

Univerzita Pardubice

Fakulta zdravotnických studií

Nepřesnost nastavení při radioterapii karcinomu plic, vliv dechových exkurzí

Jan Kučera

Bakalářská práce

2016

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2013/2014

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Jan Kučera**
Osobní číslo: **Z12122**
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Radiologický asistent**
Název tématu: **Nepřesnost nastavení při radioterapii karcinomu plic, vliv dechových exkurzí**
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. CLIFFORD CHAO, K.S. Practical essentials of intensity modulated radiation therapy. 3. vyd. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2014. ISBN 1451175817
2. ŠLAMPA, P., PETERA, J. Radiační onkologie. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2007. ISBN 9788024614434
3. HYNKOVÁ, L., ŠLAMPA, P. Základy radiační onkologie. 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2012. ISBN 9788021060616

Vedoucí bakalářské práce: **doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.**
Katedra klinických oborů

Datum zadání bakalářské práce: **1. října 2013**
Termín odevzdání bakalářské práce: **9. května 2016**


prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.
děkan

L.S.


Ing. Lukáš Čegan, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 1. března 2016

Prohlášení autora

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

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

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 9.5.2016

Jan Kučera

PODĚKOVÁNÍ

Tímto bych rád poděkoval svému vedoucímu bakalářské práce doc. MUDr. Jaroslavu Vaňáskovi, CSc. za ochotu, cenné rady a odborné vedení, které mi poskytl při vypracování teoretické i praktické části bakalářské práce.

ANOTACE

Práce se zabývá inter a intrafrakčními pohyby cílového objemu při radioterapii plic a vlivem dýchacích pohybů na přesnost aplikace záření. Významem metody respiratory gating. Využití CBCT.

KLÍČOVÁ SLOVA

Radioterapie, karcinom plic, IGRT, IMRT, respiratory-gating

TITLE

The inaccuracy settings in radiotherapy lung cancer and the influence of breathing excursions

ANNOTATION

The thesis describes the inter and intrafraction movements of the target volume during radiotherapy of lung and respiratory movements affecting the accuracy in the application of radiation and the importance of respiratory gating methods. Usage CBCT.

KEYWORDS

Radiotherapy, lung cancer, IGRT, IMRT, respiratory-gating

Obsah

0 Úvod.....	10
ČÁST TEORETICKÁ	11
1 Anatomie plic.....	11
1.1 Klasifikace nádorů, TNM.....	11
2 Základní rozdělení plicních tumorů.....	13
2.1 Bronchogenní karcinom	13
2.1.1 Nemalobuněčný bronchogenní karcinom	13
2.1.2 Malobuněčný bronchogenní karcinom	14
3 Etiologie a klinické příznaky	15
3.1 Klinické příznaky	15
4 Diagnostika	16
4.1 Skiagram plic	17
4.2 CT (počítačová tomografie)	17
4.2.1 Využití CT výpočetní tomografie	18
4.3 Nukleární magnetická rezonance	18
4.4 PET.....	19
4.5 Virtuální bronchoskopie.....	19
4.6 Bronchoskopie.....	19
4.7 Torakoskopie a videotorakoskopie	20
4.8 Funkční vyšetření plic	20
5 Radioterapie	22
5.1 Objev záření „X“ a vývoj.....	22
5.2 Klinické využití radioterapie.....	23
6 Zdroje záření v zevní radioterapii a techniky ozáření.....	24
6.1 Lineární urychlovače.....	24
6.2 CyberKnife	25
6.3 TomoTherapy	25
6.4 IGRT – Image-guided radiotherapy	26
6.5 IMRT – Intensity modulated radiotherapy, stereotaxe	26
6.6 RapidArc	26
6.7 Trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT).....	27
6.8 4D- konformní radioterapii (4D-CRT).....	27

6.8.1	Respiratory Gating	27
7	Metody k určení přesnosti zaměření	32
7.1	Planární radiografie	32
7.1.1	OBI- ON BOARD IMAGER	32
7.1.2	EPID	32
8	Plánování léčby zářením	33
8.1	Frakcionace	36
9	Nepříznivé účinky radioterapie	38
9.1	Systémové příznaky	38
9.2	Nežádoucí účinky lokální	38
9.2.1	Akutní radiační pneumonitida	38
	ČÁST PRAKTICKÁ	39
10	Metodika	40
10.1	Přehled odchylek jednotlivých pacientů	40
11	Diskuze	44
12	Závěr	46
13	Seznam použité literatury	47
14	SEZNAM PŘÍLOH	50
15	PŘÍLOHY	51

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1 Skiagram plic [dostupné z : http://new.propedeutika.cz/?p=424 , 6.2. 2016].....	17
Obrázek 2 HanyangMedRev.2014 [dostupné z: http://dx.doi.org/10.7599/hmr.2014.34.1.45]	35
Tabulka 1 TNM klasifikace bronchogenních nádorů	12
Tabulka 2 Patologická TNM klasifikace (pTNM).....	12
Tabulka 3 Průměrné odchylky pacient 1	41
Tabulka 4 Průměrné odchylky pacient 2	41
Tabulka 5 Průměrné odchylky pacient 3	41
Tabulka 6 Průměrné odchylky pacient 4	42
Tabulka 7 Průměrné odchylky pacient 5	42
Tabulka 8 Průměrné odchylky pro celý vzorek	42
Tabulka 9 Porovnání před a po frakčních odchýlení	42

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

C 34 – diagnóza karcinomu průdušek a plic

CNS – centrální nervový systém

CT/CBCT – počítačová tomografie, počítačová tomografie s kuželovitým svazkem záření

CTV – clinical target volume – bezpečnostní lem

CNS – centrální nervová soustava

DIBH – hluboké zadržetí dechu

DMLC – dynamický vícelamelový kolimátor

FDG – fluorodeoxyglukóza

GIT – gastrointestinální trakt

GTV – gross tumor volume – velikost nádoru

Gy – Gray – jednotka absorbované dávky

HU – Hounsfieldova jednotka- číslo kvantifikující stupeň absorpce RTG záření daným prostředím

IMRT – radioterapie s modulovanou intenzitou záření

IGRT – obrazem řízená radioterapie

ITV – vyznačuje ozařovanou oblast

LAT – laterální rovina

LNG – longitudinální rovina

MLC – vícelamelový kolimátor

MR – magnetická rezonance

NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic

OAR – organ at risk – nejvíce ohrožené struktury zářením

OBI – on board imager – integrovaný zobrazovací systém do lineárního urychlovače

PET – pozitron emisní tomografie

PTV - planning target volume – konečný zářený objem, zahrnuje pohyby tumoru

SCLC – malobuněčný karcinom plic

SABR – stereotaktická ablační radioterapie

VRT – vertikální rovina

WHO – světová zdravotnická organizace

0 Úvod

V současné době je vznik nádorových onemocnění stále častější příčinou úmrtí.

Zhruba u každého třetího obyvatele naší země vznikne v průběhu života alespoň jedna maligní choroba, a každý čtvrtý obyvateľ tomuto onemocnění podlehne. (Hynková, a kol, 2012 s. 7)

V teoretické části mé práce se stručně zabývám anatomii plic, nejčastějšími plicními tumory, postupem při diagnostice, plánování léčby a samotnou léčbou zářením. Dále metodami radioterapie, především využití systému respiratory-gating, který je díky schopnosti exponovat jen v určité části dechového cyklu velikým přínosem. Díky tomu je do tumoru aplikována přesná dávka záření za současného šetření okolních tkání. V praktické části se zabývám zpracováním inter a intrafrakčních odchylek, které mohou vzniknout během radioterapie a přínosem verifikačních systémů pro korekci těchto nepřesností.

Měl jsem k dispozici pět pacientů s diagnózou C 34, kteří podstoupili radioterapii karcinomu plic výše zmiňovanou metodou. Mým cílem je zhodnotit přesnost nastavení pacienta (resp. velikosti interfrakčních a intrafrakčních odchylek) během aplikace záření do cílového objemu.

ČÁST TEORETICKÁ

1 Anatomie plic

Dýchací soustava je složena z dýchacích cest a vlastního dýchacího orgánu, kterým jsou plíce. Plíce jsou párový orgán uložen ve dvou pleurálních dutinách – pravé a levé. Tyto dutiny jsou vystlány serózní pohrudnicí, která na povrchu plic přechází v poplicnici. Prostor mezi pravou a levou plící se nazývá mezihrudí (mediastinum), zde se nachází srdce a velké cévy, jícen a průdušnice.

Obě plíce jsou kuželovitého tvaru a nasedají na brániční klenbu, jejich výška je mezi 20-24 cm, hmotnost obou plic se pohybuje u mužů kolem 780g a u žen kolem 650g. Jejich tkáň je houbovitá, měkká a pružná. Barva se od narození mění ze světle růžové až do šedočerné, v závislosti na vdechnutých prachových částicích. Pravá a levá plíce se od sebe liší v počtu laloků, kdy pravá plíce má o jeden lalok více než plíce levá. Pravá má laloky 3 – horní, střední a dolní lalok. A levá laloky 2 – horní a dolní. (ŠLAMPA, a kol., 2007)

1.1 Klasifikace nádorů, TNM

Identifikace nádoru podle TNM je založena na stanovení T (tumor), N (noduli), M (metastáza).

T – tumor- Je označení pro primární nádor a číslice od 1 – 4 pojené s písmenem značí velikost primárního ložiska. Pokud ložisko dostupnými diagnostickými vyšetřeními nelze zjistit využívá se označení **T0**, jestliže nelze určit rozsah nádoru nebo nebyla provedena diagnostická vyšetření pro určení rozsahu primárního ložiska, je využíván symbol **TX**, nádor in situ (lokalizovaný v místě svého vzniku) **TIS**.

N – noduli – Jako „noduli“ je označen stav spádových mízních uzlin, které jsou klasifikovány číslicemi N1-N3 a značí narůstající poškození spádových uzlin. N0 je značen negativní nález a NX vyjadřuje nespecifický nález na uzlinách.

M – metastáza – Jedná se o sekundární nádor. Jeho lokalizace se může značně lišit od primárního tumoru. Písmenem **M** je značena přítomnost či nepřítomnost vzdálených metastáz a jsou dále upřesněna dle lokalizace (PUL – plicní meta., OSS – kostní meta., HEP – jaterní meta.). (WITTEKIND a kol., 2010, s. 20-22)

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

Tabulka 1 TNM klasifikace bronchogenních nádorů

pT	Primární nádor
pTX	primární nádor nelze histologicky hodnotit
pT0	bez histologických známek primárního nádoru
pTis	tumor in situ
pT1, pT2, pT3, pT4	zvětšující se velikost nebo lokální rozsah
pNX	sentinelové mízní uzliny nelze histologicky hodnotit
pN0	sentinelové mízní uzliny histologicky bez metastáz
pN1, pN2, p N3	histologicky zvětšující se postižení uzlin
pMX	vzdálené metastázy
pMX	vzdálené metastázy nelze mikroskopicky hodnotit
pM0	mikroskopicky bez vzdálených metastáz
pM1	vzdálené metastázy mikroskopicky

Tabulka 2 Patologická TNM klasifikace (pTNM)

(WITTEKIND a kol., 2010, s. 20-22)

2 Základní rozdělení plicních tumorů

Nádor je nová abnormální tkáň charakteristická zvýšenou angiogenezí a nekontrolovatelným růstem a prorůstáním do okolních. Tato tkáň nemá v organismu fyziologickou funkci. Proces vzniku nádoru se nazývá kancerogeneze.

Nádory plic dělíme podle biologického chování na benigní (tyto nádory tvoří méně než 10% plicních nádorů a jsou charakteristické pomalým růstem a neschopností dále se šířit po organismu (metastazovat), a maligní (ty jsou naopak invazivní, rychleji rostou a tvoří metastázy). (Adam, Vorlíček a kol., 2003)

Kromě primárních plicních nádorů (vznik z plicní tkáně) jsou plíce velmi častým místem záchytu sekundárních metastáz. Nejčastěji sem metastazují nádory prsu, sarkomy měkkých tkání, štítné žlázy, osteosarkom, nádory ledvin, GIT, ORL oblasti, prostaty a gynekologické nádory.

2.1 Bronchogenní karcinom

Je maligní nádor průdušek a plicního parenchymu. Nádorová masa prorůstá z průdušky do plic a naopak, proto není možné jednoznačně odlišit nádory vzniklé přímo z plicního parenchymu. Proto celou skupinu dle Mezinárodní klasifikace nemocí označujeme C33 (průdušnice, trachea) a C34 (průdušky a plíce). Dle WHO Bronchogenní karcinomy dělíme na nemalobuněčné (NSCLC) a malobuněčné (SCLC).

2.1.1 Nemalobuněčný bronchogenní karcinom

Nemalobuněčný bronchogenní karcinom (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC) tvoří nejpočetnější skupinu nádorů plicní tkáně, jedná se přibližně o 75-80% histologických klasifikací. NSCLC je charakterizován jako relativně pomalu rostoucí nádor s projevy regionální diseminace a poměrně nízkou citlivostí k radioterapii. K vzniku vzdálených metastáz těchto nádorů dochází obvykle později. U časných a lokálně pokročilejších stadií lze přistoupit k chirurgickému zákroku nebo k léčbě zářením. U pokročilých stadií je využívána chemoterapie případně v kombinaci s radioterapií. Histologicky do této skupiny patří spinocelulární karcinom, velkobuněčný karcinom, smíšené karcinomy (adenoskvamózní, mukoepidermoidní, adenoidně cystický karcinom), nediferencovaný karcinom a

adenokarcinom, který je z hlediska diseminace nejnebezpečnější a tvoří asi 40% bronchiálních nádorů. (Zatloukal P, 2001, s. 367)

2.1.2 Malobuněčný bronchogenní karcinom

SCLC (Small Cell Lung Cancer) tvoří asi o 20-25% podíl všech nádorových onemocnění. Pro tento novotvar je typický rychlý růst a časná diseminace. Metastazuje nejčastěji do kostí, jater, CNS a nadledvin. V léčbě převažuje chemoterapie a radioterapie, chirurgický zákrok lze aplikovat pouze u časných stadií. U léčby chemoterapií se léčebná odpověď dostaví 80-90%, je však jen dočasná, u většiny pacientů se dostaví recidiva. Řadíme sem karcinom ovískový, intermediální a ovískový smíšený.

