

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2020

Lenka Kokrdová

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií

Speciální techniky v radioterapii: celotělové ozařování

Lenka Kokrdová

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2018/2019

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Lenka Kokrdová**
Osobní číslo: **Z17417**
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Radiologický asistent**
Téma práce: **Speciální techniky v radioterapii: celotělové ozařování**
Zadávací katedra: **Katedra klinických oborů**

Zásady pro vypracování

1. Studium odborné literatury a zahraničních publikací.
2. Literární rešerše dané problematiky.
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:

- BÜCHLER, Tomáš. (2017) *Speciální onkologie*. Praha: Maxdorf, Jessenius. ISBN 978-80-7345-539-2.
- CETKOVSKÝ, Petr, Jiří MAYER, et al. (2016) *Transplantace kostní dřeně a periferních hematopoetických buněk*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7492-267-1.
- PAIX, Adrien, Delphine ANTONI, Waisse WAISSI, et al. (2018) Total body irradiation in allogeneic bone marrow transplantation conditioning regimens: A review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 123, 138-148. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.01.011.
- STUDINSKI, R.C.N., FRASER D.J., SAMANT R.S., et al. (2017) Current practice in total-body irradiation: results of a Canada-wide survey. *Current Oncology*, 24(3). 181-186. DOI: 10.3747/co.24.3484.
- WILLS, Carson, Sheen CHERIAN, Jacob YOUSEF, et al. (2016) Total body irradiation: A practical review. *Applied Radiation Oncology*, 5(2), 11-17. ISSN 2334-5446.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Anna Lierová**
Katedra klinických oborů

Datum zadání bakalářské práce: **1. prosince 2018**
Termín odevzdání bakalářské práce: **7. května 2020**

L.S.

doc. Ing. Jana Holá, Ph.D.
děkanka

Mgr. Jan Pospíchal, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 5. března 2020

PROHLÁŠENÍ AUTORA

Prohlašuji:

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

Byla jsem seznámena 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 11. 6. 2020

Lenka Kokrdová

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala své vedoucí práce paní Mgr. Anně Lierové za odborné vedení, cenné rady, a především za veškerý čas strávený nad mojí bakalářskou prací. Dále bych chtěla poděkovat zaměstnancům Kliniky onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice Hradec Králové za laskavost a poskytnutí důležitých informací k vypracování praktické části mé bakalářské práce. Obrovské díky patří také mé rodině, která mě po celou dobu studia podporovala.

ANOTACE

Tato bakalářská práce se zabývá celotělovým ozařováním sloužícím jako přípravný režim před transplantací kostní dřeně. Teoretická část se věnuje využití moderních technik v radioterapii při celotělovém ozáření, diagnózám nemocí k nim indikované, jejich nežádoucím účinkům a různě vzniklým komplikacím. Praktická část nás informuje o databázích vybraných pacientů získaných z Fakultní nemocnice Hradec Králové, které popisují plánování léčby a postupy při ozáření.

KLÍČOVÁ SLOVA

radioterapie, celotělové ozařování, speciální techniky, hematologie, transplantace kostní dřeně, nežádoucí účinky, komplikace

SPECIAL TECHNIQUES IN RADIOTHERAPY: TOTAL BODY IRRADIATION

ANNOTATION

This bachelor thesis introduces whole-body irradiation serving as a preparatory regime before bone marrow transplantation. The theoretical part is devoted to the use of modern techniques in radiotherapy in whole-body irradiation, diagnoses of diseases indicated to them, their adverse effects and various complications. The practical part informs us about databases of selected patients obtained from the University Hospital Hradec Kralove, which describe treatment planning and procedures for radiation.

