrz konečník (per rektum), u kterého lékař hodnotí prostatu pohmatem. Ze zobrazovacích metod je u tohoto onemocnění v dnešní době nejvíce využívaná magnetická rezonance a UZ. Pokud dojde k detekci ložiska, je indikovaná biopsie, pomocí které se odebere vzorek, který je následně odeslán na histologické vyšetření, které přesněji určí, o jaký typ nádoru se jedná. Bez histologického vyšetření není možné zahájit plnohodnotnou léčbu (Čapoun. et al., 2023).

- Příznaky

U většiny případů mají časná stádia onemocnění latentní průběh, pacient tedy nepocítuje žádné zásadní obtíže. Prvním varovným signálem onemocnění je zvýšená hladina PSA, která ale nemusí být přítomna pouze u karcinomu prostaty, často bývá zvýšená i u zánětů nebo benigní hyperplazie předstojné žlázy.

U pokročilejšího onemocnění mohou mít pacienti příznaky obdobné jako u benigní hyperplazie prostaty. Nejčastěji se jedná o problémy spojené s močením, mezi které se řadí obtížné a časté močení (Vorlíček. et al., 2004, s. 176)

U generalizovaného onemocnění, u kterého jsou již přítomny vzdálené metastázy, se často objevuje hematurie (krev v moči) a jelikož karcinom prostaty metastazuje především do kostí, tak pacient pocítuje bolesti v místě rozesevu, v některých

případech se mohou objevit i patologické zlomeniny v místě kostní přestavby (Dušek, 2014).

- Výkon

V současné době se HDR brachyterapie prostaty provádí jako boost k zevní radioterapii. Jednou z hlavních výhod HDR brachyterapie je, že během výkonu lze individuálně měnit dobu setrvání jehel v jednotlivých polohách, čímž je zajištěna spolehlivá aplikace indikované dávky do cílového objemu a zároveň se tím šetří okolní zdravé orgány (konečník, močový měchýř, močová trubice). Další možnou výhodou je, že buňky karcinomu prostaty jsou brány jako pozdně reagující tkáň a proto by měly lépe reagovat na vyšší dávkový příkon. Vhodnými pacienty k provedení brachyterapie jsou pacienti, u kterých bylo diagnostikováno onemocnění v rozsahu T1b-T3b bez známek vzdáleného rozsevu metastáz (Halperin. et al., 2018, s. 633).

Kontraindikacemi pro provedení brachyterapie u tohoto typu malignity může být objem prostaty větší než 60 cm³, pokud je vzdálenost rektum – prostata menší než 5mm, očekávané přežití pacienta je méně než 5 let, nemožnost provést anestezii nebo pokud již došlo k celkové diseminaci onemocnění (Soumarová, Homola, 2006, s. 114).

Doporučuje se aplikovat HDR brachyradioterapii ve 2-4 frakcích o dávce 6-10 Gy na jednu frakci po absolvování zevního ozařování, u kterého je indikovaná dávka 45-54 Gy, přičemž dávka na frakci se pohybuje v rozmezí od 1,8 Gy do 2 Gy (Soumarová, Homola, 2006, s. 115).

4 PRAKTICKÁ ČÁST

4.1 Cíl praktické části

Cílem praktické části práce je analyzovat soubor pacientů léčených s nádorem prostaty pomocí intersticiální brachyterapie ve Fakultní nemocnici Hradec Králové mezi lety 2010 až 2022. Analýza se zabývá vyhodnocením následujících parametrů: předepsaná terapeutická dávky, počty a typy použitých aplikátorů a rovin, dávky na rizikové struktury apod. Dalším cílem je provést porovnání výsledků s již publikovanými daty a připravit podklady k dalšímu výzkumu.

4.2 Průběh intersticiální brachyterapie prostaty ve FNHK

Brachyterapie prostaty ve FNHK se obvykle provádí ve dvou frakcích, před kterými pacient absolvuje léčbu pomocí zevního ozařování, kde je nejčastěji indikováno 25 frakcí/2 Gy. Dávka pro intersticiální brachyterapii prostaty bývá nejčastěji 8 Gy na frakci.

U tohoto léčebného zákroku je nutná hospitalizace. Pacient je přijímán na onkologické oddělení den před plánovaným výkonem, kde je nutné klienta oholit v oblasti genitálií a konečníku, v 18hod. podat očistné klyzma, které se aplikuje i v 6hod. ráno v den výkonu, u pacienta je nutné provést standardní předoperační vyšetření, včetně odběrů krve, kde sledujeme především hodnoty krevní srážlivosti. Klient musí mít podepsaný informovaný souhlas s podáním anestezie a podepsaný souhlas s provedením zákroku. Zákrok se provádí nalačno, takže pacient od půlnoci již nejí, nepije a nekouří. Před výkonem, ještě na oddělení, je klientovi podána vhodná premedikace.

Pomůcky potřebné k brachyterapii prostaty:

Sterilní stolek: 3x velká rouška (pod pánev a nohy pacienta)

2x malá rouška (na podbřišek, na vpich mřížky)

3x svorky, 2x peán, pinzeta, vpichová mřížka, miska + dezinfekce,

tampóny, mulové čtverce, lepení na místo vpichu, sterilní kryt na stojan, močová cévka, 2x sterilní rukavice (pro lékaře), intersticiální jehly

Spodní plocha stolku: dezinfekce skinsep, mesocain gel + 10ml F1/1 do balonku cévky, močový sáček, sterilní rukavice pro sestru, náhradní sterilní rukavice, náhradní sušení, kontrast (30ml telebrixu + 70ml F1/1), velké lepení na šourek, eventuální ledování místa vpichu po výkonu.

UZ sonda + speciální návlek + UZ gel

Vodiče k napojení jehel ke zdroji

Stolek pro anestezii

Stolek pro radiologického fyzika

C rameno – nutné nastavit pod pánev pacienta

Postup výkonu:

Pacient je v doprovodu sanitáře přivezen na brachyterapeutický sál, kde je přítomen fyzik, radiační onkolog, anesteziolog, anesteziologická sestra a zdravotní sestra, jejímž úkolem je příprava veškerých pomůcek na operačním sále a asistence lékaři během výkonu. Po příjezdu je pacient uložen na speciální lůžko, nejprve do vodorovné polohy, ve které je aplikována anestezie, nejčastěji spinální nebo celková. Samotný zákrok se provádí v gynekologické poloze, kdy lékař s asistencí sestry, po důkladné dezinfekci genitálu, nejdříve zavede cévku skrz močovou trubici do močového měchýře pacienta a sestra následně propojí cévku s močovým sáčkem. Zacévkování se provádí ve sterilních rukavicích. Následuje přilepení skrota a penisu směrem k podbříšku (vykonává sestra). Lékař si poté nastaví transrektální ultrazvukovou sondu (obrázek 4) a zadá požadované řezy do PC. Sestra již ve sterilních rukavicích provede širokou dezinfekci operačního pole, opatrně nasadí destičku tak, aby nedošlo ke kontaktu s UZ sondou, umístí roušky pod hýždě, na podbříšek, destičku a nohy nemocného. Lékař společně s radiologickým fyzikem určí počet a umístění brachyterapeutických jehel. Následně si lékař oblékne sterilní plášť a rukavice a překryje sondu sterilním návlekiem. Následuje nápich dvou jehel, pomocí kterých se zafixuje prostata, naplní se močový měchýř kontrastní látkou a provede se kontrolní RTG snímek pomocí C – ramene. Po provedení snímku je nutné odsát kontrast z močového měchýře. Poté následuje nápich ostatních jehel a jejich srovnání do požadované polohy. Po aplikaci všech jehel provede radiologický fyzik výpočet dávkové distribuce a poté se pomocí

vodičů napojí jehly ke zdroji záření. Na brachyterapeutickém sále zůstává pouze pacient, personál odchází a je zahájeno vlastní ozáření, které trvá zhruba 8min. Zdrojem pro brachyterapii je v tomto případě iridium (^{192}Ir), s poločasem rozpadu 74 dní. Po ukončení ozáření se odstraní vodiče a jehly a na místa vpichů se aplikuje kompresivní obvaz v podobě mulových čtverců, odstraní se lepení ze skrota a penisu, sestra přelepí místa vpichů a pacient je vleže na lůžku v doprovodu sanitáře převezen zpět na oddělení. Klient by měl po zbytek dne dodržovat klidový režim. Dle anesteziologa a radiačního onkologa, může po zákroku nemocný ihned pít a jíst. Pokud se neobjeví žádné zdravotní komplikace, je pacient následující den propuštěn do domácí péče.