Nemalobuněčný karcinom je dělen rozdělen do dvou skupin na limitované a extenzivní stadium. (Pešek M. a kol., 2002, s. 235)

3 Etiologie a klinické příznaky

Na vzniku karcinomu plic se podílí řada faktorů. Tyto faktory lze rozdělit na vnější a vnitřní. Vnitřní (endogenní) faktory jsou např. genetické predispozice a jako vnější (exogenní) faktor se uvádí např. kouření či znečištěné ovzduší, azbest, arsen, nikl, ionizující a ultrafialové záření. Nesčetné studie dokazují souvislost kouření a vzniku primárního karcinomu plic, jelikož tabákový kouř obsahuje iniciátory a promotory kancerogeneze. Statistiky hovoří o 85-90% pacientů s nádory plic, kteří v době zjištění onemocnění kouří nebo v minulosti aktivně kouřili. Uvádí se riziková hranice 200 000 cigaret, ale záleží též na způsobu kouření a hloubce inhalace. U Těžkého kuřáka je riziko vzniku karcinomu plic přibližně 10-15 %.

U celoživotních nekuřáků, kteří tvoří asi 10% pacientů s diagnosou C33 a C34 se jedná o tzv. spontánní karcinom. Tyto karcinomy se rozvíjejí na základě genetických predispozic. (Skříčková J., 2011, s. 6)

3.1 Klinické příznaky

Příznaky související s NSCLC jsou závislé na velikosti a lokalizaci tumoru. NSCLC je charakteristický dlouhým vývojem bez obtíží a pacientovi bývá diagnostikován, až v pozdějším stadiu kdy již chirurgické řešení není možné. Onemocnění se projevuje nově vzniklým kašlem nebo zhoršeným kuřáckým kašlem dále pak nechutenstvím, únavou a hubnutím. Při generalizaci do hrudní stěny má pacient kruté bolesti, při generalizaci na pleuru pociťuje dušnost. Neurologické projevy se vyskytují při metastatickém postižení mozku, kruté bolesti při generalizaci skeletu.

SCLS je nejzhoubnějším typem karcinomu plic, metastazuje již v časných stádiích. Nejčastěji do mozku. Symptomy podobné jako u NSCLC. (Skříčková J., 2010, s. 423)

4 Diagnostika

Prvním diagnostickým krokem ne jen u diagnostiky karcinomu plic je klinické vyšetření pacienta. Poslechem hrudníku může lékař objevit patologický poslechový nález a pohmatem vyšetří spádové lymfatické uzliny

V případě klinického nálezu následují zobrazovací vyšetření. Neexistuje univerzální modalita, která by zjistila všechny druhy nádorů, a proto se v mnoha případech neobejdeme bez kombinace více zobrazovacích metod, jejichž vzájemný vztah lze považovat za komplementární nikoli konkurenční. Hlavní význam diagnostického zobrazování tkví v prokázání nebo vyloučení přítomnosti novotvaru a poskytnutí nezbytných informací pro staging (velikost ložiska, lokalizace, ohraničení, šíření, postižení uzlin a přítomnost metastáz). (Cornier a kol, 2004, s. 54)

Využití zobrazovacích technik v onkologii umožňuje znázornit solidní nádory, jejich pozici a též slouží k plánování léčby zářením. Cílem plánování radioterapie je aplikovat maximální a přesnou dávku záření do cílového objemu za současné co možná největší protekce okolních tkání. Mezi nejčastěji využívané techniky RTG snímek hrudníku ve dvou na sebe kolmých projekcích a výpočetní tomografie, která tvoří obraz na základě rozdílné absorpce záření ve tkáních a následnému počítačovému zpracování.

CT a MR nám podávají informaci o rozsahu nádoru, postižení chrupavky, kosti, o spádových lymfatických uzlinách. Ultrazvukové vyšetření může pomoci ke zpřesnění informací o uzlinovém postižení v nadklíčcích a axilách a orgánech dutiny břišní, především v játrech. (Zámečník, 1982, s. 39-43)

Rozhodující pro diagnózu je pak biotické vyšetření za účelem stanovení histopatologického typu nádoru, stupně diferenciací a dalších parametrů, které pomáhají k upřesnění terapeutického postupu. K vyloučení nebo prokázání vzdálených metastáz nám poslouží některé metody nukleární medicíny, především pozitronová emisní tomografie (PET) a scintigrafie skeletu. PET podává informace o primárním nádoru, uzlinovém postižení, distančních metastázách a eventuálně o duplicitním zhoubném onemocnění. PET se stalo významným vyšetřením u pacientů s nádory, napomáhá s výběrem vhodné léčebné strategie. (Řehák, 2015)

Ke správné diagnostice jsou využívány fyzikální, laboratorní, radiologické, histologické či chirurgické vyšetřovací metody. Mezi nejzákladnější metody využívané pro diagnostiku karcinomu plic je RTG snímek.



Obrázek 1 Skiagram plic

4.1 Skiagram plic

Rentgenový snímek plic poskytne základní makroskopické posouzení nádorového procesu. Nevýhodou je malé prostorové rozlišení, které je kompenzováno tvrdou snímkovací technikou a dvěma na sebe kolmými snímky (boční a zadopřední).

4.2 CT (počítačová tomografie)

Roku 1971 byla vynalezena výpočetní tomografie, za vynálezce se považují Brit Godfrey Hounsfield a Američan Allan McLeod Cormack, kteří nezávisle na sobě učinili tento objev. Princip spočívá v měření absorbovaného záření při průchodu tkáněmi a mnoha úhlových projekcích. Rotující rentgenka emituje úzce kolimovaný svazek rtg záření ve tvaru vějíře. Průchozí záření je detekováno sadou detektorů. Po následném softwarovém zpracování vznikne prostorový snímek složený z tzv. voxelů¹. Tkáně s odlišnou hustotou a stavbou mají též odlišnou absorpci RTG záření. Výsledný obraz se skládá z nespočtu odstínů šedé. Pro preciznější odlišení tkání vznikla Hounsfieldova škála, která zobrazuje různou denzitu tkání –

¹ Voxel je prostorová jednotka rozlišení, podobně jako pixel pro 2D.

1000 HU + 3096 HU. (Vomáčka, a kol, 2012, s. 42). Příklady hodnot HU v různých tkáních jsou následující: - 1000 VZDUCH , - 50 TUK , 0 VODA , + 40 SVALY , + 1000 KOST

4.2.1 Využití CT výpočetní tomografie

CT vyšetření dokáže zobrazit skelet i měkké tkáně včetně většiny nádorů, čerstvého krvácení a abscesů. Kromě diagnostiky, je výpočetní tomografie také vhodná pro plánování chirurgických výkonů a radioterapie. Pod CT kontrolou můžeme provádět řadu intervenčních výkonů, jako jsou biopsie a drenáže. Využití CT v radioterapii dovoluje výpočet rozložení dávky ionizujícího záření v těle pacienta na základě denzity tkání. Využití počítačové tomografie s konickým paprskem (CBCT) při aplikaci radioterapie poskytuje kvalitní zobrazení tkání ve 3D. Tyto snímky jsou převedeny do plánovacího systému. CT zobrazení slouží k zaměření cílových objemů a kritických orgánů a dále pak k výpočtu distribuce dávky při ozáření. (Chudáček, 1993, s. 414)

4.3 Nukleární magnetická rezonance

Jedná se o nejmodernější zobrazovací metodu, která využívá vlastního pohybu protonů a neutronů (spinu) v jádře atomu přičemž vzniká magnetický moment atomového jádra. Pro zobrazení MR se využívá atomů vodíku, jelikož jsme ze 70 % tvořeni vodou je přítomnost vodíkových jader hojně zastoupena ve tkáních našeho těla. Díky vysokotkáňovému kontrastu magnetické rezonance je vhodná pro zobrazení všech tkání zejména ale k zobrazení CNS a jejich patologií. K tvorbě obrazu dochází za pomoci složitých softwarových algoritmů a výsledný obraz je výrazně lepší než u CT. O vývoj se zasloužili Paul C. Lauterbur a Peter Mansfield, kteří v roce 2003 obdrželi Nobelovu cenu za medicínu a fyziologii. (Vomáčka, a další, 2012, s. 47). Zatím nejsou známy negativní účinky radiofrekvenčních polí (krom termických) a proto lze MR opakovaně využívat u dětí i těhotných žen. Pro magnetickou rezonanci jsou využívány gadoliniové kontrastní látky. (Chudáček, 1993 s. 427)

4.4 PET

Pozitronová emisní tomografie je jednou z nejmladších metod v diagnostickém zobrazení. Jedná se o funkční zobrazení využívané v onkologii zejména k posouzení biologické povahy vyšetřovaného ložiska, napomáhá k rozhodnutí o nejúčinnější léčbě. Přináší informace o primárním nádoru, uzlinovém postižení a distančních metastázách. (Kolářová, a kol 2011, s. 23-26)

Pozitronová emisní tomografie, která k tvorbě obrazu využívá biologicky aktivních sloučenin značených krátkodobými radionuklidy. Pro kvalitu zobrazení využívá koincidenční detekci dvojice fotonů anihilačního záření o energii 511keV.

18fluorodeoxyglukóza (FDG) PET je využívána především u NSCLC tumorů plic, maligních lymfomů, melanomů, tumorů hlavy a krku, gynekologických a také kolorektálních karcinomů. V kardiologii je využíván k vyšetření při nemoci srdečních tepen nebo k zjištění úspěšnosti operační léčby by-passem srdečních tepen. Pozitronovou emisní tomografií využíváme v neurologii k určení oblasti mozku, která zodpovídá za epileptické záchvaty a také ke zjištění počínajících degenerativních chorob mozku, např. Alzheimerovy choroby. (Řehák, 2015)

4.5 Virtuální bronchoskopie

Jedná se o velmi novou metodu, která využívá snímků ze spirálního CT. Na obrazovce počítače se tedy zobrazí bronchiální strom v daném směru a v reálném čase, tím simulujeme běžnou bronchoskopii bez nutnosti zavedení bronchoskopu. Metoda se aplikuje u pacientů, kteří nejsou schopni podstoupit invazivní bronchoskopii nebo ji z nějakého důvodu odmítají. Výhodou je možnost zobrazit úseky bronchiálního stromu, které běžnou bronchoskopií není možné vyšetřit. (Fišerová J., 2004)

4.6 Bronchoskopie

Bronchoskopie je zcela zásadním vyšetřením při diagnostice plicního karcinomu. Jedná se o minimálně invazivní vyšetření prováděné především u nemocných, u kterých se plánuje chirurgický výkon. Bronchoskopie je prováděna nejčastěji v lokální anestezii flexibilním bronchoskopem. Flexibilním proto, že je možno zobrazit i periferní oblasti kam s rigidním bronchoskopem „nemůžeme“. Další neopomenutelnou výhodou je možnost odebrání tkáňového vzorku již během samotného vyšetření. (Fišerová J., 2004)

4.7 Torakoskopie a videotorakoskopie

Toto vyšetření umožňuje díky interkostálnímu vstupu do dutiny hrudní zobrazení pleuralní dutiny i plicí a možnost odběru vzorku na histologické vyšetření. Videotorakoskopické resekce jsou přístupem šetrnější než torakotomické. Vyžadují kratší dobu hospitalizace a mají lepší kosmetický efekt. Nelze však provádět palpační vyšetření tudíž je riziko že nebudou odhaleny hlouběji uložená ložiska. (Zatloukal, P., a kol, 2001)

Dále jsou využívána doplňková vyšetření pro stanovení rozsahu nemoci. Pro detekci metastáz v dutině břišní, především v játrech a orgánech retroperitonea je základním vyšetřením sonografie. U SCLC je součástí základní diagnostiky metastáz scintigrafie skeletu a CT mozku.