KEYWORDS

radiotherapy, total body irradiation, special techniques, hematology, bone marrow transplantation, side effects, complications

OBSAH

Seznam obrázků a tabulek	10
Seznam zkratk	11
Úvod	13
Cíl práce.....	14
TEORETICKÁ ČÁST	15
1 RADIOTERAPIE.....	15
1.1 Historie	15
1.2 Současnost	15
1.3 Rozdělení radioterapie.....	16
1.4 Použití radioterapie	16
2 CELOTĚLOVÉ OZAŘOVÁNÍ.....	18
2.1 Historie	18
2.2 Celotělová radioterapie.....	19
2.3 Dávkování.....	19
2.4 Techniky a pokyny	20
2.5 Nežádoucí účinky.....	23
3 SPECIÁLNÍ TECHNIKY RADIOTERAPIE VYUŽÍVANÉ PŘI CELOTĚLOVÉM OZAŘOVÁNÍ.....	25
3.1 Trojrozměrná konformní radioterapie	26
3.2 Radioterapie s modulovanou intenzitou	26
3.2.1 Intenzivní modulovaná oblouková terapie	28
3.2.2 Volumetrická modulovaná oblouková terapie.....	28
3.2.3 Celkové ozáření dřeně a celkové ozáření dřeně a lymfoidů.....	29
3.3 Radioterapie řízená obrazem	29
3.3.1 Cone-Beam CT	31
4 TRANSPLANTACE BUNĚK KOSTNÍ DŘENĚ.....	32

4.1	Druhy a indikace transplantace	33
4.1.1	Autologní transplantace.....	33
4.1.2	Alogenní transplantace	34
4.1.3	Komplikace transplantací	34
5	HEMATOLOGICKÉ MALIGNITY	36
5.1	Leukémie	36
5.1.1	Akutní lymfoblastická leukémie	37
5.1.2	Akutní myeloidní leukémie	38
5.1.3	Chronická lymfocytární leukémie.....	38
5.1.4	Chronická myeloidní leukémie	39
5.2	Mnohočetný myelom.....	40
5.3	Lymfomy	41
5.3.1	Nehodgkinské lymfomy	41
5.3.2	Hodgkinův lymfom	42
	PRAKTICKÁ ČÁST.....	43
6	METODIKA VÝZKUMU.....	43
6.1	Výzkumné otázky.....	43
6.2	Identifikace výzkumného souboru	44
7	PREZENTACE VÝSLEDKŮ VÝZKUMU	45
7.1	Charakteristika souboru pacientů.....	45
7.2	Celotělové ozařování a stínění kritických orgánů ve FN HK.....	48
7.3	Transplantace kostní dřeně	54
7.4	Aktuální stav patientského souboru.....	55
8	DISKUZE.....	57
9	Závěr.....	61
10	Použitá literatura.....	62
11	Přílohy.....	71

SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

Obrázek č. 1: Nastavení pro příjem TBI, když pacient leží na boku na nosítkách	21
Obrázek č. 2: Subjekt v pozici pro příjem úplného ozařování těla.....	22
Obrázek č. 3: Použití pro návrh bloku (vlevo), pro ověření umístění bloku (vpravo)	23
Obrázek č. 4: Vývoj krevních prvků z kmenových buněk.....	32
Obrázek č. 5: Grafické znázornění pohlaví pacientů.....	45
Obrázek č. 6: Rok narození pacientů	46
Obrázek č. 7: Věk pacientů v době jejich ozáření	46
Obrázek č. 8: Stanovené diagnózy u pacientů.....	47
Obrázek č. 9: Rok vykonané léčby	48
Obrázek č. 10: Speciální prohnuté lůžko	49
Obrázek č. 11: Lůžko s matrací umístěné pod gantry lineárního urychlovače	50
Obrázek č. 12: Počet prováděných frakcí	51
Obrázek č. 13: Podaná dávka na frakci v Gy	51
Obrázek č. 14: Celková dávka podávaná pacientům v Gy.....	52
Obrázek č. 15: Prováděné transplantace u pacientů po TBI	54
Obrázek č. 16: Aktuální stav pacientů	55
Obrázek č. 17: Příčiny smrti.....	56
Tabulka 1: Kontingenční tabulka - porovnání celkové dávky (Gy) s diagnostikovanými nemocemi	53