Obrázek 4 - Ultrazvuk (foto autor)

4.3 Metodika

Vyhodnocení dat pacientů s nádorem prostaty, kteří podstoupili léčbu pomocí intersticiální brachyterapie ve Fakultní nemocnici Hradec Králové, bylo provedeno retrospektivní analýzou patientských dat získaných z plánovacího systému Eclipse (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA). Data byla následně podrobena statistickému vyhodnocení. Veškerá data a informace z plánovacího systému byla získána se souhlasem Fakultní nemocnice Hradec Králové.

4.3.1 Dozimetrické veličiny

Pro zhodnocení patientských dat v praktické části práce, byly vybrány následující parametry:

- Počet jehel – jejich počet se určuje dle rozsahu onemocnění
- Počet rovin - celkový počet rovin, se stejně jako počet jehel, odvíjí od rozsahu onemocnění a přístupnosti místa nádoru
- Počet pozic - při plánování intersticiální brachyterapie je důležité zvolit vhodný počet pozic, do kterých je během samotného ozařování, pomocí automatického afterloadingu vsouván zdroj ionizujícího záření, v tomto případě již zmiňované Ir-192
- Celkový čas - specifikuje dobu, po kterou probíhá brachyterapeutické ozařování pacienta při jedné frakci. Tato veličina se stanovuje v plánovacím systému ještě před zahájením léčby
- Objem CTV - clinical tumor volume, v sobě zahrnuje primární, viditelně ohraničený nádor, tzv. GTV (gross tumor volume) a tkáň v jeho blízkosti, ve které by již mohlo docházet k mikroskopickému rozesevu nádorových buněk
- D90% - představuje dávku, kterou obdrží 90% objemu CTV
- V100 cm³ – objem, který se ozáří 100% indikované dávky
- V150 cm³ – objem, který se ozáří 150% indikované dávky
- V200 cm³ – objem, který se ozáří 200% indikované dávky
- Uretra Dmax – maximálně tolerovaná dávka záření na močovou trubici
- Rektum Dmax – maximálně tolerovaná dávka záření na konečník
- Vzdálenost CTV-rektum

(Pohanková. et al., 2019, s. 54; Ohkubo. et al., 2013, s. 1138; Soumarová, Homola, 2006, s. 17-20).

4.4 Zkoumaný soubor dat

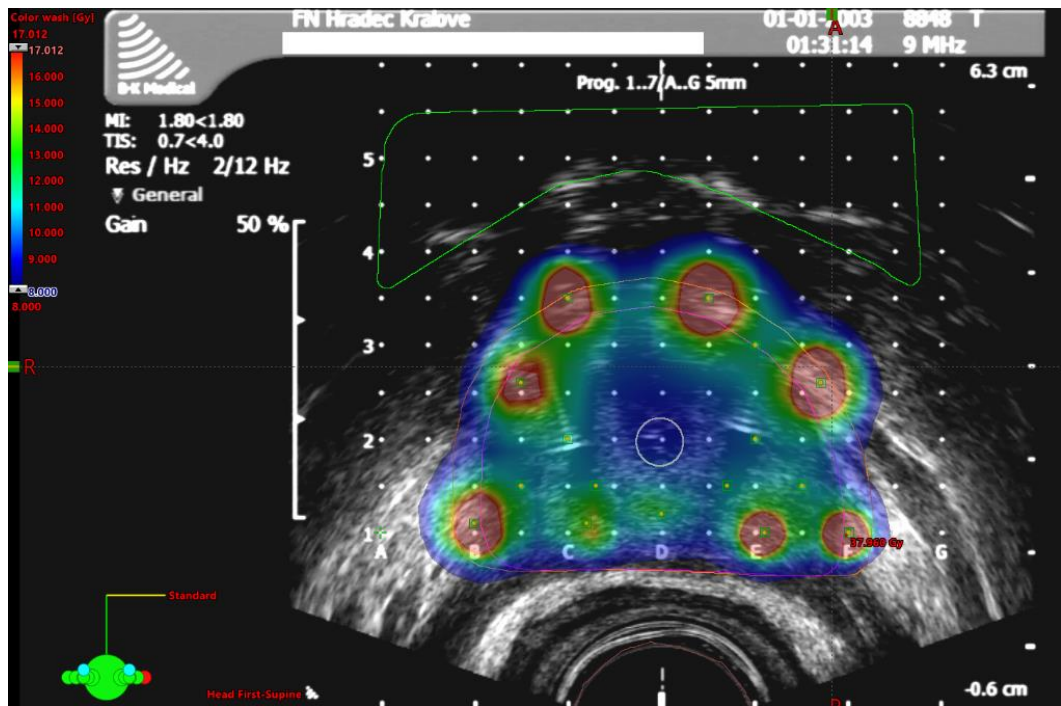
Analyzovaným souborem dat bylo 80 pacientů s diagnostikovaným nádorem prostaty ve věku od 51 let do 78 let, kteří podstoupili léčbu metodou intersticiální brachyterapie ve FNHK mezi lety 2010 až 2022. Tabulka 2, přehledně zobrazuje počet léčených pacientů v průběhu jednotlivých let (2010-2022). Nejvíce pacientů, kteří absolvovali tuto metodu léčby, bylo v roce 2011, nejméně, pokud nepočítáme rok 2021, kdy nebyl léčen žádný pacient, je spolu s rokem 2019 i rok 2020, kdy tuto léčbu podstoupil jediný pacient.

Tabulka 2 - Pacienti BRT

Rok	Počet pacientů
2010	4
2011	14
2012	13
2013	6
2014	11
2015	8
2016	3
2017	9
2018	8
2019	1
2020	1
2021	X
2022	2

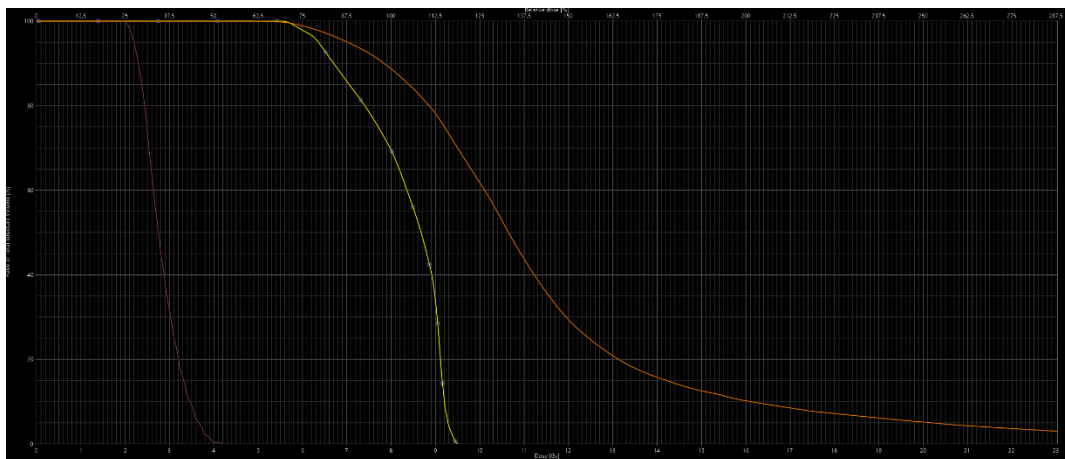
4.5 Výsledky

Obrázek 5 znázorňuje příklad rozložení dávkové distribuce v plánovacím systému, kde je maximální dávka v jednom bodě znázorněna červenou barvou, naopak nejmenší distribuovaná dávka je na obrázku znázorněna tmavě modrou barvou. Dále z obrázku vyplívá, že u tohoto pacienta byly ozařované objemy naplánovány do 7 rovin a pro samotnou brachyterapii byl určen počet 16 jehel. Uprostřed ozařovaného objemu je vyznačena močová trubice, u které by dávka záření neměla překročit předem stanovený limit.



Obrázek 5 - Dávková distribuce

Dose volume histogram (DVH) vyjadřuje velikost konkrétní dávky aplikované do určitého objemu daných tkáňových struktur. Na obrázku 6 je červeně znázorněna požadovaná dávka na rektum, žlutě dávka na močový měchýř a oranžovou barvou je zobrazena dávka na klinický cílový objem (CTV).