4.8 Funkční vyšetření plic

Algoritmus funkčního vyšetření plic:

1. anamnéza,
2. spirometrie,
3. TLCO/DLCO (objem plynu (O₂, CO) který je navázán v alveolárních kapilárách na erytrocyty za jednotku času)
4. ventilační scintigrafie
5. spiroergometrie

Funkční vyšetření plic umožňuje odhadnout rozsah plicní tkáně, která může být z diagnostických či terapeutických důvodů odstraněna. Při vyšetření se zaměřujeme na vitální kapacitu plic (VC- vital capacity) a vydechnutý plicní objem za 1 sekundu (FEV1- forced expiratory volume). FEV1 > 2 litry je hranicí pro pneumonektomii, FEV1 > 1 litr pro lobektomii a FEV1 > 0,6 litru pro klínovitou či segmentární resekci. VC a FEV1 > 60% náležitých hodnot umožňuje pneumonektomii a VC a FEV1 > 50% lobektomii. TLCO je faktor přenosu plynu v plicích. Hodnota < 40% představuje kontraindikaci plicní resekce. Spiroergometrii provádíme formou stupňované zátěže. Horním limitem pro resekční výkon byla stanovena na 10 ml/kg.min-1. (Fišerová J., 2004, s. 118-124, Hytych V., Causa subita, 2006)

Dynamické ventilační hodnoty

df – dechová frekvence

MV – minutová ventilace

MVV - maximální minutová ventilace

FVC- usilovná vitální kapacita

FEV 1 – usilovný vydechutý objem za jednu sekundu

FEV1/VC%,FEV1/FVC% -Tiffenaův index,usilovná vitální kapacita za 1 sek.v % VC či FVC

PEF – vrcholový výdechový průtok/rychlost/

Aex – plocha pod výdechovou částí křivky průtok-objem

MEF – maximální výdechové průtoky /rychlosti/ na různých úrovních FVC

Statické ventilační hodnoty:

TLC – celková plicní kapacita

VC – vitální kapacita (IVC,EVC)

VT – dechový objem

IRV – nádech ční rezervní objem

ERV – výdech a ční rezervní objem

RV – reziduální objem – nepřímo měřitelný objem

FRC - funkční reziduální kapacita (RV+ERV)

TGV-nitrohruční objem plynů

5 Radioterapie

5.1 Objev záření „X“ a vývoj

Radiační onkologie patří historicky mezi nejmladší lékařské obory a je v současné době považována za jednu z nejefektivnějších metod při léčbě tumorů. Její vznik velmi úzce souvisí s objevem paprsků „X“ r. 1895 Wilhelmem Konradem Röntgenem. První zmínky o pokusech s paprsky X v Čechách se datují již k roku 1896. Téhož roku Henri Bequerel učinil objev přirozené radioaktivity a o dva roky později Curie-Sklodowka izolovala radium z Jáchymovského smolince, to se na dlouhou dobu stalo nejvýznamnějším využívaným radioizotopem. K terapeutickým účelům bylo radium v Čechách poprvé využito prof. Jedličkou v roce 1902. V první polovině 20. století došlo k vývoji tzv. rentgenoterapie. Komplikované však bylo dostat požadované záření do cílového objemu bez poškození okolních orgánů a tkání. Po druhé světové válce došlo k velkému vývoji vysokoenergetických zdrojů (betatron, cyklotron, lineární urychlovač, kobaltové ozařovače) díky tomu bylo možné dopravit dostatečné množství záření do tumoru s vysokou přesností.

V roce 1951 byl instalován první kobaltový ozařovač na světě. Ve vyspělých zemích je zářením léčeno až 70% pacientů s nádory. Zvýšení přesnosti záření se pojí se snižováním rizika nepříznivých účinků ozáření. V posledních letech došlo díky začlenění „ času“ (jako čtvrtého rozměru) ke konformní radioterapii (4D radioterapie označována jako radioterapie řízená obrazem neboli IGRT metoda). Pro správnost terapie zářením je používáno mnoho verifikačních technik a principů, jako nejdůležitější z těchto principů jsou z hlediska přesnosti zaměření cílového objemu princip APARA (as precisely as really achievable) pro dosažení nejvyšší možné přesnosti zaměření novotvaru a z hlediska radiační zátěže pacienta (neozářených tkání) též princip ALARA (as low as reasonably achievable) pro snížení radiační zátěže okolních tkání na co nejmenší úroveň. Přesto s sebou i ozařování nese řadu vedlejších účinků, jako jsou například nevolnost, slabost též zarudnutí a vysychání kůže v oblasti záření, kterým se nejde vždy vyhnout. Většina komplikací ale po ukončení radioterapie zmizí.

Záření poškozuje buněčnou informaci (DNA) a tím zabraňuje průběhu buněčného cyklu. (Hynková, a kol, 2012, s. 9-11)

5.2 Klinické využití radioterapie

Kurativní radioterapie -Cílem kurativní (radikální) terapie je úplné vyléčení pacienta. Snahou kurativní radioterapie je dodat takovou dávku záření do tumoru, která jej eradikuje při přijatelné míře závažných komplikací.

Pooperační radioterapie - Cílem je zničit mikroskopické zhoubné buňky. Tím je zvýšena lokální kontrola. U pooperační (adjuvantní) radioterapie jsou dávky kolem 50Gy během pěti týdnů.

Předoperační radioterapie – Využívá se pro snížení velikosti a viability nádoru

Paliativní – U paliativní radioterapie jde o zkvalitnění života pacienta v pokročilém stadiu nemoci. Paliativní radioterapie ulevuje od nepříjemných obtíží, které se pojí s onemocněním.

Radioterapie s konkomitantní chemoterapií - Jelikož kombinace těchto dvou technik vykazala vyšší účinnost léčby, začala se využívat pro léčbu řady nádorových lokalit. Bohužel vyšší účinnost léčby je vykoupena vyšší toxicitou pro pacienta. (Kuna, P., a kol., 2005, 222 s.)

6 Zdroje záření v zevní radioterapii a techniky ozáření

Technologický vývoj umožnil praktické využití jednotlivých druhů záření a jejich energetických spekter. Odlišný charakter jednotlivých druhů záření s dalšími faktory ovlivňují průběh záření tkáněmi a umožňují tak dopravu záření do potřebné lokace (hloubka, vzdálenost). Průběh dávky záření lze graficky vyjádřit formou křivek (izodóz), ty charakterizují místa se stejnou hodnotou dávky.

Pro vytvoření izodozního plánu (ozařovacího plánu) je nutné softwarové zpracování izodóz ze všech ozařovaných polí.

V zevní radioterapii je využíváno též rentgenových přístrojů k ozařování zejména karcinomů kůže. Jejich výhodou a též nevýhodou je maximální dávka na povrchu těla (kůže). U nízkooenergetického záření (RTG ozařovače) je maximální dávka totožná s dávkou povrchovou a u vysokoenergetických lineárních či kobaltových ozařovačů se maximální dávka nachází pod povrchem (tzv. Build up efekt – šetření kůže).

Kobaltové a cesiové ozařovače, využívající jadernou energii uvolněnou při rozpadu jader, mají dnes využití především při paliativní a nenádorové léčbě. V současnosti jsou postupně vyřazovány z provozu (HYNKOVÁ a kol., [online]., str. 7), (Ullmann, 2004 str. 94).

6.1 Lineární urychlovače

Lineární urychlovač je dnes nejčastěji používaným přístrojem pro zevní radioterapii. Je využíváno jeho vysokoenergetického svazku fotonů nebo elektronů vznikajících na základě vysokonapěťového urychlení elektronů v trubici urychlovače a jejich prudkého zpomalení v hlavici urychlovače (brzdné záření, RTG záření, fotonové záření) nebo přímo použití urychlených elektronů.

Svazek fotonů vycházející z lineárního urychlovače je tvarován systémem pohyblivých vykrývacích clon (tzv. multi-leaf colimator, MLC). Tyto clony umožňují vytvoření individuálního nepravidelného tvaru ozařovaného pole. Umožňuje IMRT techniku radioterapie. Energie fotonů je závislá na konstrukci lineárního urychlovače lze volit energie od 4-25 MeV. Energie svazku je vztažena k hloubce ozařovaného ložiska.

Modernizace přístrojové techniky a integrace zobrazovacích systémů do moderních lineárních urychlovačů vedla k významnému zpřesnění radioterapie. Díky těmto přídavným zobrazovacím systémům je možno zjistit a korigovat případné odchylky, které se mohou objevit mezi jednotlivými frakcemi tak i v průběhu samotného ozařování. Nepřesnosti, které se objeví mezi jednotlivými frakcemi, mohou být způsobeny např. nepřesným uložením pacienta na ozařovací stůl nebo anatomickými změnami (váhový úbytek či otok zářené oblasti). Odchylky vzniklé během frakce jsou nejčastěji způsobeny pohyby orgánů nebo dýchacími pohyby. Pro korekci dýchacích pohybů jsou moderní ozařovače vybaveny speciální technikou respiratory-gating.

Při použití radioterapie řízené obrazem je před aplikací frakce proveden kontrolní snímek. Buď 2D portálový RTG snímek ozařované oblasti z pohledu ozařovací hlavičky a nebo 3D CT. Projekce jsou porovnány s referenčními snímky z plánování terapie a jsou provedeny korekce. U portálového snímku se provádí srovnání vzhledem ke skeletárním strukturám, u 3D snímku i k měkkým tkáním. V případech, kdy odchylky není možné kompenzovat, je nutné provést nový plán léčby. Tato technika využívající aktuálních snímků je označována jako tzv. Obrazem řízená radioterapie – IGRT. Zatím nejvyšším technologickým stupněm kombinace zobrazovacích systémů a přesnosti distribuce dávky záření jsou zařízení **CyberKnife**, **TomoTherapy** a **ArcTherapy**. (Dorotík J, 2006)

6.2 CyberKnife

Jedná se o lineární urychlovač velmi malé hmotnosti, který je umístěn na robotickém pohyblivém rameni s možností pohybu v šesti osách. Pacient je během frakce sledován pomocí zobrazovacího systému a ve chvíli, kdy dojde ke změně polohy, systém zastaví ozařování a podle snímků robotická paže zaměří lineární urychlovač přesně do požadovaného ložiska. Je schopen detekce a korekce interfrakčního a intrafrakčního pohybu cílového objemu. (Binarová, A., 2010)

6.3 TomoTherapy

U této metody se svazek fotonů lineárního urychlovače využívá jak k ozáření, tak k CT snímkování a zjišťování případných odchylek. Tato metoda využívá rotující lineární urychlovač, který ve tvaru spirály rotuje kolem pacienta.

6.4 IGRT – Image-guided radiotherapy

Obrazem řízená radioterapie je aktuální pro všechny druhy rakoviny. Jedná se o verifikační systém využívající aktuálních snímků pořízených pomocí CBCT v průběhu záření k trojrozměrné kontrole polohy pacienta i cílového objemu. Snímky z CBCT nejsou tak kvalitní jako z diagnostického CT, ale dost kvalitní k rozeznání skeletárních a tkáňových struktur. V okamžiku plánování léčby ozařovací plán zobrazuje pozici svazků.

Mezi jednotlivými frakcemi záření vznikají odchylky, které jsou vzniklé například mírnou změnou polohy pacienta, otokem v ozařované oblasti nebo úbytkem váhy či pohybem orgánů pacienta. Tyto faktory mohou vést k nedostatečné aplikaci záření do cílového objemu anebo naopak může dojít k tomu, že kritické orgány dostanou dávku znatelně větší.

IGRT se zaměřuje na „srovnávání vnitřních struktur“. Integrace zobrazovacích systémů do lineárních urychlovačů umožňuje zjistit a upravovat možné chyby polohy pacienta. Projekce získané těsně před ozářením jsou porovnány s referenčními snímky pořízenými při plánování léčby. (Binarová, A., 2010)

6.5 IMRT – Intensity modulated radiotherapy, stereotaxe

Radioterapie s modulovanou intenzitou využívá svazek záření ve tvaru cílového objemu. Díky IMRT je možné ozařovat geometricky složitější cílové objemy a ještě více šetřit pacientovy okolní orgány. Jedná se o zdokonalenou verzi konformní radioterapie. Předpokladem pro IMRT je pomocí transverzálních řezů a zakreslení cílových objemů vytvořit ozařovací plán. Systém poté rozdělí ozařované pole na jednotlivé pixely, pro které vypočítá hodnoty záření. Základem techniky IMRT je cíleně nehomogenní rozložení dávky v ozařovaném poli a inverzní plánování. Obecně se jedná o celkem komplikovaný a zdlouhavý proces. Příprava IMRT ozařovacího plánu zabere zkušenému lékaři 1-2hodiny. (Binarová, A., 2010)

6.6 RapidArc

IMRT RapidArc je technicky pokročilejší typ IMRT radioterapie. Základní vlastností IMRT RapidArc je, že pomocí kyvu gantry lineárního urychlovače dokáže dodat do cílového objemu trojrozměrně tvarovanou dávku. Ostatní techniky dodávají dávky do cílového objemu z několika přesně definovaných statistických polí. Technika RapidArc přišla na trh teprve nedávno a přinesla s sebou řadu dosud nevídaných výhod. Jedná se o zdokonalenou metodu

IMRT, kdy dodáme požadovanou dávku záření do cílové oblasti s výrazně vyšší přesností a zkráceným časem, přesněji 2- 8x rychleji, a to v průběhu jednoho kyvu lineárního urychlovače. Na základě algoritmu plánování, lze také současně modulovat tři parametry ozáření (Tvar apertury ozařovacího pole pomocí mnoholistového kolimátoru, dávkový příkon, rychlost rotace gantry). (Ullmann, 2009)

6.7 Trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT)

3D konformní radioterapie je dnes základní ozařovací technikou. Jedná se o typ radioterapie, která využívá trojrozměrného plánování, kdy je ozařovací objem co nejvíce přizpůsoben léčené oblasti. (Motol, 2015). Používá se více tvarovaných vstupních polí a rozložení dávek do 19 cílových objemů. Ve srovnání s dřívější konvenční radioterapií (2D radioterapií) je možné ozářit cílový objem s minimálním zatížením zdravých tkání a orgánů. Základem pro 3D plánování je použití trojrozměrných zobrazovacích technik jako jsou výpočetní tomografie CT, magnetická rezonance MR a pozitronová emisní tomografie PET/CT.