SEZNAM ZKRATEK

3D-CRT	Trojrozměrná konformní radioterapie
ALL	Akutní lymfoblastická leukémie
allo-SCT	Alogenní transplantace kmenových buněk
AML	Akutní myeloidní leukémie
AP	Antero-posterior
CBCT	Kilovoltážní CT s kuželovitým paprskem
CLL	Chronická lymfocytární leukémie
CML	Chronická myeloidní leukémie
CNS	Centrální nervový systém
CT	Výpočetní tomografie
CTV	Klinický cílový objem
GvHD	Onemocnění štěpu proti hostiteli
HL	Hodgkinův lymfom
HSCT	Transplantace krvetvorných kmenových buněk
HT	Helikální (spirálová) tomoterapie
IGRT	Radioterapie řízená obrazem
IMAT	Intenzita modulované obloukové terapie
IMRT	Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku
MLC	Vícenásobný kolimátor
MM	Mnohočetný myelom
NHL	Nehodgkinský lymfom
PA	Postero-anterior
PTV	Plánovací cílový objem

RT	Radioterapie
SIB	Simultánní integrační boost
SSD	Vzdálenost od zdroje k povrchu
TBI	Celotělové ozařování
TMI	Celkové ozáření dřeně
TMLI	Celkové ozáření dřeně a lymfoidů
VMAT	Volumetrická modulovaná oblouková terapie

ÚVOD

Radioterapie je léčebná metoda využívající ionizující záření, zejména elektromagnetické nebo korpuskulární záření, k léčbě nádorových i některých nenádorových onemocnění. V průběhu nádorového onemocnění radioterapii podstoupí velká část (až 50 – 70 %) onkologických pacientů. Patří mezi účinné lokální či lokálně-regionální metody léčby, v některých případech i léčby systémové (např. u celotělového ozařování).

Celotělové ozařování (TBI) je nejúčinnější terapeutickou léčbou a také důležitou součástí léčebných režimů pro transplantaci kostní dřeně a krvetvorných buněk z periferní krve, které se provádí u nádorových onemocnění, jako jsou maligní lymfomy, leukémie nebo mnohočetný myelom.

V teoretické části se zaměřuji na obecnou charakteristiku radioterapie s hlavním zaměřením na celotělové ozáření. Celotělové ozařování je detailně popsáno, od jeho historie až po současné spojení s moderními technikami v radiační onkologii, jako jsou IMRT (radioterapie s modulovanou intenzitou) a IGRT (radioterapie řízená obrazem). Dále je uveden celkový přehled diagnóz, které jsou indikovány k léčbě celotělového ozařování, jejich nežádoucí účinky a různé komplikace, které mohou v průběhu léčení nádorů u pacienta nastat. Poslední část se zabývá rovněž tématem hematologie, především transplantací krevních kmenových buněk.

Bakalářská práce obsahuje také část praktickou, kde je pomocí získaných dat o pacientech, poskytnutých Fakultní nemocnicí Hradec Králové, zjišťován průběh celé jejich léčby. Je popsáno, s jakým onemocněním se vybraní pacienti léčili, jestli byla jejich léčba úspěšná či neúspěšná, jakým způsobem probíhala, jak dlouho trvala a jaké frakcionační režimy byly při léčbě používány.

CÍL PRÁCE

Cílem této bakalářské práce je popsat celotělové ozařování jako kondicionální režim před transplantací krvetvorných kmenových buněk. Dále se zaměřit na speciální techniky současně využívané v radioterapii a na jejich možnou kombinaci s celotělovým ozařováním. Část teorie je také věnována nejběžnějším hematologickým malignitám, kvůli kterým se právě TBI provádí. Další důležitou složkou této práce je praktická část, kde je detailně vyobrazena celková léčba pacientů, jejichž data byla poskytnuta Fakultní nemocnicí Hradec Králové.

TEORETICKÁ ČÁST

1 RADIOTERAPIE

Radioterapie (RT) patří historicky mezi nejmladší lékařské obory. Je základní možností protinádorové terapie. K léčbě nádorových a vybraných nenádorových onemocnění využívá ionizující záření. Její význam byl posílen technickým pokrokem, který zavedením vysokoenergetických a korpuskulárních zdrojů záření umožnil dosáhnout lepších terapeutických výsledků. Elektromagnetické záření (rentgenové a gama záření) je produkováno v rentgence nebo v urychlovačích elektronů (betatrony, lineární urychlovače). Jako lokální metodu onkologické léčby ji podstupuje asi 50 – 70 % pacientů s nádory v některé z fází jejich onemocnění [1-3].