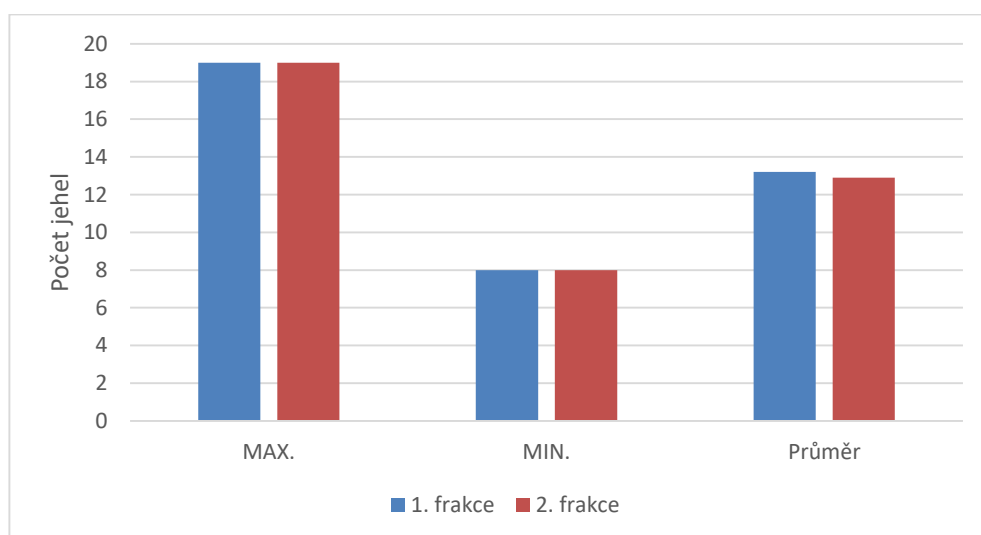


Obrázek 6 – Dose volume histogram

4.5.1 Počet jehel

Prvním hodnoceným kritériem byl počet použitých brachyterapeutických jehel u 80 pacientů léčených ve FNHK, přičemž byly hodnoceny zvlášť parametry první frakce a druhé frakce. Při první frakci bylo nejméně aplikovaných jehel 8 jehel, naopak nejvíce aplikovaných jehel u jednoho pacienta bylo 19. Průměrný počet aplikovaných jehel byl $13,2 \pm 2,49$.

U druhé frakce byly hodnoty max. a min. stejné jako u frakce první, liší se pouze průměrný počet použitých jehel, kterých bylo u druhé frakce $12,9 \pm 2,75$ (směrodatná odchylka). Názorně jsou hodnoty zobrazeny v grafu na obrázku 7.

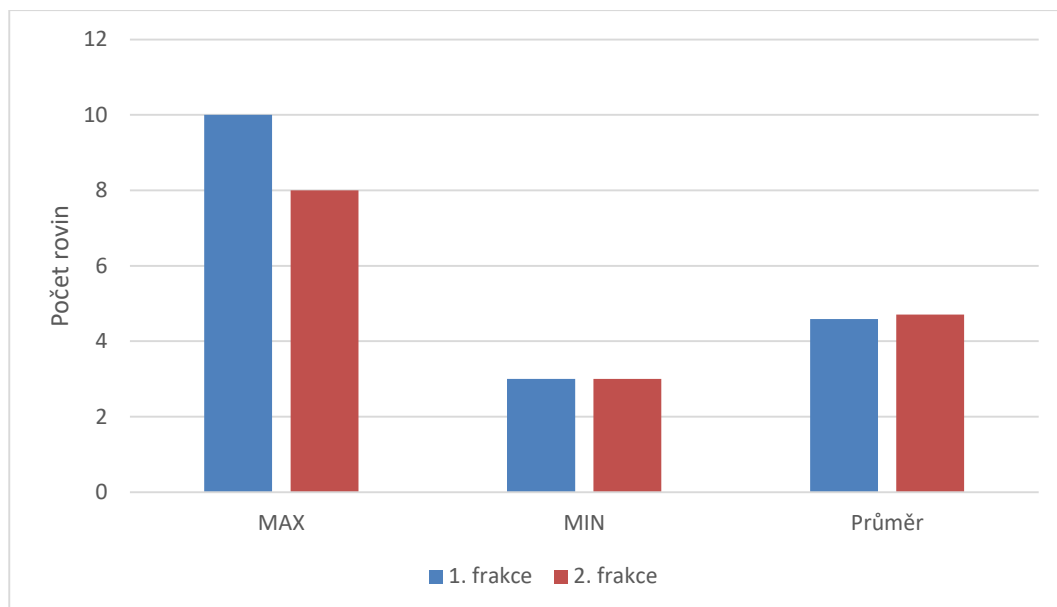


Obrázek 7 – Počet jehel

4.5.2 Počet rovin

Dalším hodnoceným parametrem byl počet rovin, potřebných pro provedení BRT. U zkoumaného souboru pacientů byl minimální počet využitých rovin u první a druhé frakce totožný (3 roviny). Maximální hodnota počtu rovin se u prvního a druhého ozáření mírně liší, kdy u první frakce činila maximální hodnota 10 rovin a

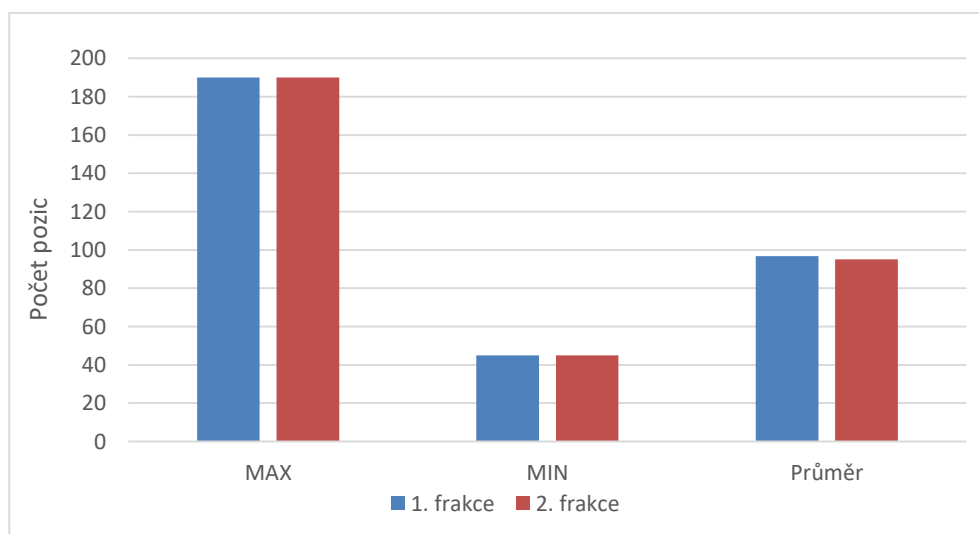
u druhé frakce 8 rovin. U první frakce bylo v průměru použito $4,59 \pm 1,17$ rovin a u druhé $4,71 \pm 1,20$ rovin. Srovnání viz graf na obrázku 8.



Obrázek 8 – Počet rovin

4.5.3 Počet pozic

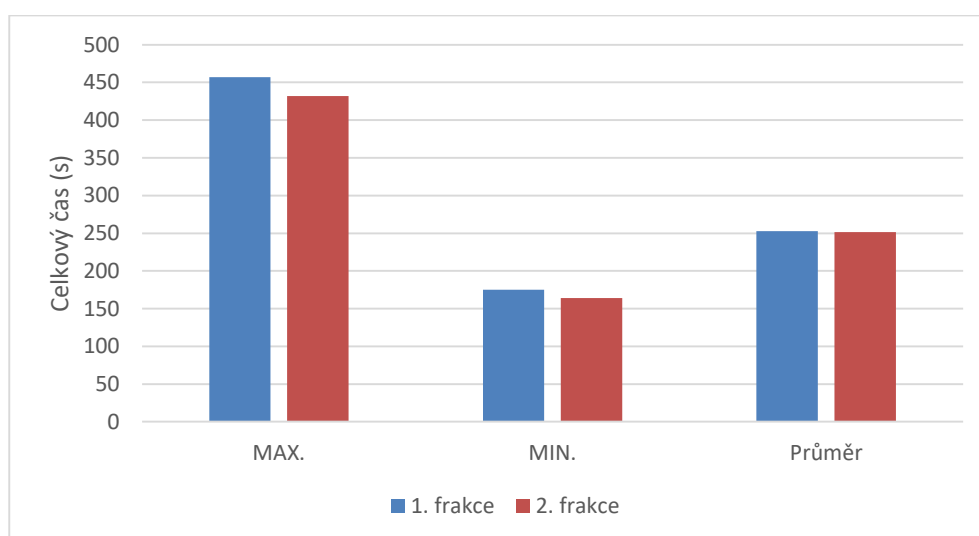
Jak ukazuje graf na obrázku 9, tak maximální počet pozic u souboru pacientů pro obě frakce byl 190. Minimální hodnota se také nelišila, zde byl výsledný počet 45 pozic pro obě iradiace. Při první frakci bylo průměrně využito $96,80$ pozic $\pm 33,36$ a u frakce druhé činila průměrná hodnota $95,17 \pm 33,74$ pozic.