6.8 4D- konformní radioterapii (4D-CRT)

4D konformní radioterapie je metoda, která je schopna kompenzovat pohyby pacienta či pohyby nádoru a synchronizovat je do takové míry, aby bylo možno zářit objem, který se během terapie pohybuje. U radioterapie tumorů v oblasti hrudníku se využívá metoda respiratory-gating, při níž pacient dýchá normálně a k ozáření dochází jen v určité fázi dýchacího cyklu. Tuto techniku podporují ozařovače mající speciální integrované zobrazovací systémy. (EDITOR, K., 2014)

6.8.1 Respiratory Gating

Jedná se o systém korekce pohybů cílového objemu v reálném čase.

Obrazem řízená radioterapie (IGRT) a radioterapie s modulovanou intenzitou záření (IMTR) může doručit vysoce konformní radiační dávku do cílového objemu, přičemž se vyhne sousedním kritickým objektům. Avšak pohyb orgánu zvláště dýchací pohyb, přináší technickou výzvu pro plánování IGRT/ IMRT. Pohyb tumoru má za následek buď to, že je do nádoru aplikována nižší, než je požadovaná dávka nebo kritická místa přijmou více, než bylo plánováno. Běžný přístup pro zodpovězení této otázky může být zařazen do třech kategorií:

◦ **čekat na ložisko (místo, cíl)**

◦ **sledovat ložisko; nebo**

◦ **ložisko předpovídat**

Čekání na ložisko (místo, cíl)

Tato koncepce znamená, že můžeme očekávat ložisko v určité pozici během určitého intervalu dýchacího cyklu. Přesný obraz dýchacího cyklu je určen včas počítačovou tomografií (CT). Tento samý interval je použit pro dodání radiace, tudíž zajišťující reprodukovatelnou polohu pro cíl. Předpoklad pro tuto metodu je, že ložisko bude v poloze, kdy dýchací cyklus pacienta může být využit pro definování jeho polohy. Aby byl napodoben dýchací cyklus pacienta, vnitřní nebo vnější indikátory musí být umístěny na tělo pacienta, signál z pohybu indikátoru je pak zaznamenán a dán do vzájemného vztahu s pohybem ložiska. Podíl dýchacího cyklu může být označený jako „gate“ (brána) pro zobrazení pacienta a pro léčebné ozáření. Tato metoda je také známá jako „gating“. (EDITOR, K., 2014)

Sledovat ložisko (místo, cíl)

K určení umístění ložiska v reálném čase a k znovu zaměření paprsku ke sledování cíle jsou využívány odlišné zobrazovací metody. Tato metoda je také nazývána „tracking (sledování cíle)“, protože je paprsek nastaven na ložisko a při pohybu jej sleduje.

Předpovídání ložiska

Tato kategorie používá matematický model vzoru dýchání, který je odvozen z obrazových studií pacienta. Tento model je pak používán k předpovědi umístění ložiska v jakémkoliv čase.

6.8.1.1 Metoda vstupní „gating“

Metoda „gating“ byla poprvé představena téměř před dvaceti lety. Vstupní „gated“ signál byl vytvořen za použití zlatých indikátorů implantovaných do ložiska a byl použit signál k řízení systému lineárního urychlovače pracujícím v reálném čase.

Později, na universitě California – Davis, byl použit signál z videokamery k řízení lineárního urychlovače. Tento systém je běžně označován jako Real – Time Position Management (RPM) Respiratory Gating System

Krabička z plastové hmoty je umístěna na vrchol hrudní stěny pacienta nebo na oblast břicha. Dva bílé body na lokalizační krabičce odráží světlo, které je zachyceno infračervenou kamerou. Když infračervená kamera zachytí signál, je vzor dýchání vytvořen. Vzor dýchání se bude podobat křivce sinusoidy.

Vstup (gating) může být založen na kritériu fáze nebo amplitudy, z nichž oba způsoby mají svá úskalí. Avšak komplikované je určit vstupní („gating“) okno za časové období, kdy je pohyb cíle minimální. Dýchací signál je převeden na vstupní signál a ten je pak použit k zapnutí/vypnutí paprsku CT tomografu během obrazového studia pacienta. Poté, co je léčebný plán stanoven, stejné vstupní okno je použito pro ovládání paprsku lineárního akcelérátoru zapnuto/vypnuto.

Nutná je spolupráce pacienta.

Další navrhovaná metoda byla označena jako **řízení aktivního dýchání (ABC)**. Dýchání pacienta je neustále monitorováno pomocí přístroje ABC. Při přednastaveném plicním objemu během nádechu nebo výdechu je proud vzduchu pacienta dočasně zablokován a tím potlačen pohyb dýchání. Ozařování je zapnuto pouze během této doby. Tato metoda je známa pro svou jednoduchost a vysokou přesnost, avšak pro její zavedení je třeba zařízení ABS.

Technika „**the deep inspiration breath - hold “DIBH** (hluboké zadržení nádechu) byla použita v Memorial Sloan – Kettering Cancer Centre (MSKCC). Technika DIBH zahrnuje instruování pacienta, vyzývání ho k dýchání na úrovni opakovaného hlubokého zadržování dechu. Pacientovo dýchání je monitorováno spirometrem pomocí speciálního připojeného počítače během simulace. Pohyb nádoru je odhadován porovnáním volného dýchání při CT skenu a při DIBH CT skenu. Dostupné komerční spirometrické produkty jsou VMAX Spectra

20C nebo SpiroDyn 'RX , které mohou být použity k aplikaci této metody. (EDITOR, K., 2014)

Jisté úsilí bylo vloženo do omezování dýchání pacienta za použití stereotaktického tělního rámu s ohebnou deskou, která je tlačena na pacientovu břišní dutinu. Ve srovnání s údaji pro pacienty bez stlačování byl pohyb nádoru snížen z 0,8-2cm (průměrná hodnota 1,2 cm) na 0,2-1,1 cm (průměrná hodnota 0,7cm. Pro tuto metodu je typické použití jedné čtvrtiny až jedné třetiny dýchacího cyklu kdy je paprsek zapnut. „Gating“ signál nemusí přesně odrazit skutečnou polohu cíle. (EDITOR, K., 2014)

6.8.1.2 Metoda „tracking“ sledování cíle

Protože „gated“ léčení má nevýhody dlouhého léčebného času, výzkumníci zkoumají možnost sledování cíle v reálném čase při získání toho samého léčebného účinku při zkrácení času léčení.

Sledování ložiska vyžaduje dva kroky:

- ° lokalizaci ložiska a

- ° sledování ložiska

Existuje několik metod pro lokalizaci ložiska v reálném čase. Rentgenologický systém poskytuje praktické řešení tohoto problému. Rentgenologický systém může sledovat implantovaný (základní) indikátor v ložisku a přes zpětnou vazbu uzavřeného obvodu dát pokyn lineárnímu urychlovači kam ozařovat.

Vnitřní (in-room) zobrazovací postupy pomocí Cyberknife a Brain Lab nabízejí podobnou realizaci, kdy dva rentgenové přístroje jsou spárovány se dvěma obrazovými deskami. Jiní výrobci lineárních urychlovačů používají do gantry integrovaný (palubní) zobrazovač (OBI imager) schopný získat údaje pomocí kuželového paprsku CT. (EDITOR, K., 2014)

Murphy shrnul čtyři přístupy pro sledování nádoru v reálném čase:

- ° pohyb lehátka

- ° pohyb paprsku

- ° pohyb lineárního urychlovače

- ° pohyb dynamického vícelamelového kolimátoru (DMLC).

Protože **DMLC** je ve většině klinických center dostupný, je DMLC ke sledování nádoru ten nejvhodnější, ačkoliv všechny metody by měly být srovnatelné, pokud jsou správně používány. Několik výzkumných skupin zkoumalo tuto záležitost a vyvinulo algoritmus pro optimální pohyb DMLC.

Přestože byly vyvinuty různé techniky pro lokalizaci a sledování nádoru, zavedení této techniky je stálou výzvou. Jeden základní problém s lokalizačními algoritmy je, zdali je přesně lokalizováno skutečné ložisko. Jak vnitřní tak vnější vlastnosti (jako jsou indikátory nebo tvar nádoru) pro lokalizaci cíle nemusí být dostatečné pro představu skutečného cíle. Nakonec citlivá zjišťovací metoda sledování chyb by měla být použita pro jakoukoliv „tracking“ techniku k zajištění správné dávky radiace.

6.8.1.3 Metoda „predicting“ předpokládání

Problém omezené možnosti kontinuálně zobrazit cílový objem pomocí sledovací („tracking“) metody by mohl být překonán, kdyby zde byl způsob, jak předvídat polohu ložiska. Tato metoda se nazývá metodou předpokládání („predicting“). Hlavní rozdíl mezi sledováním a předpokládáním je to, že **je potřeba model** pro předpověď umístění ložiska. Jsou tři hlavní kroky pro „predicting“ metodu předpokládání, ověřování a dávkování. „Predicting“ model může být zkonstruován buď za použití křivky dýchání pacienta nebo čtyřrozměrným (4D) CT obrazem k identifikaci rozsahu pohybu ložiska. (EDITOR, K, 2014)

7 Metody k určení přesnosti zaměření

7.1 Planární radiografie

Planární (2D) radiografie je využívána pro přesné stanovení pacientovy polohy a cílové tkáně před ozařováním. Lineární urychlovač může být vybaven např. přídavným RTG zobrazovacím systémem tzv. OBI - ON-BOARD Imager System (zobrazovací systém instalovaný přímo na ozařovači), In Room CT (CT v místnosti ozařovače) nebo EPID – elektron portal imaging device (elektronický portálový zobrazovací systém).

7.1.1 OBI- ON BOARD IMAGER

Jedná se o RTG zobrazovací systém instalovaný přímo na gantry lineárního urychlovače kolmo na centrální osu ozařovače. Rentgenový paprsek OBI systému je nastaven na izocentrum vysokofrekvenčního paprsku lineárního urychlovače. Před samotným ozářením je proveden 2-D RTG snímek nebo CT s široce modulovaným svazkem záření. Pořízené snímky porovnáme s referenčními obrazy nebo s planárními snímky. Fúzí jsou zjištěny případné odchylky. Jejich korekce eliminuje chyby v polohování pacienta mezi jednotlivými frakcemi. (Binarová, 2010, s. 84)

7.1.2 EPID

Jedná se o portálový zobrazovací systém. Detektor megavoltových fotonů, který se nachází pod pacientem přímo naproti hlavici lineárního urychlovače (zdroje megavoltových fotonů).

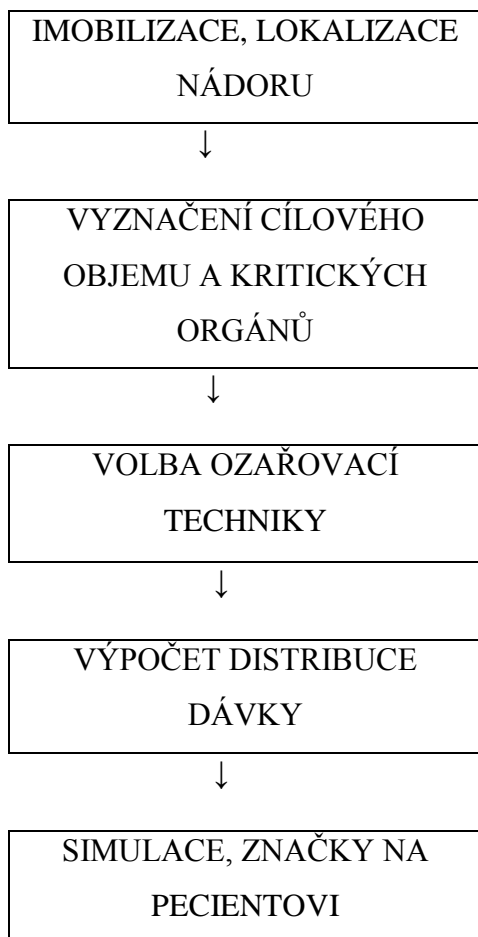
Po napolohování pacienta do plánované polohy je provedena předozadní projekce požadované části těla. Pořízený snímek je následně porovnán s rentgenogramem, což je snímek vypočtený ze série CT řezů.

Na portálovém snímku jsou zřetelně vidět kosterní struktury, které umožní korekci polohy pacienta na původně předdefinovanou pozici. (Binarová, 2010, s. 97-102)

8 Plánování léčby zářením

Samotnému ozáření pacienta předchází velmi důležitý a náročný proces plánování léčby. Příprava pacientova ozařovacího plánu probíhá na simulátoru, ten umožňuje simulovat, lokalizovat a verifikovat cílové objemy. Využívány jsou simulátory založené na fluoroskopickém principu (konvenční simulace) a CT simulátory s inkorporovaným CT přístrojem (virtuální simulace). Snímky jsou prováděny ve stejné pozici jako následné ozařování. CT simulátor je takřka totožný s diagnostickým CT, navíc je vybaven lasery pro zaměření ve třech rovinách vertikální, laterální, longitudinální (X, Y, Z).