1.1 Historie

Po objevení rentgenových paprsků Wilhelmem Conradem Röntgenem v roce 1895 se RT začala vyvíjet velmi rychle. Začátkem 20. století hlásilo několik studií použití rentgenů a radia v medicíně. V té době byla, kvůli nedostatečným poznatkům o pronikání záření do tkáně, nejčastěji léčena rakovina kůže. Vzhledem k nedostatku znalostí o vlastnostech a mechanismu působení RT zahájili lékaři nové studie pro lepší pochopení léčby. Až ve 20. letech 20. století bylo objasněno podávání celkové dávky záření, že lepší je ji aplikovat ve frakcionovaných skupinách než v jediné frakci (jednorázové ozáření), pokud tedy jde o kontrolu rakoviny a vznik vedlejších účinků. Následně, pro 70. a 80. léta 20. století, bylo charakteristické zavedení inovativních zařízení dodávajících protonový paprsek k použití léčby různých druhů nádorů. Na konci 90. let se vyvinula stereotaktická radioterapie schopná léčit pacienty účinněji a bezpečněji. Funkčnost této terapie, zejména pro léčbu metastatických nádorů, potvrdilo nové tisíciletí [4].

1.2 Současnost

Incidence a úmrtnost na rakovinu roste. Každý rok je celosvětově diagnostikováno > 14 milionů nových případů rakoviny. RT má potenciál zlepšit míru vyléčení 3,5 milionu lidí a poskytnout paliativní léčbu dalším 3,5 milionu lidí, tudíž pro cca 50 % všech pacientů může být RT výrazným benefitem při léčbě své nemoci. Očekává se, že rakovina se stane hlavní příčinou úmrtí a jedinou nejdůležitější překážkou zvyšující se střední délky života ve všech zemích v 21. století. Rovněž bylo předpovězeno, že by v roce 2030 mohlo dojít k vzrůstu

výskytu nových případů rakoviny na 21,6 milionu, což by představovalo asi 53 % nárůst. Pokud však trendy pozorované u hlavních druhů rakoviny budou přetrvávat, mohla by se do roku 2030 incidence zvýšit až na celkových 23 milionů případů ročně [5-7].

1.3 Rozdělení radioterapie

Radioterapii je možné rozdělit podle léčebného záměru na kurativní (radikální), paliativní, adjuvantní a neoadjuvantní radioterapii. Druhý možný způsob dělení RT je podle polohy zdroje záření. Zdroj záření může být lokalizovaný mimo tělo ozařovaného pacienta, ve vzdálenosti asi 80 – 100 cm od jeho těla, což se provádí při zevní neboli externí radioterapii, nebo zaveden do těsné blízkosti ložiska nebo přímo do orgánu či lůžka s tumorem, a to buď jen na určitou dobu (dočasná implantace) nebo trvale (permanentní implantace), tuto metodu nazýváme brachyterapií neboli brachyradioterapií (BRT) [1, 2].

Účelem paliativní RT je dosáhnout odstranění či alespoň zmírnění symptomů způsobených pokročilým nebo metastatickým nádorovým onemocněním. S ohledem na rozsah onemocnění a prognózu pacienta může být jejím cílem i ovlivnění lokální kontroly onemocnění, eventuelně přežití. Asi 60 – 80 % pacientů zažívá po léčbě klinicky významné zlepšení. Používá se nízký počet frakcí s vyšší dávkou na frakci, v některých případech volíme i možnost jednorázového ozáření. Celkové dávky se pohybují okolo 30 – 40 Gy. Na druhé straně, nejčastěji indikovanou RT je kurativní, jejímž cílem je aplikovat maximální dávku záření k eradikaci nádorů s přijatelnou mírou závažných komplikací, a vyléčit tak pacienta. Je tedy primární volbou léčby nebo má v léčbě daného onemocnění ekvivalentní výsledky ve srovnání s jinou základní léčebnou metodou. V současné době se zároveň uplatňuje jako alternativa často mutilujícího chirurgického výkonu. Často se kombinuje i s chemoterapií, imunoterapií apod. [1, 2, 8, 9].