Obrázek 9 – Počet pozic

4.5.4 Celkový čas

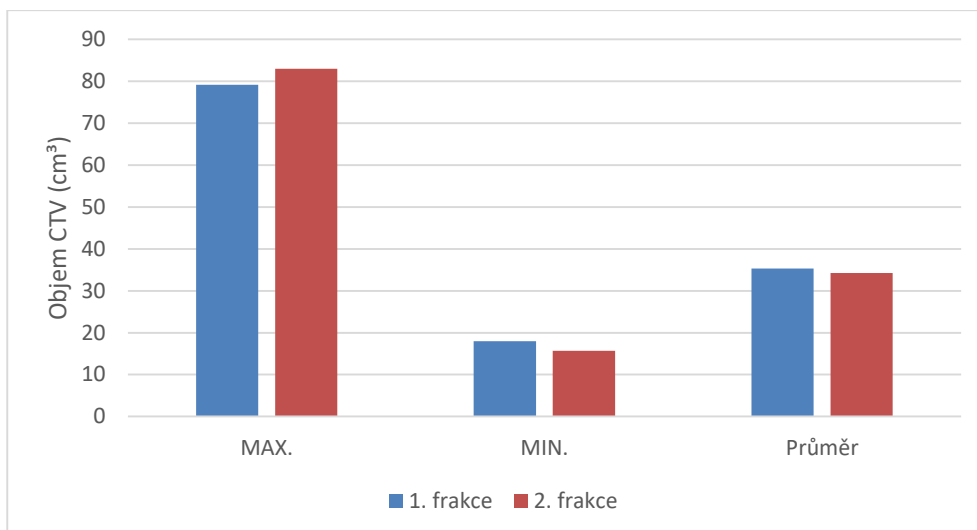
Dalším hodnoceným parametrem u hodnoceného souboru pacientů byl celkový čas (s). Z grafu na obrázku 10 vychází, že při první frakci trvalo nejkratší ozáření 174,9 vteřin a u frakce druhé trvalo nejkratší ozáření 164,2 vteřin. Naopak nejdéle trávající ozáření u první série brachyterapie vyžadovalo 457 vteřin, u série druhé byl tento čas kratší a to 432,1 vteřin. Průměrná hodnota celkové doby ozáření u první a druhé frakce byla srovnatelná, kdy u první série ozáření činila $252,66 \pm 58,08$ s a u série druhé $251,7 \pm 53,87$ s.



Obrázek 10 – Celkový čas

4.5.5 Objem CTV

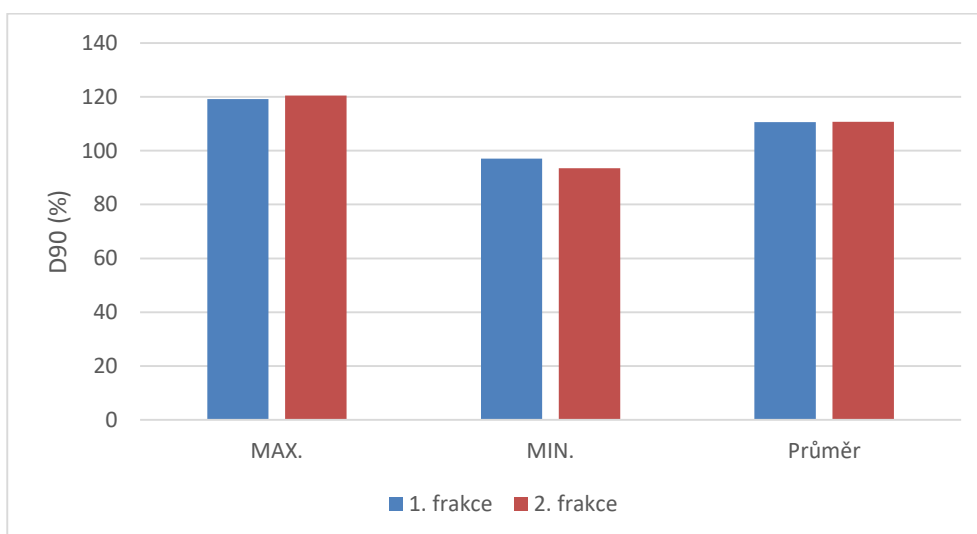
Ze souboru 80 pacientů dosahovala maximální hodnota CTV objemu při první frakci $79,2 \text{ cm}^3$, zatímco u druhé frakce byla tato hodnota větší o $2,8 \text{ cm}^3$, tedy 82 cm^3 . Nejmenším zakresleným CTV objemem při první sérii BRT byl objem o velikosti 18 cm^3 . U frakce druhé to byl objem, který dosahoval velikosti $15,7 \text{ cm}^3$. Průměrná velikost CTV u první frakce BRT byla $35,3 \pm 13,67 \text{ cm}^3$ a u frakce druhé byla průměrná velikost $34,29 \pm 12,78 \text{ cm}^3$. Viz graf na obrázku 11.



Obrázek 11 - Objem CTV

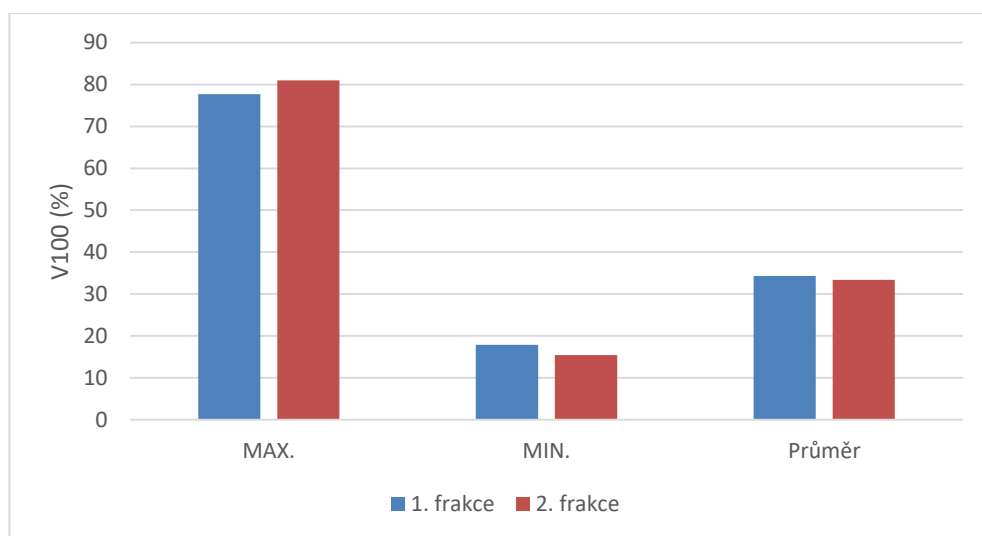
4.5.6 Hodnota D90

Dalším hodnoceným parametrem byl parametr D90, který se u našeho souboru pacientů, v hodnotách MAX. při první frakci a druhé frakci, lišil o 1,3 %, kdy při první sérii ozáření, byla maximální hodnota 119,2 % a při sérii druhé dosahoval hodnoty 120,5 %. U ukazatele MIN. byl rozdíl patrnější, kdy u první iradiace dosahovala minimální hodnota 97 % a u druhé iradiace byla tato hodnota o 3,5 % menší, tedy 93,5 %. Průměrné hodnoty se u parametru D90 zásadně nelišily, neboť u první frakce byla průměrná dávka $110,54 \pm 4,36$ % a u frakce druhé byla nepatrně vyšší s hodnotou $110,68 \text{ Gy} \pm 4,61$. Viz graf na obrázku 12.