Fixace je jednou z nejdůležitějších podmínek pro správnost provedení frakce a pro reprodukovatelnost polohy. Způsoby fixace a polohy pacienta jsou individuální a liší se podle lokalizace nádoru. Provádí se nejčastěji komerčně vyráběnými polohovacími pomůckami (např. masky, klíny, vakuová fixace). Speciální případy si žádají využití stereotaktického rámu či anestezie zejména u nespolupracujících pacientů. Následně se pomocí linií a značek provede orientační lokalizace nádorového ložiska, tyto linie vyznačují souřadnicový systém umožňující přenést plánovací systémem vypočítaný ozařovací plán na tělo pacienta. Následně je provedeno plánovací CT zobrazení. To poskytne kvalitní anatomické zobrazení. Posléze jsou na předem zakreslené značky umístěny RTG kontrastní značky. Pacientovi je provedeno CT s řezy v rozmezí 2-20mm. Výhodou inkorporovaného CT přímo do simulátoru je především možnost provedení CT zobrazení ihned po zakreslení značek, tím se minimalizuje riziko chyb spojených s opětovným fixováním pacienta. Po správném nastavení jsou data (3D řezy se zaznamenanými parametry stolu a gantry) odeslány do plánovacího systému. Radiologický fyzik vykreslí v CT řezech kontury těla a rizikových orgánů. Poté lékař zakreslí cílové objemy GTV, CTV, PTV a určí izocentrum ozařovaného pole. Pro adekvátní zakreslení cílových objemů je důležité zohlednit některé faktory ovlivňující polohu ložiska, jako jsou: pohyblivost tumoru, pohyby během předléčebného zobrazení způsobené dechovými exkursemi, dechové exkurse během plánování na CT a při terapii (4D). Často se uvádí velikost bezpečnostního lemu 1 cm. Fyzik vytvoří protokol, ve kterém označí požadované zacílení izocentra tedy úhel gantry, clony kolimátoru a polohu stolu. Znehybnění pacienta zajistí přesnost a reprodukovatelnost při další frakci. V případě ozařování v oblasti hrudníku se ozařuje s použitím klínových podložek pod hrudníkem a opěrek horních končetin. Optimální polohu na ozařovacím stole, po celou dobu léčby určuje onkologický lékař. (Hynková, a kol, 2009)



Před každou frakcí následuje kontrola správnosti nastavení. K tomuto ověření slouží integrované zobrazovací systémy do ozařovače (OBI), umožňující portálové snímky či techniku IGRT.

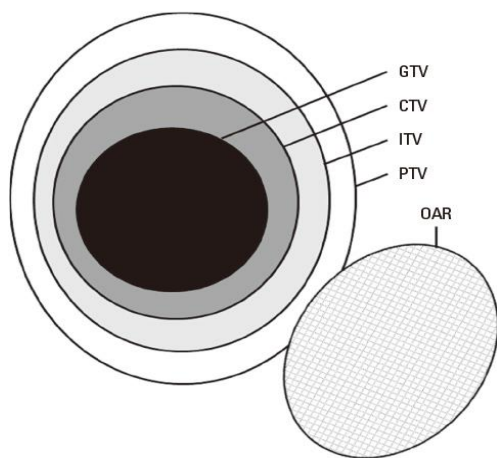
„Cílový objem je oblast, do které chceme aplikovat co nejvyšší dávku záření (tumorocidní dávku) s cílem destrukce nádorových buněk.“ (Binarová, 2010 s. 26)

GTV– makroskopická, viditelná tkáň – Gross tumor volume charakterizuje oblast vlastního nádoru. Jedná se o cílový objem, do něhož je nutné zajistit dodání přesné dávky záření.

CTV – mikroskopická, potencionální šíření nádorové káně – clinical target volume – neboli také bezpečnostní lem je oblast kolem nádoru s potenciálem mikroskopického šíření nádorových buněk. U pacientů bývá nezřídka nutné označit více CTV, příkladem je radikální ozáření CTV1 může být charakterizována jako oblast zahrnující primární tumor a přilehlé vysoce rizikové oblasti a CTV2 někdy i CTV3, představuje oblasti s rizikem postižení indikované k profylaktickému ozáření.

PTV – kompenzace pohybů orgánu – planning target volume je konečný objem určený radiačním onkologem během plánování terapie. Vytvoření tohoto lemu se pojí s riziky pohybu orgánu během záření, též bývá někdy označován jako bezpečnostní lem. Okraj je soustředěn okolo GTV a CTV. Tato tzv. rezerva by měla být sestavena podle analýzy nejistot. V praxi je většinou výsledkem kompromisu mezi dvěma pravidly: za prvé je důležité ujistit se, že CTV obdrží předepsanou dávku, a za druhé musí být zajištěno, aby kritické orgány neobdržely nadměrnou dávku. (Šlampa, a další, 2007 s. 54), (Kolářová, a kol., 2008, s. 95)

ITV – irradiated target volume – vyznačuje oblast vystavenou ionizujícímu záření a tzv. vnitřní lem (internal margin), který zohledňuje fyziologické pohyby a pozici CTV během záření.



Obrázek 2 Cílové objemy

OAR– organ at risk – je oblast v blízkosti PTV a označuje nejvíce kritické struktury z hlediska poškození zářením.

Mezi nejvíce senzitivní orgány patří:

- Mozek - mozkový kmen
- Hlava a krk – čočka oka, příušní slinné žlázy
- Hrudník – mícha, plíce, srdce
- Břicho – mícha, tenké střevo, ledviny, játra
- Pánev - močový měchýř, konečník, kyčelní klouby, tlusté střevo, tenké střevo (Mayles, a kol, 2007, s. 639-641)

8.1 Frakcionace

Nádorové buňky a tkáň mají omezenou regenerační schopnost. Celková dávka např. 60-70 Gy musí být rozdělena tzv. frakcionována, aby bylo dosaženo maximální destrukce nádorových buněk a zároveň, aby zdravé tkáň měly čas na regeneraci. Frakcionace se provádí dle konvenčního frakcionačního režimu rozdělením celkové dávky na denní ložiskové dávky tzv. **normofrakcionace** 5 frakcí za týden 1,8 – 2. Dávka je frakcionována z důvodu snížení pozdních nežádoucích účinků a zachování kvality léčebného efektu. Faktorem limitujícím efektivitu léčby zářením je velikost nádoru. U rozměrných tumorů lze radioterapii využít spíše jako paliaci.

Snížením počtu frakcí a navýšením jednotlivých dávek lze dosáhnout efektu **hypofrakcionace**. Zvýšená frakcionační dávka vede k rychlejšímu nástupu účinků a tím ke kratší době ozařování. Vzhledem k výrazným pozdním nežádoucím účinkům se hypofrakcionace využívá především při paliaci, ale lze využít při terapii maligního melanomu, který je na běžnou frakcionaci rezistentní. Mezi nejčastěji využívané frakcionace patří 10x3 Gy, 16x2,5 Gy nebo 5x4 Gy. Lze aplikovat též jednorázově dávku 6-8 Gy u metastáz skeletu.

Při zvýšeném počtu frakcí za den se jedná o tzv. **hyperfrakcionaci**. Obvykle se aplikují 2-3 frakce za den s poníženou dávkou zpravidla na 1,15 Gy. Celková doba ozařování je zachována. Tato metoda je vhodná k léčbě rychle proliferujících nádorů. Nutné je dodržovat pauzu mezi frakcemi minimálně 6 hodin. Využívá se například u malobuněčného karcinomu plic 30x 1,5 dvakrát denně.

U **protrahované radioterapie** se jedná o prodloužení celkové doby ozařování oproti standardní frakcionaci. Dávka ve frakci bývá nižší, ale celková doba léčby zůstane stejná. Protrakce je využívána výjimečně, zejména u velkoobjemového ozáření a u hyperradiosenzitivních tumorů. Využití nalezne při ozáření sleziny 10x 1 Gy u hypersplenismu nebo při ozařování celého břicha u karcinomu ovaríí.

Akcelerovaná radioterapie znamená zkrácení celkové doby ozáření. Pomocí akcelerované radioterapie je možno zamezit akcelerované repopulaci klonogenních nádorových buněk. K té dochází obvykle koncem třetího dne normofrakcionačního režimu. Nevýhodou této metody je vyšší toxicita. Z tohoto důvodu je vhodné redukovat cílový objem s minimálním lemem kolem tumoru

Konkomitantní boost tento frakcionační režim je odvozen od hyperfrakcionace. Pacient je ozařován z pravidla dvakrát denně celkovou dávkou vyšší než 2 Gy. V první denní frakci je ozářen větší objem (tumor a lymfatická oblast), ve druhé denní frakci je ozářen konkrétně jen tumor. Tím je zajištěna distribuce dostatečného množství záření za kratší dobu. Je výhodné jej využívat při nádorech hlavy a krku (30x 1,8 Gy na velký objem, posledních 12 frakcí současně 12x 1,5 Gy na malý objem). Při využití techniky IMRT je možno využít **simultánní integrovaný boost** díky kterému je možno ozářit více různých oblastí uvnitř cílového objemu. Využití pro nádory hlavy, krku a prostaty. (COUFAL, 201, s. 318)

9 Nepříznivé účinky radioterapie

Terapie zářením ovlivňuje velikost nádorového ložiska a viabilitu nádorových buněk. I přes využití nejmodernějších metod k protekci zdravých tkání, část záření působí i na zdravé tkáně. To s sebou přináší komplikace v podobě post radiačních změn. Tyto změny se podle rozsahu dělí na systémové a lokální.

9.1 Systémové příznaky

Systémové příznaky ve smyslu nežádoucích účinků záření se objevují při ozařování větších objemů. Tyto příznaky se projevují jako nevolnost, nechutenství, únava, zvracení, psychické změny nebo jako hematologická toxicita způsobená ozářením většího množství kostní dřeně a jedná se především o anemii, trombocytopenii a leukopenii, kdy nejvíce citlivé na záření jsou leukocyty. Tyto změny lze též pozorovat u akutní nemoci z ozáření a jsou závislé na absorbované dávce. (Hynková, L., a kol., 2012)

9.2 Nežádoucí účinky lokální

Tyto změny lze pozorovat v místě ozáření a v praxi se dělí podle doby nástupu na časné, pozdní a velmi pozdní. Jako časné nežádoucí účinky se označují změny projevující se již během terapie a do tří měsíců po ní. Kožní epitel, sliznice a hematopoetický systém jsou díky rychle se dělícím buňkám nejvýznamněji poškozeny a intenzita akutních reakcí je závislá na celkové dávce a délce trvání radioterapie. K většímu poškození tkání dochází při současné (konkomitantní) chemoterapii nebo při hyperfrakcionaci a akceleraci. Účinky tohoto typu jsou léčitelné. Nejčastěji se jedná o radiodermatitidu, alopecii (vypadání vlasů a ochlupení), mukositudu, kolitidu, cystitidu a pneumonitidu.

9.2.1 Akutní radiační pneumonitida

Na vzniku akutní radiační pneumonitidy se podílí řada faktorů, jako jsou současné podání chemoterapie, věk pacienta a velikost ozařovaného pole. Jedná se o exsudativní onemocnění. Během 1-3 měsíců od ukončení radioterapie se objevují klinické příznaky radiační pneumonitidy, jako jsou suchý kašel, zvýšení tělesné teploty, dušnost a nález na RTG či CT snímku. Tyto komplikace mohou vyústit až v chronickou fibrózu ale obvykle při léčbě antibiotiky a kortikoidy ustupují. (Hynková, L., a kol., 2012)

ČÁST PRAKTICKÁ

Tato část práce pojednává o interfrakčních pohybech vzniklých během zevní radioterapie karcinomu plic vlivem dýchacích pohybů, srdeční činnosti nebo pohybem pacienta či tumoru během frakce. K dispozici jsem měl pět pacientů s diagnózou C 34, kteří podstoupili celkem 296 měření přesnosti nastavení ve třech rovinách. Výsledné odchylky jsou zaneseny do tabulek (viz. přílohy). Z hodnot v tabulkách jsem spočetl charakteristické rysy souboru a vyhodnotil.

Interfrakční odchylky udávají velikost změny ozařovací polohy pacienta (cílového objemu PTV) proti výchozí poloze získané z plánovacího CT. Jedná se o porovnání CT snímků z plánování a aktuálního CBCT získaného opakovaně při denním ozáření. Případné odchylky jsou zjištěny právě porovnáním těchto snímků a odečtením rozdílů ve směru laterálním (lat.), longitudinálním (lng.) a vertikálním (vrt.). Výsledná odchylka může nabývat i záporných hodnot. Důležitá je však číselná velikost odchylky, znaménko udává směr. Velikost odchylky se úzce pojí s velikostí bezpečnostního lemu.

Při označené velikosti bezpečnostního lemu (1 cm) dochází k ozáření okolních struktur ve větší míře. Výsledkem je nevhodná distribuce dávky záření do tumoru a vyšší radiační zátěž okolních tkání.

Cíle práce

Cílem práce je určit:

- 1) Odchylky zaměření vzniklé nepřesností nastavení mezi jednotlivými frakcemi (interfrakční)
- 2) Odchylky vzniklé pohybem pacienta v průběhu vlastního ozáření (intrafrakční)

10 Metodika

Před každou frakcí byl proveden kontrolní CBCT snímek. Tento snímek byl porovnán se snímky z plánování. Vzniklé interfrakční odchylky v jednotlivých rovinách byly zaznamenány a dorovnány na hodnotu 0,0,0 v rovinách vertikální, longitudinální, laterální. Toto měření bylo provedeno znovu po ukončení frakce a případné intrafrakční odchylky zapsány. Data z CBCT, která jsem měl k dispozici od pěti pacientů, jsem zpracoval do tabulek (viz. přílohy) a spočetl průměrné posuny v jednotlivých osách a nejvyšší a nejnižší hodnotu odchylky v poloze pacienta. V tabulkách pro jednotlivé pacienty (viz. přílohy) jsem červenou barvou označil odchylky přesahující velikost bezpečnostního lemu (1 cm). Modrou barvou jsem zvýraznil pole, která ukazují překročení bezpečnostního lemu před frakcí, ale které se podařilo dorovnat na tolerovatelné hodnoty. Dále jsem pro jednotlivé pacienty vytvořil tabulky s průměrnou velikostí odchylek v jednotlivých osách a barevně označil roviny s průměrnou hodnotou překračující velikost bezpečnostního lemu. Červeně hodnoty, které překračují bezpečnostní lem i v postfrakčním měření.