1.4 Použití radioterapie

RT je nezbytným prvkem léčebného procesu nádorů prsu, prostaty, děložního čípku, hlavy a krku, plic a mozku, jakož i sarkomů [6].

Pacienti s hematologickými malignitami jsou primárně léčeni chemoterapií, ale také radioterapií. Celotělové ozařování, kdy dochází k prozáření celého objemu těla, včetně kůže, se používá při léčbě leukémie v souvislosti s transplantací kostní dřeně [6]. Za léčbu zodpovídá radiační onkolog, kdežto za indikaci léčby, rozvržení celého postupu a péči pacienta je zodpovědný indikující lékař, hematolog. Výpočet dávek aplikovaných pacientovi

během daného ozáření a dávek na plíce, přípravu plicních bloků a polohu pacienta zajišťuje radiologický fyzik. Za průběh vyšetření pak zodpovídá radiologický asistent, který musí brát ohled na pacientovu těžkou životní situaci, podle toho s ním jednat, respektovat jeho výkyvy nálad a veškerá přání, o která bude žádat. Dále musí radiologický asistent po celou dobu vyšetření pacienta kontrolovat, aby nedošlo k zhoršení jeho zdravotního stavu, nehýbal se při léčbě a dbal na pokyny personálu [2].

2 CELOTĚLOVÉ OZAŘOVÁNÍ

Celotělové ozařování (TBI – Total Body Irradiation) je jednou z hlavních součástí interdisciplinární terapie široce rozšířených malignit, převážně hematopoetických chorob. V kombinaci s intenzivní chemoterapií umožňuje TBI myeloablativní léčbu vysokými dávkami a imunoablativní kondicionační léčbu před následnou alogenní, autologní nebo syngenní transplantací krvetvorných kmenových buněk [10, 11]. Narozdíl od konvenční radioterapie, kdy je ozařována jen určitá část těla, je TBI specializovanou radioterapeutickou technikou, kdy je pacient vystaven vysokým dávkám ionizujícího záření na celé tělo [12]. Účel této terapie je trojí: eliminovat zbytkové rakovinné buňky, poskytnout prostor pro štěpení kmenových buněk vyčerpáním kostní dřeně a zabránit odmítnutí dárcovských kmenových buněk imunosupresí [13]. Mezi nevýhody TBI patří dlouhá doba aplikace, nesoulad aplikace paprsku s nemožností individuálního šetření ohrožených orgánů, a tedy i jeho akutní a pozdní toxicita [14].

2.1 Historie

Uvedení celotělového ozáření do klinické onkologie proběhlo na základě výzkumu na myším laboratorním modelu, u kterého byla v 50. letech 20. století provedena první úspěšná transplantace kostní dřeně. Supraletální dávky TBI s následnou infuzí kompatibilní kostní dřeně umožnila buňkám udržet si životaschopnost. Podobné studie byly později provedeny u psů a primátů. Bylo prokázáno, že TBI zvířat má výrazný účinek na imunitní systém, ale podávání vhodných typů a množství kostní dřeně by mohlo vést k nápravě poškození způsobené ozářením [15].

Transplantace kostní dřeně u lidí začala v roce 2006, koncem 50. let, kdy ve Spojených státech amerických podali Thomas et al. infuzi buněk kostní dřeně skupině TBI pacientů se smrtelnými chorobami, ve většině případů se jednalo o leukémii. Další úspěch zaznamenal v 70. letech 20. století Johnson et al., když jedna třetina pacientů s chronickou lymfocytární leukémií dosáhla úplné remise jen po aplikaci samotného TBI s nízkou dávkou. Od šedesátých let je úloha TBI omezována s pokroky v cytotoxické chemoterapii a s nedávnou dostupností protilátkové terapie proti buňkám s diferenciační skupinou (CD) 20, včetně radioimunokonjugátů [15, 16].