Obrázek 12 - D90 (%)

4.5.7 Hodnota V100



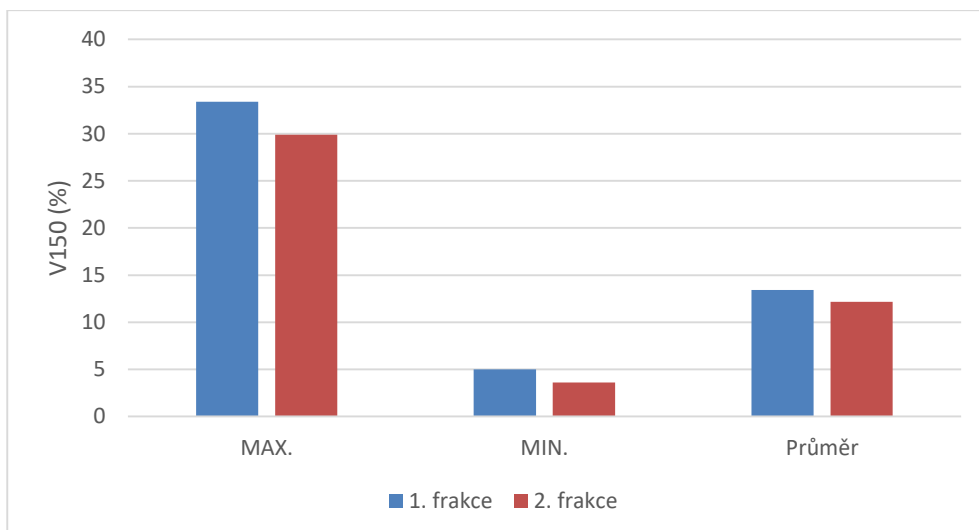
Obrázek 13 - V100 (%)

Dalším podnětem k hodnocení byl parametr V100 (obrázek 13), kdy u frakce první dosahoval největší objem, ozářený 100% předepsané dávky velikosti 77,7 %. U frakce druhé byl maximální objem větší než u prvního ozáření a to 81 %. Naopak nejmenší objem při první sérii ozáření byl objem o velikosti 17,9 %, u série druhé to byl objem o velikosti 15,4 %.

V průměru dosahoval parametr V100 u zkoumaného souboru pacientů při první frakci hodnoty $34,29 \pm 13,28$ % a u frakce druhé hodnoty $33,34 \pm 12,46$ %.

4.5.8 Hodnota V150

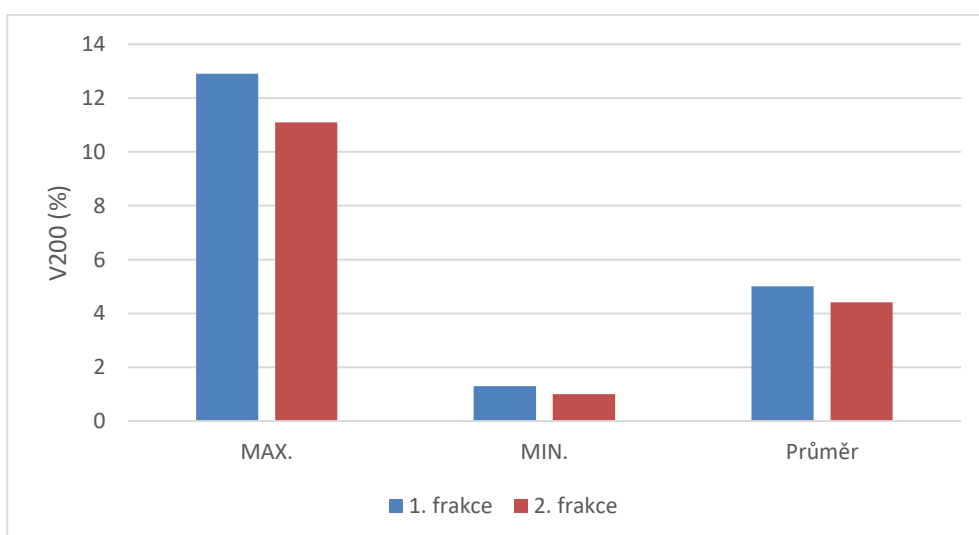
Graf na obrázku 14 znázorňuje hodnoty pro parametr V150, kde maximální velikost objemu u prvního ozáření představuje hodnotu 33,4 % a u druhé série BRT hodnotu 29,9 %. Nejmenším ozařovaným objemem byl objem o velikosti 5 % u frakce první a 3,6 % u frakce druhé. Průměrnou hodnotou V150 u prvního ozáření byl objem o velikosti $13,4 \pm 5,77$ % a u druhé frakce BRT to byl objem o velikosti $12,8 \pm 5,4$ %.



Obrázek 14 - V150 (%)

4.5.9 Hodnota V200

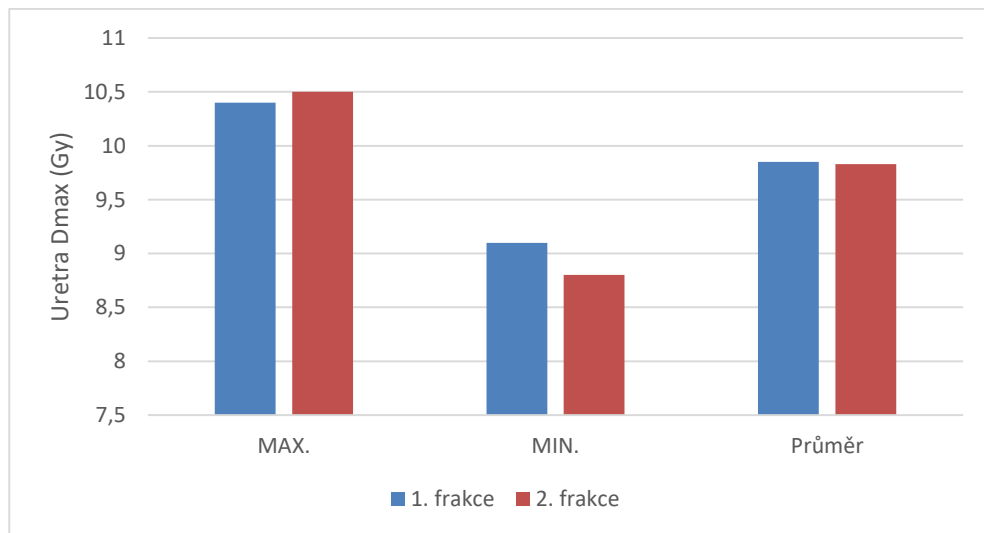
Posledním hodnoceným objemovým parametrem byla hodnota V200 (obrázek 15), kdy při první sérii byla největší zjištěná hodnota 12,9 % a u série druhé 11,1 %, naopak nejmenší zjištěnou hodnotou V200 u frakce první byla 1,3 % a u frakce druhé 1%. Průměrná hodnota u první iradiace byla $5,01 \pm 2,45$ % a u iradiace druhé $4,41 \pm 1,9$ %.