10.1 Přehled odchylek jednotlivých pacientů

V prvních třech sloupcích označených VRT, LNG a LAT (X, Y, Z) se nachází čísla z měření před aplikací záření. Jedná se o odchylky způsobené nepřesnou reprodukcí polohy pacienta na ozařovně, nebo anatomickými změnami (otok, úbytek na váze aj.). V druhých třech sloupcích označených VRT' (X'), LNG' (Y'), a LAT' (Z') se nachází hodnoty z postfrakčního měření. Vypovídají o pohybech, buď pacienta, nebo orgánů během frakce.

U prvního pacienta jsem měl k dispozici 28 frakcí. Bylo tedy provedeno 56 měření geometrické přesnosti nastavení a posuny v jednotlivých rovinách jsou zapsány do příslušných kolonek. (viz. Příloha 1). U tohoto pacienta při každém měření byly přítomny odchylky a bylo nutno před frakcí odchylky dorovnat na hodnoty 0. V posledních několika frakcích se výrazné odchýlení dorovnat nepodařilo.

Následující tabulka znázorňuje průměrné posuny v jednotlivých rovinách u prvního pacienta před ozáření (X, Y, Z - znázorňuje velikost posunu mezi frakcemi) a po ozáření (X', Y', Z' - znázorňuje velikost posunu během frakce). Intarfrakční odchýlení přesahující velikost bezpečnostního lemu se vyskytlo ve 24 frakcích z 28. Nejvýraznější a přetrvávající hodnota se nachází v laterální rovině „Z“, kde byly výrazné pre i post frakční posuny v posledních 11 frakcích (viz. Příloha 1). Vzhledem k přítomnosti těchto odchylek již před frakcí se pravděpodobně jednalo o lokální anatomické změny (otok). (viz. Příloha 1)

Pac. 1	X	Y	Z		X'	Y'	Z'
PRŮMĚR	0,086	-0,86	-3,3		0,14	-0,18	-3,29

Tabulka 3 Průměrné odchylky před a po ozáření pacient 1

U druhého pacienta jsme provedli 31 frakcí tj. 62 měření geometrické přesnosti nastavení. Zjistili jsme ve 25 případech nutnost korekce. Ve třech frakcích přetrvávaly výrazné odchylky přesahující velikost bezpečnostního lemu i v postfrakčním měření. V průměru se to však neprojevovalo překročením bezpečnostního lemu. (viz. Příloha 2)

I přes přetrvávající nepřesnosti v některých frakcích, průměrné posuny poukazují na výraznou korekci ve všech rovinách.

Pac. 2	X	Y	Z		X'	Y'	Z'
PRŮMĚR	-0,77	0,75	-1,25		-0,06	0,08	-0,42

Tabulka 4 Průměrné odchylky před a po ozáření pacient 2

Pacient 3, prodělal 31 frakcí tedy 62 měření geometrické přesnosti nastavení. U 12 frakcí bylo zjištěno odchýlení a před samotnou aplikací záření byly všechny odchylky dorovnané (viz. Příloha 3).

Pac. 3	X	Y	Z		X'	Y'	Z'
PRŮMĚR	-0,42	-0,2	-0,73		-0,18	-0,17	-0,11

Tabulka 5 Průměrné odchylky před a po ozáření pacient 3

U následujícího pacienta bylo měření provedeno u 30 frakcí tedy 60 měření geometrické přesnosti. Před každou frakcí byla provedena kontrola polohy a ve 25 případech prefrakčního

měření byly přítomny odchylky přesahující velikost bezpečnostního lemu. Všechny 25 frakcí bylo dorovnáno a hodnoty v postfrakčním měření nepřesáhly velikost bezpečnostního lemu.

Pac. 4	X	Y	Z		X'	Y'	Z'
PRŮMĚR	-1,1	0,92	0,53		-0,05	0,01	0,03

Tabulka 6 Průměrné odchylky před a po ozáření pacient 4

U pátého pacienta bylo provedeno 28 frakcí tedy 56 měření geometrické přesnosti nastavení. Pouze v devíti měřeních před aplikací záření byly zjištěny hodnoty přesahující velikost bezpečnostního lemu. Tyto odchylky byly dorovnány a při postfrakčním měření se dále nevyskytovaly (viz. Příloha 5)

Pac. 5	X	Y	Z		X'	Y'	Z'
PRŮMĚR	-0,48	0,34	0,1		-0,09	-0,29	-0,01

Tabulka 7 Průměrné odchylky před a po ozáření pacient 5

Ze získaných dat od všech pěti pacientů jsem sestavil souhrnnou tabulku (viz. Přílohy). Vypočetl jsem průměr v jednotlivých rovinách pro všechny frakce. Tabulka poukazuje na minimální intrafrakční pohyb v rovině vertikální.

Obecný	X	Y	Z		X'	Y'	Z'
PRŮMĚR	-0,54	0,2	-0,93		-0,05	-0,1	-0,75

Tabulka 8 Průměrné odchylky pro celý soubor

	X - VRT	Y - LNG	Z - LAT		X'	Y'	Z'
Směrodatná odchylka σ	0,63	0,86	2,39		0,31	0,36	2,38
Min.	-0,1	-0,1	-0,1		-0,1	-0,1	-0,1
Max.	1,6	3	2,5		1,5	1,8	0,7
Medián	-0,5	0,2	-0,3		-0,1	-0,1	-0,1

Tabulka 9 Porovnání interfrakčních odchýlení

Tato tabulka se vztahuje k tabulce průměrných posunů (viz. Tabulka 8). Z průměrných posunů v jednotlivých rovinách jsem vypočetl pomocí funkce výše uvedené hodnoty. Tato tabulka zřetelně znázorňuje výrazné snížení maximální hodnoty odchýlení v postfrakčním měření v

rovinách longitudinální o 40% a laterální o 72%. To vypovídá o důležitosti kontroly polohy cílového objemu pomocí CBCT před každou frakcí.

Směrodatná odchylka poukazuje na vzájemnou odlišnost dat v souboru zkoumaných čísel. Její velikost podává informaci o míře podobnosti dat v souboru. Relativně malá odchylka vypovídá o vzájemné podobnosti. Naopak velká směrodatná odchylka poukazuje na velké vzájemné odlišnosti v souboru. Z tabulky lze vyčíst, že se zvětšila hustota dat v rovině X a Y v postfrakčním měření to znamená, že nebyly přítomny výrazné rozdíly mezi odchylkami. V rovině Z je velká odchylka způsobená posledními jedenácti frakcemi prvního pacienta (viz. příloha 1). Velikost odchylky v těchto frakcích se od ostatních měření v této rovině značně lišila.

Medián je zástupcem hodnoty, která rozděluje soubor dat na polovinu. Vypovídá a střední hodnotě posunu, která v postfrakčním měření ve všech rovinách nepřesáhla hodnotu 0,1.

V jednotlivých případech hodnoty postfrakčního měření přesáhli velikost bezpečnostního lemu. Pravděpodobná příčina je pohyb pacienta a anatomické změny.

11 Diskuze

Přesná aplikace záření v oblasti plic je v řadě případů zásadní pro efekt léčby. Negativní faktory, které významným způsobem ovlivňují výsledek terapie, zahrnují:

- neadekvátní dávka do orgánů v riziku
- neadekvátní pokrytí cílového objemu způsobené nepřesností zaměření
- dýchací pohyby a další nepřesnosti nastavení vznikající jak mezi jednotlivými frakcemi, tak v průběhu vlastního ozáření (inter a intrafrakční nepřesnosti)

(Franks KN, McNair HA, 2012)

Využití radioterapie řízené obrazem spolu s metodami, které registrují a dovolují řešit vliv dýchacích pohybů, umožňují zmenšení bezpečnostního lemu. Např. srovnání mezi denní aplikací IGRT za použití CT kónickým svazkem (CBCT) bylo srovnáváno s méně častým zobrazením u lokálně pokročilého plicního karcinomu. Za použití denní kontroly byl potřebný bezpečnostní lem 3 – 4 mm, zatímco při méně častých kontrolách nastavení byl nezbytný lem 5 – 9 mm.

IGRT také přináší možnost monitorovat anatomické změny v průběhu léčebného cyklu (zvětšení pleurálního výpotku, kolabovanou plíci, změny velikosti tumoru ať už jde o progresi nebo regresi). Hodnocení těchto změn může vést k úpravě ozařovacích plánů tak, aby lépe odpovídaly rozsahu a lokalizaci postižení. Ve studii, která používala CT kontrolu nastavení denně, byly tyto změny v oblasti hrudníku nalezeny u 72 % pacientů. (De Los Santos J, 2013) U těchto nemocných, 12 % zaměření vyžadovalo bezprostřední reakci a u 36 % byla nutná korekce v příští frakci ozáření.

Současné technické možnosti lineárních urychlovačů dovolují použít velmi přesně aplikované dávky záření do oblasti tumoru a stávají se alternativou léčby chirurgické.

Chirurgická léčba s disekcí mediastinálních lymfatických uzlin je léčebnou volbou pro nemocné v časných stádiích nemalobuněčného plicního karcinomu. Pro ty, kteří jsou nevhodní pro operační výkon z hlediska komorbidit, nejčastěji je to závažná chronická obstrukční plicní choroba, ale i další komorbidity, je vhodné jednak frakcionované 3D konformní ozáření nebo stereotaktická ablační radioterapie (SABR). Konvenční frakcionovaná léčba dovoluje docílit

počtu vyléčených, které jsou však nižší než při léčbě chirurgické. (Hall MD, Schultheiss TE, a kol., 2015)

SABR však umožňuje zlepšení lokální kontroly a dosažení celkového přežití srovnatelného s léčbou chirurgickou. Rozsáhlá holandská studie ukázala, že použití SABR u starších nemocných ve stádiu I plicního karcinomu docílila odpovídajícího zlepšení přežití. (Hall MD, Schultheiss TE, a kol., 2015)

Aplikace SABR je však použitelná pouze při minimalizaci možných chyb v zaměření, protože vyšší dávky aplikované v malém počtu frakcí jsou rizikové, zvláště v blízkosti kritických orgánů. U těchto nemocných je proto denní kontrola zaměření pomocí IGRT nezbytná. (Djordjevic M., a kol., 2014)

12 Závěr

IGRT je jednou z vysoce moderních metod radioterapie a stává se nezbytností pro správnou klinickou praxi. Postupně se rozšiřuje a stalo se již integrální součástí léčby zářením. Existuje dostatek důkazů, že IGRT redukuje toxicitu a zlepšuje tak výsledky léčby.

Aplikace IGRT v klinické praxi závisí na řadě faktorů, jakými jsou dostupnost technologií, finanční možnosti zařízení a v neposlední řadě zaškolený personál.

Pro pracoviště, které používá IGRT v klinické praxi je nezbytné jednak vycházet z doporučení dostupných v literatuře, avšak také provádět testy a měření na vlastním zařízení a hodnotit tak kvalitu provádění této metody v běžné praxi. Výsledky těchto měření pak vytvářejí doporučení pro bezpečné provádění radioterapie.

Ve své bakalářské práci jsem proto provedl hodnocení interfrakčních nepřesností nastavení pro tumory plic. Výsledky měření ukazují, že z celkového počtu 148 frakcí 95 (tj. 64%) přesáhlo velikost bezpečnostního lemu a bylo nutné je dorovnat před aplikací záření. V 81 případech odchýlení se podařilo tyto nepřesnosti dorovnat pod hranici bezpečnostního lemu (tj. do velikosti 1 cm). U 14 frakcí i dále přetrvávaly výrazné odchylky. Výrazně se na tomto výsledku podílelo několikanásobné překročení bezpečnostního lemu u posledních jedenácti frakcí prvního pacienta.

Z obecných průměrných výsledků velikostí odchylek v jednotlivých rovinách (tabulka 8) vyplývá, že nebyl překročen bezpečnostní lem

Z obecných průměrných posunů v tabulce 8 je zřetelné, že hodnoty v průměru nepřekračují velikost stanoveného bezpečnostního lemu a k nejmenšímu odchýlení došlo v rovině vertikální. V několika případech však došlo k výraznému překročení stanovených hodnot, stalo se tak v laterální rovině u prvního pacienta (viz. příloha 1). Výrazný posun, který přetrvával i v postfrakčním měření byl pravděpodobně důsledkem výrazného otoku. Z obecných výsledků vyplývá, že hodnoty nepřesáhly velikost bezpečnostního lemu, není tedy nutné bezpečnostní lem zvětšovat. Je však třeba nadále provádět pravidelné kontroly nastavení pacienta, aby byla i nadále zajištěna přesnost a kvalita terapie. Při dodržování zásad a principů verifikace a nastavení pacienta je standardní velikost bezpečnostního dostačující.