Obrázek 15 - V200 (%)

4. 5. 10 Maximální dávka na močovou trubici

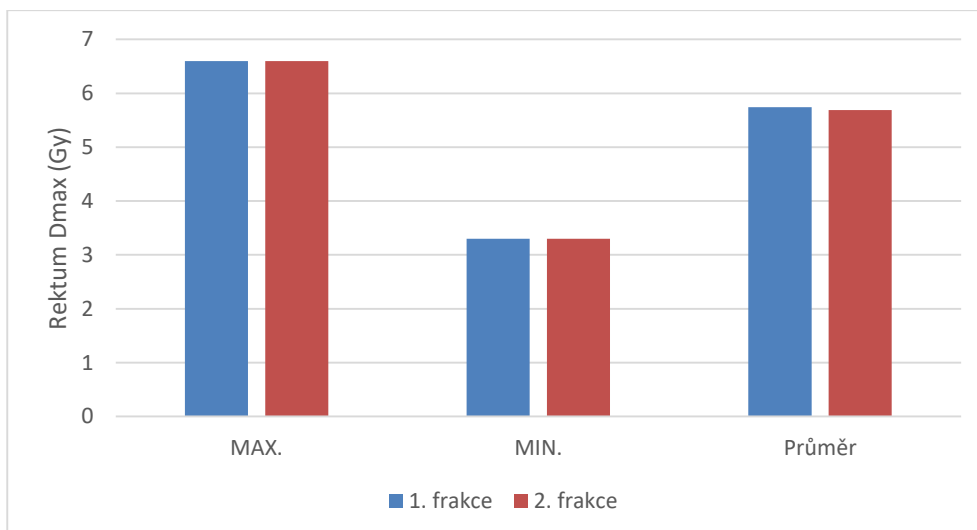
Hodnota uretra Dmax (obrázek 16), znázorňuje tolerovanou dávku na močovou trubici, kdy u první frakce byly získané hodnoty v rozmezí od 9,1 Gy do 10,4 Gy a průměrná hodnota u první iradiace byla $9,85 \pm 0,19$ Gy. U frakce druhé byly zjištěné hodnoty v rozmezí 8,8 Gy-10,5 Gy a průměrná hodnota byla $9,83 \pm 0,26$ Gy.



Obrázek 16 - Uretra Dmax (Gy)

4. 5. 11 Maximální dávka na rektum

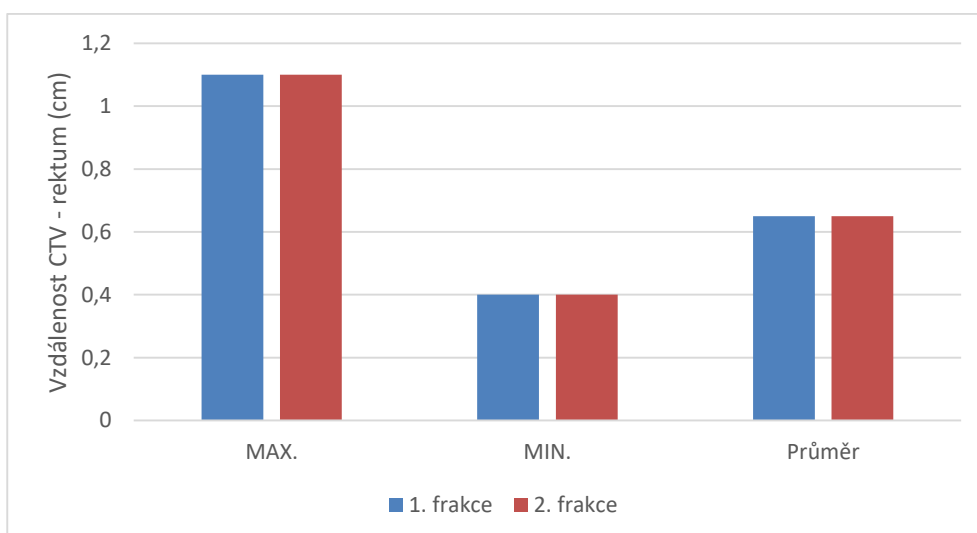
Dalším hodnoceným parametrem, který hodnotí dávku na kritické orgány je parametr rektum Dmax (obrázek 17), kde u první frakce byly získané hodnoty v rozmezí od 3,3 Gy do 6,6 Gy a průměrná hodnota u první iradiace byla $5,74 \pm 0,6$ Gy. U frakce druhé byly zjištěné hodnoty shodné s hodnotami první frakce, nepatrně se lišila pouze průměrná hodnota, která činila $5,69 \pm 0,64$ Gy.



Obrázek 17 - Rektum Dmax (Gy)

4. 5. 12 Vzdálenost CTV-rektum

Posledním hodnoceným kritériem byla vzdálenost objemu CTV a konečníku, kde je většina zjištěných hodnot jak pro první, tak pro druhou sérii ozařování stejná. Maximální vzdálenost byla u obou frakcí 1,1 cm, minimální zjištěná vzdálenost byla u obou frakcí 0,4 cm. Průměrná hodnota vzdálenosti pro obě iradiace činila 0,65 cm, liší se zde ale směrodatná odchylka, která je u první frakce $\pm 0,14$ cm a u frakce druhé $\pm 0,13$ cm.



Obrázek 18 - Vzdálenost CTV-rektum

5 DISKUZE

Cílem praktické části bakalářské práce bylo analyzovat vybrané parametry, které jsou důležité pro co nejkvalitnější provedení intersticiální brachyterapie prostaty, včetně jejího naplánování. Těmito parametry byly: počet použitých jehel, počet rovin, počet pozic, celkový čas, objem CTV, D90%, V100 cm³, V150 cm³, V200 cm³, Uretra Dmax, Rektum Dmax a vzdálenost CTV-rektum. Data byla analyzována u 80 pacientů, kteří podstoupili léčbu ve FNHK.

Pro danou problematiku byly nalezeny dva odborné články. Zatímco White et al. (2013) provedli dozimetrickou analýzu, ve které se snažili stanovit kvalitu plnění předem stanovených cílů pro dané klinické objemy u 104 pacientů (každý 2 implantace) léčených technikou HDR BRT, tak Lauche et al. (2016) provedli hodnocení dozimetrických parametrů u 126 pacientů při léčbě pomocí HDR BRT, která byla indikována jako boost k zevní radioterapii při využití pouze jediné frakce.

5.1 Počet jehel

Prvním porovnávaným parametrem byl počet využitých brachyterapeutických jehel, kdy jejich průměrný počet u souboru pacientů, který analyzoval White et al. (2013) byl 17 (stejně pro obě implantace). Od výsledků studie, kterou provedl Lauche et al. (2016) se průměrný počet příliš nelišil, neboť zde bylo použito nejméně 15 a nejvíce 17 jehel, v průměru tedy 16.

U pacientů popsaných v této bakalářské práci bylo v průměru využito 13 jehel, nejméně 8, naopak nejvíce BRT jehel bylo 19. Tyto hodnoty jsou shodné pro obě frakce.

5.2 Objem CTV

Průměrná hodnota CTV objemu u pacientů ze studie, kterou provedl White et al. (2013) je rozdílná pro první a druhou implantaci, kdy u první byla jeho průměrná velikost $71,16 \pm 18,6$ cm³ a u implantace druhé $78,94 \pm 21,73$ cm³.

U našeho souboru pacientů byla při první frakci průměrná hodnota CTV $35,3 \pm 13,67$ cm³ a u frakce druhé $34,29 \pm 12,78$ cm³. V článku Lauchea et al. (2016), nebyl tento parametr hodnocen.

5.3 D90(%)

Parametr D90% u pacientů ze studie Whitea et al. (2013) dosahoval stejných hodnot jak při první, tak u druhé frakce, kdy jeho hodnota v průměru činila $109,2 \pm 2,6\%$ (v rozmezí 102,3-118,4). V porovnání Laucha et al. (2016), byla jeho průměrná hodnota podobná a to 109 % (v rozmezí 107-111).

U pacientů léčených ve FNHK činila průměrná hodnota D90% při první frakci $110,54 \pm 4,36\%$ a u frakce druhé $110,68 \pm 4,61\%$.

5.4 V100(%)

White et al. (2013) stanovil průměrnou hodnotu tohoto parametru na $99,5 \pm 0,8\%$ (v rozmezí 93,7-100) pro obě implantace. Lauche et al. (2016) vypočetl pro tento parametr průměrnou hodnotu 98% (v rozmezí 97-99).

U našeho souboru pacientů byla průměrná hodnota V100 podstatně nižší než u zmiňovaných studií, kdy u první iradiace činila v průměru $34,29 \pm 13,28\%$ a u iradiace druhé $33,34 \pm 12,64\%$.

5.5 V150(%)

Dalším porovnávaným parametrem byl parametr V150, kdy White et al. (2013) stanovili jeho průměrnou hodnotu pro obě implantace $25,4 \pm 4,2\%$ (v rozmezí 15,5-42,2) a Lauche et al. (2016) vypočetl průměrnou hodnotu 29% (v rozmezí 27-32).

Průměrná hodnota u pacientů léčených ve FNHK byla pro první frakci $13,4 \pm 5,77\%$ a pro frakci druhou $12,8 \pm 5,4\%$.