13 Seznam použité literatury

Literární zdroje

1. EDITOR, K a Tony J ASSOCIATE EDITORS. Practical essentials of intensity modulated radiation therapy. Third edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2014. ISBN 9781451175813.
2. PETRUŽELKA, Luboš a Bohuslav KONOPÁSEK, et al. Klinická onkologie. 1. vydání. Praha: Karolinum, 2003. ISBN 80-246-0395-0.
3. Radioterapie.: Ostravská univerzita v Ostravě, Fakulta zdravotnických studií, 2010. ISBN 978-80-7368-701-4.
4. HYNKOVÁ, Ludmila a ŠLAMPA, Pavel. 2012. základy radiační onkologie. Brno: Masarykova univerzita, 2012. 978-80-210-6061-6.
5. KUNA, Pavel a Leoš NAVRÁTIL. Klinická radiobiologie. 1. vyd. Praha: Manus, 2005. ISBN 80-86571-09-2.
6. CORNIER a POLLOCK. 2004. Soft tissue sarcomas. Česká radiologie. Galén, 2004, Sv. 66, 4.
7. . DOROTÍK, Jan. Radioterapeutické přístroje. Vyd. 1. Ostrava: Ostravská univerzita, Zdravotně sociální fakulta, 2006, 113 s. ISBN 80-7368-220-6
8. ZÁMEČNÍK. 1982. Radioterapie. Brno: Avicenum, 1982. 08-055-83.
9. ŠLAMPA, Pavel a PETERA, Jiří. 2007. Radiační onkologie. 2007.
10. ULLMANN. 2009. Jaderná a radiační fyzika. Ostrava: Ostravská Univerzita v Ostravě, 2009. 987-80-7368-669-7
11. CHUDÁČEK. 1993. Radiodiagnostika. Banská Bystrica: Osveta, 1993. 80-217-0571-X.
12. ZATLOUKAL, P., Petruželka, L.: Karcinom plic. 1. vyd. Praha Grada Publishing, 2001, ISBN 80-7169-819-9
13. KOLÁŘOVÁ, Iveta, a další. 2011. Význam PET/CT pro plánování radioterapie nádorů hlavy a krku. Hradec Králové: Nucleus, 2011, ISBN 978-80-87009-78-9.

14. VOMÁČKA, Jaroslav, NEKULA, Josef a KOZÁK, Jiří. 2012 Zobrazovací metody pro radiologické asistenty. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2012. ISBN 987-80-244-3126-0.
15. ZÁMEČNÍK. 1982. Radioterapie. Brno: Avicenum, ISBN 1982. 08-055-83.
16. PEŠEK, Miloš. *Bronchogenní karcinom*. 1. vyd. Praha: Galén, 2002. ISBN 80-7262-115-7.
17. Hytych V., Vernerová A., Horažďovský P.: Předoperační příprava před operací plic, *Causa Subita*, 2006, 1
18. SKŘIČKOVÁ, Jana. Nádory plic a průdušek. In: Kolek V, Kašák V. *Pneumologie – vybrané kapitoly pro praxi*. Maxdorf, Praha, 2010, 423 s.
19. SKŘIČKOVÁ, Jana. Jak léčit nádory plic a průdušek. In *Nádory plic a průdušek* Jak. I. Brno: ČARO, 2011. s. 3-26, 23 s. ISBN 978-80-87327-68-5.
20. HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. *Radiační onkologie - učební texty*. 1. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2009. ISBN 978-80-86793-13-9.
21. ADAM, Zdeněk, Jiří VORLÍČEK a Jana KOPTÍKOVÁ. *Obecná onkologie a podpůrná léčba*. 1. vyd. Praha: Grada, 2003. ISBN 80-247-0677-6.
22. COUFAL, Oldřich a Vuk FAIT. *Chirurgická léčba karcinomu prsu*. 1. vyd. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-3641-9.
23. FIŠEROVÁ, Jarmila, Jan CHLUMSKÝ a Jana KOCIÁNOVÁ. *Funkční vyšetření plic*. 2. vyd. Praha: GEUM, 2004. ISBN 80-86256-38-3.
24. MAYLES, NAHUM a ROSENWALD. 2007. *Handbook of radiotherapy physics*. New York, London: Taylor a Francis Group, 2007. 9780750308601.
25. Franks KN, McNair HA. Implementation of image-guided radiotherapy. *Clinical oncology*. 2012, PubMed PMID: 22801517
26. De Los Santos J, Popple R, Agazaryan N, Bayouth JE, Bissonnette JP, Bucci MK, et al. Image guided radiation therapy (IGRT) technologies for radiation therapy localization and delivery. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013. PubMed PMID: 23664076.

27. Djordjevic M, Sjöholm E, Tullgren O, Sorcini B. Assessment of residual setup errors for anatomical sub-structures in image-guided head-and-neck cancer radiotherapy. *Acta oncologica*. 2014, PubMed PMID: 24313389.
28. Hall MD, Schultheiss TE, Smith DD, Tseng BP, Wong JY. The impact of increasing dose on overall survival in prostate cancer. *Radiation oncology*. 2015;10(1):115. PubMed PMID: 25990489. Pubmed Central PMCID: 4448310.
29. WITTEKIND, Christian, SOBIN, L. H. a M. K. GOSPODAROWICZ (eds.). *TNM Klasifikace zhoubných novotvarů*. 7. vyd. Chichester: Wiley, c2010. ISBN 978-80-904259-6-5.

Internetové zdroje

30. ŘEHÁK. 2015, MOÚ - Masarykův onkologický ústav. [Online] 2015. [Citace: 17. 3. 2016.] <https://www.mou.cz/oddeleni-nuklearni-mediciny/t2011>.
31. SHI, Chengyu a Niko PAPANIKOLAOU. Tracking versus Gating in the Treatment of Moving Targets. *European Oncology & Haematology*[online]. 2007, (1), 83- [cit. 26.3.2016]. DOI: 10.17925/EOH.2007.0.1.83. ISSN 2045-5275.
32. Motol, Fakultní nemocnice. 2015. www.fnmotol.cz. Fakultní nemocnice Motol. [Online] 2015. [Citace: 28. 10 2015.] [http://www.fnmotol.cz/kliniky-a-oddeleni/cast-prodospele/radioterapeuticko-onkologicke-oddeleni/zevni-radioterapie/..](http://www.fnmotol.cz/kliniky-a-oddeleni/cast-prodospele/radioterapeuticko-onkologicke-oddeleni/zevni-radioterapie/)

14 SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1 Kompletní tabulka pacienta 1	51
Příloha 2 Kompletní tabulka pacienta 2	52
Příloha 3 Kompletní tabulka pacienta 3	53
Příloha 4 Kompletní tabulka pacienta 4	54
Příloha 5 Kompletní tabulka pacienta 5	55

15 PŘÍLOHY

Příloha 1 Kompletní tabulka pacienta 1

CBCT	VRT	LNG	LAT		VRT	LNG	LAT
	X	Y	Z		X	Y	Z
Pac. 1	0,3	-0,4	0,8		0	-0,2	0
	-0,4	-0,5	-2,4		-0,3	-0,7	-0,5
	-0,1	-1,1	-0,2		0,1	-0,2	0,1
	0,5	-1,4	0,1		-0,3	-0,2	-0,1
	-0,2	-1,3	-0,1		-0,6	-0,2	-0,4
	0	-1,1	-1		-0,6	-0,3	0,2
	0,2	0,2	0,4		-0,5	-0,4	0,2
	-0,6	-1,5	-1,6		-0,6	-0,5	0,2
	0,1	-1,1	-0,2		-0,4	-0,2	0,3
	-0,7	-1,5	-0,5		-0,2	0	0
	-0,9	-1,9	-0,3		0,1	0	0,1
	0	-0,6	0,4		-0,3	-0,2	-0,2
	0,6	-1,7	-0,6		0,1	0,4	-0,1
	-0,7	-0,8	-1		-0,6	-0,4	0,2
	-0,1	0	0		-0,1	-0,4	-0,1
	-0,4	-1,3	-0,4		0	0,1	-0,2
	-0,5	-1	-0,1		0	-0,8	0
	-0,3	-0,5	-1,8		0	-0,1	0
	1,6	-0,9	-11,6		0,7	-0,1	-11,7
	0,9	-1,2	-10,5		0	-0,4	-10,4
	-1,9	-1,4	-7,1		1,5	-0,2	-7,3
	0,8	-1,2	-0,7		1	0,1	-8,4
	0	0,1	-12,1		0,8	0	-12,1
	0,7	-0,8	-8,9		0,8	0	-9
	0,7	-0,7	-6,4		0,7	0	-6,4
	0,7	-0,4	-7,2		0,7	0	-7
	0,8	-0,4	-6,6		0,5	-0,2	-6,8
	0,5	-0,5	-10,5		0,6	-0,1	-10,5
	0,9	-0,1	-5,6		0,8	0	-5,6
PRŮMĚR	0,086207	-0,86207	-3,3		0,134483	-0,17931	-3,2931

Příloha 2 Kompletní tabulka pacienta 2

CBCT	VRT	LNG	LAT		VRT	LNG	LAT
	X	Y	Z		X	Y	Z
Pac. 2	-0,9	0,3	-5,5		0,2	-0,9	-5,6
	-0,5	3	-0,4		-0,1	-0,2	-0,2
	-0,6	0	-1,6		0,2	-0,2	0
	-0,6	-0,3	-3,9		-0,3	0	-3,8
	-1,4	-0,1	-1,5		0	-0,2	0,1
	-1	1,2	-1,2		0	0	-0,1
	-1,3	0,1	-0,6		-0,1	0	-0,1
	-1	0,1	0,2		-0,1	0	0
	-1,4	1,1	-1,7		0,1	0	-0,8
	-0,3	0,2	-0,2		0	0,4	0,1
	-0,9	0	-0,7		0,1	-0,3	0
	-1,4	0,1	-0,2		0,1	0,5	-0,1
	-0,8	0,7	-0,4		-0,1	0,1	0
	-1,1	0,4	-1,1		-0,2	0,2	0
	-0,1	1,5	-0,3		0	-0,6	0
	-1,2	2	-1,6		-0,7	1,8	-1,4
	-0,5	1,2	-0,1		-0,3	-0,2	-0,3
	-0,3	1,1	-1,2		-0,3	0,2	0,2
	-0,2	0,9	1,4		-0,1	0	-0,6
	-1,1	1,6	-0,9		0,3	0,1	-0,2
	-0,3	0,4	-0,6		-0,2	0,5	0
	-0,9	1,2	-1,2		0	0	-0,1
	-1,3	0,9	-0,6		-0,2	0	-0,2
	-1,4	1,1	-2		-0,1	0,1	0
	0,2	-0,5	-2,4		0,3	0,2	0,3
	-0,7	1,4	-4,1		-0,2	-0,2	-0,1
	-0,8	0,9	-2,1		-0,4	0	0,1
	-1,2	0,5	-0,2		0,3	0,4	-0,3
	-0,1	1,2	-1,2		-0,2	0	0,1
	-0,5	0,8	-2,5		0	0,4	-0,1
	-0,6	0,1	-0,9		0	0,3	-0,1
	-0,3	0,9	-0,8		0,2	0,3	-0,3
PRŮMĚR	-0,76563	0,75	-1,25313		-0,05625	0,084375	-0,42188

Příloha 3 Kompletní tabulka pacienta 3

CBCT	VRT	LNG	LAT		VRT	LNG	LAT
	X	Y	Z		X	Y	Z
Pac. 3	-0,5	0	-3,1		-0,2	-0,2	-0,2
	-0,4	0	-0,4		-0,3	-0,2	-0,2
	0	-0,7	0		-0,2	-0,3	0,1
	-0,3	-0,8	-0,3		-0,1	-0,3	0,1
	-0,4	-0,4	0,1		-0,4	0,1	-0,2
	-1	-0,5	-0,8		0	-0,2	0
	0,1	-0,4	-0,5		-0,3	-0,5	-0,4
	-0,5	-0,2	0,1		-0,4	-0,6	-0,1
	-0,3	0	-0,5		-0,2	0,1	-0,2
	-0,2	0	-0,4		-0,1	-0,2	-0,2
	-0,7	0,6	-0,2		-0,1	-0,1	-0,1
	-0,5	-1	-0,5		-0,5	0,1	-0,3
	-0,6	0	0		-0,5	-0,4	-0,6
	-0,5	-0,5	-0,6		-0,1	-0,4	-0,1
	-0,6	-0,2	-0,4		-0,3	-0,3	0
	-0,1	-0,7	-0,1		-0,1	-0,2	-0,1
	-0,6	-0,3	-0,3		0	-0,1	-0,2
	-1,2	-0,3	-0,6		-0,2	-0,1	-0,2
	-0,1	-0,5	-0,8		0,1	-0,1	0
	0,2	0,2	0,2		0	0	0
	0	-0,1	-0,3		0,1	-0,2	0
	-0,4	-0,6	-0,6		-0,3	-0,2	-0,1
	0,3	0,6	-0,9		0	-0,1	-0,2
	-0,2	-1,1	-1,7		-0,2	0,2	0,1
	-0,2	0	-1,6		-0,1	-0,4	-0,2
	-0,1	-0,3	-1,4		-0,2	-0,2	-0,1
	-1,4	0,3	-2,1		0,1	0	0,1
	-1,3	-0,1	-1,2		-0,5	-0,3	-0,1
	-0,1	1,6	-0,8		-0,2	0,2	-0,1
	-0,4	-0,8	-1,6		-0,2	-0,1	0,2
	-1	0,1	-1,4		-0,3	-0,1	0
PRŮMĚR	-0,41935	-0,19677	-0,73226		-0,18387	-0,16452	-0,10645