5.6 V200(%)

Hodnota V200 u pacientů analyzovaných v článku Whitea et al. (2013) byla průměrně pro obě implantace $7,8 \pm 1,4\%$ (v rozmezí 4,7-13,2). U pacientů, které hodnotil Lauche et al. (2016) byla průměrná hodnota 8% (v rozmezí 7-9%).

U souboru pacientů, který byl analyzován v této práci, byla průměrná hodnota V200 při první frakci $5,01 \pm 2,45\%$ a pro frakci druhou činila tato hodnota $4,41 \pm 1,9\%$.

Ve studii, kterou provedl White et al. (2013), byla analyzována data 104 pacientů, kteří stejně jako pacienti léčení ve FNHK, podstoupili 2 implantace, ale lišil se u nich počet frakcí, neboť po provedení prvního BRT ozáření, byly pacientům aplikované katetry ponechány a poté, v ten samý den, po uplynutí stanovené doby, absolvovali frakci druhou. U některých pacientů byly indikovány i 3 frakce během jednoho dne. Počet frakcí je určován dle rozsahu onemocnění. Jeden z možných způsobů aplikace, který popisuje White et al. (2013) je dodání celkové dávky 45,5 Gy během dvou implantací, které jsou prováděny s odstupem jednoho týdne, kdy na jednu frakci je předepsaná dávka 7,25 Gy a pacient během jednoho dne absolvuje tři BRT ozáření. Po dokončení brachyterapeutické léčby následuje léčba pomocí lineárního urychlovače, u které je indikována celková dávka 39,6 Gy, na rozdíl od FNHK, kde pacient nejdříve absolvuje léčbu zevním ozářením a až poté následuje brachyterapeutické iradiace. Liší se i postup při aplikaci a následné kontrole brachyterapeutických jehel, kdy ve FNHK je při aplikaci využíván UZ a následně jsou pozice katétrů ověřeny RTG snímkem pomocí C-ramene, kdežto u pacientů ze studie, kterou provedl White et al. (2013), jsou katetry aplikovány pod UZ kontrolou a následně je jejich pozice ověřena pomocí CT.

Lauche et al. (2016) provedl analýzu u souboru 126 pacientů, u kterých byla indikována 1 frakce HDR BRT jako boost k zevnímu ozařování, během kterého pacient obdržel celkovou dávku buď 37,5 Gy/15 frakcí nebo 44 Gy/ 22 frakcí anebo 45 Gy/ 25 frakcí (odvíjí se od rozsahu onemocnění). Brachyterapeutické ozáření s dávkou na frakci 15 Gy bylo v tomto případě prováděno buď před anebo po zevní iradiaci v závislosti na dostupnosti brachyterapeutického aparátu anebo pokud byla u některého z pacientů indikována léčba ADT (androgendeprivační terapie), byl dodržen odstup dvou měsíců mezi těmito metodami. Stejně jako ve FNHK je aplikace jehel prováděna pod UZ kontrolou, rozdílem ale je, že pomocí UZ je zde kontrolována i jejich pozice. Zvláštností také je, že pokud je BRT prováděna před zevní radioterapií, jsou po dokončení brachyterapeutického ozáření pacienti aplikovány speciální fiduciární markery v podobě zrn, pomocí kterých je pacient při IGRT nastavován do správné polohy.

Námi hodnocené parametry počet rovin, počet pozic, celkový čas, uretra Dmax, rektum Dmax a vzdálenost CTV-rektum nebyly analyzovány v žádném z článků.

Vzhledem k menšímu počtu pacientů, kteří podstoupili léčbu ve FNHK, jejichž počet se během jednoho roku pohyboval v rámci jednotek, maximálně desítek a nedostatku zkušeností, nebylo možné vyhodnotit přesnější výsledky v praktické části bakalářské práce.

6 ZÁVĚR

Tato bakalářská práce se zabývá intersticiální brachyterapií prováděnou ve FNHK, blíže charakterizuje průběh intersticiální brachyterapie karcinomu prostaty, který představuje dle statistik nejčastější maligní onemocnění u mužů v rozvinutých zemích.

Teoretická část se mj. věnuje problematice obecné onkologie, ve které je popsána klasifikace nádorových onemocnění, možnosti diagnostiky zhoubných onemocnění a nejčastěji využívané léčebné strategie, mezi které patří systémová, chirurgická a radioterapeutická léčba.

Dále je v teoretické části popsána metoda intersticiální brachyterapie, její historický vývoj, možné indikace a kontraindikace jejího provedení, základy radiobiologie pro intersticiální brachyterapii a klinické aplikace u vybraných diagnóz, kde se detailněji věnuje metodě BRT karcinomu prostaty, u které je popsána anatomie prostaty, epidemiologie onemocnění, možné příznaky karcinomu prostaty, jeho diagnostika a průběh výkonu.

Praktická část bakalářské práce se věnuje intersticiální brachyterapii nádoru prostaty prováděné ve FNHK. Úvodem jsou popsány cíle praktické části, následně postup provedení této léčebné metody ve FNHK a vyhodnocení stanovených parametrů na souboru pacientů, kteří podstoupili léčbu touto metodou.

Data byla získána od 80 pacientů s karcinomem prostaty, u kterých byly následně vyhodnoceny parametry a dozimetrické veličiny a to: počet použitých jehel, počet rovin, počet pozic, celkový čas, objem CTV, D90%, V100 cm³, V150 cm³, V200 cm³, Uretra Dmax, Rektum Dmax a vzdálenost CTV-rektum.

Analyzovaná data jsou v dobré shodě s již publikovanými daty jiných autorů, kteří se rovněž zabývají HDR brachyterapií prostaty a to ať jako samostatné léčebné modality nebo jako v případě FNHK boostu k ozáření vnějšími svazky. Analyzovaná data by mohla pomoci při dalším rozvoji této léčebné metody ve FNHK a ke zkvalitnění plánování dávkové distribuce. HDR brachyterapie prostaty nabízí prostor pro další výzkum, který by mohl být zaměřen na hodnocení úspěšnosti léčby a rizika toxicity případně jejich korelaci s dozimetrickými parametry ozařovacího plánu.

7 POUŽITÁ LITERATURA

7.1 Primární zdroje

BINAROVÁ Andrea. *Radioterapie*. 2. vyd. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, 2012. 253 s. ISBN 978-80-7368-701-4.

HALPERIN, Edward. et al. *Principles and practice of radiation oncology*. 7. Lippincott Williams and Wilkins, 2018. 2448s. ISBN 9781496386793.

HYNKOVÁ, Ludmila. et al., *Základy radiační onkologie*. Brno: Masarykova univerzita, 2012. 247s. ISBN 978-80-210-6061-6.

SOUMAROVÁ, Renata. et al. *Onkologie: učební texty pro studenty 3. lékařské fakulty UK* [online]. 2 vyd. Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta: Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV, 2019 [cit. 2023-02-09]. 208s. ISBN 978-80-878-78-378. Dostupné z: https://www.lf3.cuni.cz/3LF-1478-version1-2019_soumarova_onkologie_978_80_87878_37.pdf

SOUMAROVÁ, Renata a Luboš, HOMOLA. *Intersticiální brachyterapie*. Brno: Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně, 2006. 151s. ISBN 80-210-4107-2

ŠLAMPA, Pavel. et al. *Radiační onkologie: pro postgraduální přípravu i každodenní praxi*. Praha: Maxdorf, 2021. 772s. Jessenius. ISBN 978-80-7345-674-0.

7.2 Sekundární zdroje

ADAM, Zdeněk. et al., *Speciální onkologie*. Praha: Galén, 2010. 417s. ISBN: 978-80-7262-648-9

DEVITA, Vincent. et al. *Cancer principles and practice of oncology*. 11. Lippincott Williams and Wilkins, 2018. 2432s. ISBN: 978 - 1496394637

KISS, Igor. et al. *Klinická onkologie pro mediky: Solidní nádory, nádory dětského věku a hematologické malignity* [online]. 3 vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2021 [cit. 2023-02-09]. 471s. ISBN 978-80-210-9908-1. Dostupné z: <https://portal.med.muni.cz/clanek-661-klinicka-onkologie-pro-mediky->

[solidni-nadory-nadory-detskeho-veku-a-hematologicke-malignity-treti-prepracovane-a-doplnene-vydani.html](https://www.medicína.cz/revue-onkologie/2021/12/solidni-nadory-nadory-detskeho-veku-a-hematologicke-malignity-treti-prepracovane-a-doplnene-vydani.html)

POPRACH, Alexandr. et al. *Zhoubné nádory močového měchýře*. Praha: Grada, 2021. 168s. ISBN: 978-80-271-2503-6

POVÝŠIL, Ctibor. et al., *Obecná patologie*. Praha: Galén, 2011. 290s. ISBN 978-80-7262-773-8.