Příloha 4 Kompletní tabulka pacienta 4

CBCT	VRT	LNG	LAT		VRT	LNG	LAT
	X	Y	Z		X	Y	Z
Pac. 4	-0,6	0	-0,2		0,2	0	-0,2
	-0,8	1,1	-0,2		-0,1	-0,8	-0,9
	-1,4	0,7	1		0,1	-0,1	0
	-1	1,2	0,5		-0,3	-0,1	-0,1
	-1,4	0,2	0,1		0,2	-0,1	0
	-0,9	0,6	0,1		0	0,1	-0,3
	-0,8	0,8	0,3		0,3	0,5	0,3
	-1,8	1,6	0		0	-0,4	-0,1
	-0,3	0,8	0,3		0,3	0,2	0,4
	-1,2	0,9	-0,3		-0,2	-0,1	0,1
	-1,1	1,3	0,2		-0,3	0,3	0,3
	-1,7	0,4	-0,2		-0,1	0,2	0,6
	-1,8	1	-1,1		0	0,1	0,1
	-1,5	1,4	0,5		-0,2	0	0
	-1	1,4	1,9		-0,1	0,1	-0,3
	-1,8	1	0		0,1	0,1	-0,1
	-0,6	0,2	1,3		0,1	-0,2	0,1
	-0,1	1,1	1		-0,1	-0,3	0
	-0,1	0,7	0,3		0,1	-0,3	-0,3
	-1,7	0,8	0		0	0	0,6
	-0,3	1,8	2,5		-0,1	-0,1	-0,3
	-1,7	0,2	1		-0,2	0,5	0
	-0,7	1	1,4		0	0,4	-0,7
	-1,2	0,9	0,5		-0,4	-0,4	0,3
	-1,5	1	0,2		-0,2	-0,2	0,3
	-1,3	1,6	0,5		-0,1	0,2	0,1
	-1,3	0,9	0,6		0	0,2	0,3
	-1,5	1,3	1,5		0,1	-0,1	0,3
	-1	0,5	0,9		-0,1	0	0,2
	-0,9	1,1	1,2		-0,4	0,5	0,2
PRŮMĚR	-1,1	0,916667	0,526667		-0,04667	0,006667	0,03

Příloha 5 Kompletní tabulka pacienta 5

CBCT	VRT	LNG	LAT		VRT	LNG	LAT
	X	Y	Z		X	Y	Z
Pac. 5	-0,1	0,8	-0,3		0,1	-0,7	0
	-0,5	0,3	0,7		-0,2	-0,7	-0,2
	-1,1	0,6	0,7		0,1	-0,5	0,1
	-0,5	0,8	-0,7		-0,1	-0,7	0
	-0,1	-0,1	0,3		-0,1	-0,1	0
	-1	0	-0,1		0	-0,2	-0,1
	0	0,6	0		-0,4	-0,7	0
	-0,3	-0,1	0		-0,1	-0,1	0
	-0,3	-0,9	-0,8		-0,2	0	-0,1
	-0,3	1,3	1,1		0	-0,2	0,1
	-0,2	1,1	-0,2		-0,2	-1,4	0,3
	-0,8	-0,5	0,5		0,1	0	0
	-0,6	0	0		0	-0,4	-0,2
	-0,7	0,2	0		0,3	0,3	0,1
	-0,4	-0,3	0,1		0,1	0,1	0,3
	-0,6	0,2	-0,1		-0,5	0,7	-0,3
	-0,1	0,6	0,2		-0,3	0	-0,2
	-1	0,8	0,6		0,2	-1,2	-0,4
	-0,2	0,2	0,4		-0,1	0	-0,4
	-0,7	0	0,3		0	-0,4	0,7
	-0,3	0,3	-0,6		-0,2	-0,3	0
	-0,6	-0,1	-1,3		-0,1	-0,6	0
	-0,8	1,4	0,3		-0,1	-0,2	-0,1
	0	1	1,1		0,1	0	0,1
	-0,8	1,4	-0,1		-0,2	-0,7	0,1
	-1	0,2	0,1		-0,2	0	0,2
	-0,4	-0,5	0,2		-0,2	0,3	-0,3
	0	0,3	0,5		-0,2	-0,5	0
PRŮMĚR	-0,47857	0,342857	0,103571		-0,08571	-0,29286	-0,01071

Tabulka 10 Kompletní tabulka interfrakčních odchylek pro všechny pacienty

CBCT	VRT	LNG	LAT		VRT'	LNG'	LAT'
	0,3	-0,4	0,8		0	-0,2	0
	-0,4	-0,5	-2,4		-0,3	-0,7	-0,5
	-0,1	-1,1	-0,2		0,1	-0,2	0,1
	0,5	-1,4	0,1		-0,3	-0,2	-0,1
	-0,2	-1,3	-0,1		-0,6	-0,2	-0,4
	0	-1,1	-1		-0,6	-0,3	0,2
	0,2	0,2	0,4		-0,5	-0,4	0,2
	-0,6	-1,5	-1,6		-0,6	-0,5	0,2
	0,1	-1,1	-0,2		-0,4	-0,2	0,3
	-0,7	-1,5	-0,5		-0,2	0	0
	-0,9	-1,9	-0,3		0,1	0	0,1
	0	-0,6	0,4		-0,3	-0,2	-0,2
	0,6	-1,7	-0,6		0,1	0,4	-0,1
	-0,7	-0,8	-1		-0,6	-0,4	0,2
	-0,1	0	0		-0,1	-0,4	-0,1
	-0,4	-1,3	-0,4		0	0,1	-0,2
	-0,5	-1	-0,1		0	-0,8	0
	-0,3	-0,5	-1,8		0	-0,1	0
	1,6	-0,9	-11,6		0,7	-0,1	-11,7
	0,9	-1,2	-10,5		0	-0,4	-10,4
	-1,9	-1,4	-7,1		1,5	-0,2	-7,3
	0,8	-1,2	-0,7		1	0,1	-8,4
	0	0,1	-12,1		0,8	0	-12,1
	0,7	-0,8	-8,9		0,8	0	-9
	0,7	-0,7	-6,4		0,7	0	-6,4
	0,7	-0,4	-7,2		0,7	0	-7
	0,8	-0,4	-6,6		0,5	-0,2	-6,8
	0,5	-0,5	-10,5		0,6	-0,1	-10,5
	0,9	-0,1	-5,6		0,8	0	-5,6
	-0,9	0,3	-5,5		0,2	-0,9	-5,6
	-0,5	3	-0,4		-0,1	-0,2	-0,2
	-0,6	0	-1,6		0,2	-0,2	0
	-0,6	-0,3	-3,9		-0,3	0	-3,8
	-1,4	-0,1	-1,5		0	-0,2	0,1
	-1	1,2	-1,2		0	0	-0,1
	-1,3	0,1	-0,6		-0,1	0	-0,1
	-1	0,1	0,2		-0,1	0	0
	-1,4	1,1	-1,7		0,1	0	-0,8
	-0,3	0,2	-0,2		0	0,4	0,1
	-0,9	0	-0,7		0,1	-0,3	0

-1,4	0,1	-0,2		0,1	0,5	-0,1
-0,8	0,7	-0,4		-0,1	0,1	0
-1,1	0,4	-1,1		-0,2	0,2	0
-0,1	1,5	-0,3		0	-0,6	0
-1,2	2	-1,6		-0,7	1,8	-1,4
-0,5	1,2	-0,1		-0,3	-0,2	-0,3
-0,3	1,1	-1,2		-0,3	0,2	0,2
-0,2	0,9	1,4		-0,1	0	-0,6
-1,1	1,6	-0,9		0,3	0,1	-0,2
-0,3	0,4	-0,6		-0,2	0,5	0
-0,9	1,2	-1,2		0	0	-0,1
-1,3	0,9	-0,6		-0,2	0	-0,2
-1,4	1,1	-2		-0,1	0,1	0
0,2	-0,5	-2,4		0,3	0,2	0,3
-0,7	1,4	-4,1		-0,2	-0,2	-0,1
-0,8	0,9	-2,1		-0,4	0	0,1
-1,2	0,5	-0,2		0,3	0,4	-0,3
-0,1	1,2	-1,2		-0,2	0	0,1
-0,5	0,8	-2,5		0	0,4	-0,1
-0,6	0,1	-0,9		0	0,3	-0,1
-0,3	0,9	-0,8		0,2	0,3	-0,3
-0,5	0	-3,1		-0,2	-0,2	-0,2
-0,4	0	-0,4		-0,3	-0,2	-0,2
0	-0,7	0		-0,2	-0,3	0,1
-0,3	-0,8	-0,3		-0,1	-0,3	0,1
-0,4	-0,4	0,1		-0,4	0,1	-0,2
-1	-0,5	-0,8		0	-0,2	0
0,1	-0,4	-0,5		-0,3	-0,5	-0,4
-0,5	-0,2	0,1		-0,4	-0,6	-0,1
-0,3	0	-0,5		-0,2	0,1	-0,2
-0,2	0	-0,4		-0,1	-0,2	-0,2
-0,7	0,6	-0,2		-0,1	-0,1	-0,1
-0,5	-1	-0,5		-0,5	0,1	-0,3
-0,6	0	0		-0,5	-0,4	-0,6
-0,5	-0,5	-0,6		-0,1	-0,4	-0,1
-0,6	-0,2	-0,4		-0,3	-0,3	0
-0,1	-0,7	-0,1		-0,1	-0,2	-0,1
-0,6	-0,3	-0,3		0	-0,1	-0,2
-1,2	-0,3	-0,6		-0,2	-0,1	-0,2
-0,1	-0,5	-0,8		0,1	-0,1	0
0,2	0,2	0,2		0	0	0
0	-0,1	-0,3		0,1	-0,2	0
-0,4	-0,6	-0,6		-0,3	-0,2	-0,1

0,3	0,6	-0,9		0	-0,1	-0,2
-0,2	-1,1	-1,7		-0,2	0,2	0,1
-0,2	0	-1,6		-0,1	-0,4	-0,2
-0,1	-0,3	-1,4		-0,2	-0,2	-0,1
-1,4	0,3	-2,1		0,1	0	0,1
-1,3	-0,1	-1,2		-0,5	-0,3	-0,1
-0,1	1,6	-0,8		-0,2	0,2	-0,1
-0,4	-0,8	-1,6		-0,2	-0,1	0,2
-1	0,1	-1,4		-0,3	-0,1	0
-0,6	0	-0,2		0,2	0	-0,2
-0,8	1,1	-0,2		-0,1	-0,8	-0,9
-1,4	0,7	1		0,1	-0,1	0
-1	1,2	0,5		-0,3	-0,1	-0,1
-1,4	0,2	0,1		0,2	-0,1	0
-0,9	0,6	0,1		0	0,1	-0,3
-0,8	0,8	0,3		0,3	0,5	0,3
-1,8	1,6	0		0	-0,4	-0,1
-0,3	0,8	0,3		0,3	0,2	0,4
-1,2	0,9	-0,3		-0,2	-0,1	0,1
-1,1	1,3	0,2		-0,3	0,3	0,3
-1,7	0,4	-0,2		-0,1	0,2	0,6
-1,8	1	-1,1		0	0,1	0,1
-1,5	1,4	0,5		-0,2	0	0
-1	1,4	1,9		-0,1	0,1	-0,3
-1,8	1	0		0,1	0,1	-0,1
-0,6	0,2	1,3		0,1	-0,2	0,1
-0,1	1,1	1		-0,1	-0,3	0
-0,1	0,7	0,3		0,1	-0,3	-0,3
-1,7	0,8	0		0	0	0,6
-0,3	1,8	2,5		-0,1	-0,1	-0,3
-1,7	0,2	1		-0,2	0,5	0
-0,7	1	1,4		0	0,4	-0,7
-1,2	0,9	0,5		-0,4	-0,4	0,3
-1,5	1	0,2		-0,2	-0,2	0,3
-1,3	1,6	0,5		-0,1	0,2	0,1
-1,3	0,9	0,6		0	0,2	0,3
-1,5	1,3	1,5		0,1	-0,1	0,3
-1	0,5	0,9		-0,1	0	0,2
-0,9	1,1	1,2		-0,4	0,5	0,2
-0,1	0,8	-0,3		0,1	-0,7	0
-0,5	0,3	0,7		-0,2	-0,7	-0,2
-1,1	0,6	0,7		0,1	-0,5	0,1
-0,5	0,8	-0,7		-0,1	-0,7	0

	-0,1	-0,1	0,3		-0,1	-0,1	0
	-1	0	-0,1		0	-0,2	-0,1
	0	0,6	0		-0,4	-0,7	0
	-0,3	-0,1	0		-0,1	-0,1	0
	-0,3	-0,9	-0,8		-0,2	0	-0,1
	-0,3	1,3	1,1		0	-0,2	0,1
	-0,2	1,1	-0,2		-0,2	-1,4	0,3
	-0,8	-0,5	0,5		0,1	0	0
	-0,6	0	0		0	-0,4	-0,2
	-0,7	0,2	0		0,3	0,3	0,1
	-0,4	-0,3	0,1		0,1	0,1	0,3
	-0,6	0,2	-0,1		-0,5	0,7	-0,3
	-0,1	0,6	0,2		-0,3	0	-0,2
	-1	0,8	0,6		0,2	-1,2	-0,4
	-0,2	0,2	0,4		-0,1	0	-0,4
	-0,7	0	0,3		0	-0,4	0,7
	-0,3	0,3	-0,6		-0,2	-0,3	0
	-0,6	-0,1	-1,3		-0,1	-0,6	0
	-0,8	1,4	0,3		-0,1	-0,2	-0,1
	0	1	1,1		0,1	0	0,1
	-0,8	1,4	-0,1		-0,2	-0,7	0,1
	-1	0,2	0,1		-0,2	0	0,2
	-0,4	-0,5	0,2		-0,2	0,3	-0,3
	0	0,3	0,5		-0,2	-0,5	0
průměr	-0,54267	0,2	-0,932		-0,04933	-0,104	-0,74467