VORLÍŘEK, Jiří. et al., *Klinická onkologie pro sestry*. 2. vyd. Praha: Grada, 2012. 452s. ISBN: 978-80-247-3742-3

VORLÍČEK, Jiří. et al., *Diagnostika a léčebné postupy u maligních chorob*. 2. vyd. Praha: Grada, 2004. 696s. ISBN: 80-247-0896-5

7.3 Odborné články

GONĚC, Roman, 2022. Léčba a diagnostika nádorových onemocnění v těhotenství. *Praktické lékařství* [online]. Solen s. r. o., 18(1), 9-13 [cit. 2023-04-02]. ISSN 1803-5256

GONĚC, Roman a Šárka, KOZÁKOVÁ, 2014. Cílená léčba versus klasická cytostatika. *Onkologie* [online]. Solen s. r. o., 8(5), 231–233 [cit. 2023-02-09]. ISSN 1803-5256

KREJČÍ, Karel. et al., 2010. Kožní nádory z Merkelových buněk. *Klinická onkologie* [online]. Česká lékařská společnost J. E Purkyně., 23(4), 210-217 [cit. 2023-02-10]. ISSN: 1802-5307

LAUCHE, Oliver. et al., 2016. Single fraction high dose rate brachytherapy using time transrectal ultrasound based planning in combination with external beam radiotherapy for prostate cancer: dosimetrics and early clinical results. *Journal of contemporary brachytherapy* [online]. Termedia publishing house ltd., 8(2), 104-109 [cit. 2023-04-12]. ISSN: 2081-2841. DOI: 10.5114/jcb.2016.59216

MOLNÁROVÁ, Alžběta. et al. 2010. Pooperační akcelerovaná parciální radioterapie karcinómu prsníka. *Klinická onkologie* [online]. Česká lékařská společnost J. E Purkyně., 23(6), 433-438 [cit. 2023-03-10]. ISSN 1802- 5307

- NOVOTNÁ, Veronika. et al., 2020. Nežádoucí účinky chemoterapie. *Onkologie* [online]. Solen., 14(1): 13–17 [cit. 2023-02-10]. ISSN: 1803-5345
- OHKUBO, Yu. et al, 2013. Interfractional change of high risk CTV D90 during image – guided brachytherapy for uterine cervical cancer. *Journal of Radiation Research* [online]. Oxford academic. 54(6), 1138–1145 [cit. 2023-04-02]. ISSN 1349-9157. DOI: 10.1093/jrr/rrt073
- PATEL, Aisha, 2020. Benign vs Malignant Tumors. *Jama oncology patient page* [online]. London North West University Healthcare NHS Trust., 6(9), 1488 [cit. 2023-02-09]. ISSN: 2374-2445. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.2592
- PETERA, Jiří, 2012. Brachyterapie nádorů ORL oblasti. *Onkologie* [online]. Solen., 6(5), 252-256 [cit. 2023-02-10]. ISSN: 1803-5345
- POHANKOVÁ, Denisa. et al. 2019. Brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem v léčbě časných stádií karcinomu prostaty. *Klinická onkologie* [online]. Česká lékařská společnost J. E Purkyně., 32(1), 52-57 [cit. 2023-04-05]. ISSN: 1802-5307. DOI: 10.14735/amko201952
- SOUMAROVÁ, Renata. et al., 2013. Moderní radioterapie lokalizovaného karcinomu prostaty. *Česká urologie* [online]. Česká lékařská společnost J. E Purkyně. 17(3), 154-165 [cit. 2023-03-22]. ISSN: 2336-5692
- SOUMAROVÁ, Renata, 2010. Brachyterapie karcinomu prostaty. *Onkologie* [online]. Solen., 4(2), 75-78 [cit. 2023-02-22]. ISSN: 1803-5345
- SOUMAROVÁ, Renata a Luboš, HOMOLA, 2007. Role intersticiální brachyterapie v multimodální léčbě solidních nádorů. *Rozhledy v chirurgii* [online]. ČLS J. E. Purkyně, 86(10), 533-539 [cit. 2023-02-16]. ISSN: 1805-4579
- ŠTÝTROVÁ, Pavla a BYDŽOVSKÁ, Ivana, 2018. Anaplastický astrocytom v graviditě. *Česká gynekologie* [online]. Česká lékařská společnost J. E Purkyně. 83(2), 119-122 [cit. 2023-04-02]. ISSN: 1805-4455
- WHITE, Evan. et al., 2013. High dose rate prostate brachytherapy consistently results in high quality dosimetry. *International journal of radiation oncology*,

biology, physics [online]. Elsevier Inc., 85(2), 543-548 [cit. 2023-04-12]. ISSN: 0360-3016. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.03.035

ZHANG, Xiaojuan a GUAN, Zhe, 2018. PET/CT in diagnosis and prognosis of osteosarcoma. *Frontiers in bioscience – Landmark* [online]. IMR press. 23(11), 2157-2165 [cit. 2023-04-02]. ISSN: 2768 – 6698. DOI: 10.2741/4696

7.4 Internetové zdroje

ČAPOUN, Otakar, 2023. Karcinom prostaty, In: *cus.cz* [online]. Adalo Solutions s.r.o. © Copyright 2023 [cit. 2023-03-30]. Dostupné z: <https://www.cus.cz/pro-pacienty/diagnozy/karcinom-prostaty/>

DUŠEK, Pavel, 2014. O nádorech prostaty, In: *linkos.cz* [online]. © Copyright ČOS ČSL JEP. 2014 [cit. 2023-03-30]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/onkologicke-diagnozy/zhoubne-nadory-muzskeho-pohlavniho-ustroji-c60-c62/o-nadorech-prostaty/>

LINKOS, 2023. Léčba lokální/ lokoregionální/ systémová, In: *linkos.cz* [online]. © Copyright ČOS ČSL JEP. 2023 [cit. 2023-02-11]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/slovnicek/lecba-systemova/>

LINKOS, 2005. Naše zkušenosti s HDR brachyterapií v léčbě karcinomu děložního čípku, In: *linkos.cz* [online]. © Copyright ČOS ČSL JEP. 2005 [cit. 2023-03-20]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/nase-zkusenosti-s-hdr-brachyterapii-v-lecbe-karcinomu-delozniho-cipku/>

MULTISCAN, 2020. S novým rokem byl uveden do provozu moderní lineární urychlovač. IN: *Multiscan.cz* [online]. © Copyright 2023 AKESO holding a.s [cit. 2023-03-23]. Dostupné z: <https://www.multiscan.cz/novinky/s-novym-rokem-byl-veden-do-provozu-moderni-linearni-urychlovac-1708>

ROUŠAROVÁ, Milena. et al. *Klasifikace nádorových onemocnění* [online]. Plzeň: Tribun, 2014 [cit. 2023-02-09]. 19s. ISBN 978-80-263-0829-4. Dostupné z: https://oid.fnplzen.cz/sites//Klasifikace_nadorovych_onemocneni.pdf

SANDOZ, 2023. Onkologie/Onkologická léčba. In: *Sandoz.cz* [online]. ©

Copyright Sandoz. s.r.o., 2023 [cit. 2023-02-09]. Dostupné z:

[Onkologie/Onkologická léčba | Sandoz Česká republika](#)

STANKUŠOVÁ, Hana. Národní radiologické standardy – radiační onkologie.

Věstník MZ ČR: Standardy zdravotní péče. 2016, (2), 67-175. Dostupné z:

<https://objekty.epis.cz/files/vestniky/vmzd-2-2016-02pdf.pdf>

ZDRAVOTNICKÁ STATISTIKA ČR, 2018. Novotvary 2018. In: *uzis.cz* [cit.

2023-03-30]. Ústav zdravotnických informací a statistiky. Praha. In: *uzis.cz*

[cit. 2023-03-30]. Dostupný z:

<https://www.uzis.cz/res/f/008352/novotvary2018.pdf>