2.2 Celotělová radioterapie

Celotělové ozařování pomocí fotonových svazků s energií v jednotkách MV je jednou ze základních složek terapie používaných k léčbě několika onemocnění, zahrnující mnohočetný myelom, leukémii, lymfomy a některé solidní nádory. V kombinaci s chemoterapií se TBI nejčastěji používá jako součást kondicionačního režimu před transplantací krvetvorných buněk. Při celkovém ozáření těla je cílem dodávat jednotnou dávku do celého těla pacienta, pronikající do oblastí, jako je centrální nervový systém a varlata, kde je chemoterapie neúčinná. Kromě toho umožňuje přizpůsobení terapie se schopností chránit nebo zvyšovat dávku do určitých oblastí podle potřeby. Aby vůbec bylo dosaženo jednotné dávky na těle pacienta s různou tloušťkou, měl by ideální paprsek záření mít dostatečně velké pole, jednotnou intenzitu a rovnoměrné ukládání dávky v různých hloubkách. V TBI musí pole přesahovat rozptylový objem (celé tělo pacienta), ale lidské tělo má ve všech směrech nepravidelný tvar, což ztěžuje dosažení jednotné dávky. Ozařování celého těla může být dodáno na vyhrazených jednotkách speciálně určených pro tuto techniku, jako je GammaBeam 500, nebo na modifikované konvenční léčebné jednotce. Z praktických důvodů, včetně relativně malého objemu léčby TBI, je nejžádanějším přístupem použití léčebné jednotky, která je k dispozici pro všeobecné využití. Pacienti jsou obvykle umístěni ve větší vzdálenosti od zdroje k povrchu (SSD) a léčeni vleže a sklonem, nebo vlevo a vpravo, pomocí paralelní protilehlé techniky. Umístěním pacienta na delší SSD s maximálním otevřením pole lze u moderního lineárního urychlovače – LINACu, dosáhnout velkého paprsku relativně rovnoměrného proudění. Je však třeba vyvinout úsilí k zajištění rovnoměrného ukládání dávky v těle pacienta [17, 18].

2.3 Dávkování

Ideální rozvrh dávkování závisí na věku a stavu pacienta, onemocnění a zamýšleném typu transplantace kmenových buněk. Počáteční zkušenosti s používáním TBI byly založeny na léčbě jednou frakcí, často s použitím 10 Gy. Nejběžnějším dávkovacím schématem pro myeloablativní TBI je 12 – 15 Gy v 8 – 12 frakcích během 4 dnů, dodávaný dvakrát denně. Bylo prokázáno, že dávky > 15 Gy snižují míru recidivy, ale také zvyšují výskyt onemocnění štěpu proti hostiteli a snižují 2-leté přežití. Nízkodávková TBI, s dávkami 2 – 8 Gy podávanými v 1 – 4 frakcích v kombinaci s chemoterapií, je účinným režimem kondicionování pro transplantaci krvetvorných kmenových buněk u pacientů, kteří nemohou tolerovat myeloablaci z důvodu věku nebo komorbidit. Ukázalo se, že frakcionovaná TBI

vede k vyššímu výskytu rejekce štěpu než stejná dávka podaná v jedné frakci. Frakcionace však snižuje eradikaci stromálních buněk kostní dřeně, které jsou nezbytné pro úspěšné štěpení hematopoetických kmenových buněk, a proto se považuje za standard léčby [13]. Podávání vysokých dávek TBI je plné výzev. Obvykle se provádí ošetření ve více frakcích a při nízkých dávkách, aby se minimalizovalo riziko vážného normálního poškození tkáně. Obvykle se nízkých dávek dosahuje ošetřením na větší vzdálenost ze zdroje záření [19].

2.4 Techniky a pokyny

Výběr technik TBI závisí na klinických požadavcích, dostupnosti vybavení a praktičnosti. Při léčbě je důležité dodávat jednotnou dávku do celého těla bez dalšího vybavení nebo komplikovaných technik při zachování plicní dávky v rámci tolerance [20].

K dispozici je mnoho zpráv s podrobnostmi plánování a poskytování TBI. Pokyny doporučují použít paralelní protilehlé páry vysokoenergetických fotonových paprsků od 4 do 18 MV. Pokud použijeme 6 MV, měli bychom se vyhnout poddávkování povrchových kostí, jako je iliakální hřeben a hrudní kost. Nedávné studie prokazují účinnost helikální tomoterapie a technik založených na dynamickém oblouku pro zkrácení doby léčby TBI a zvýšení homogenity dodaného záření; použití této techniky však není rozšířené [13].

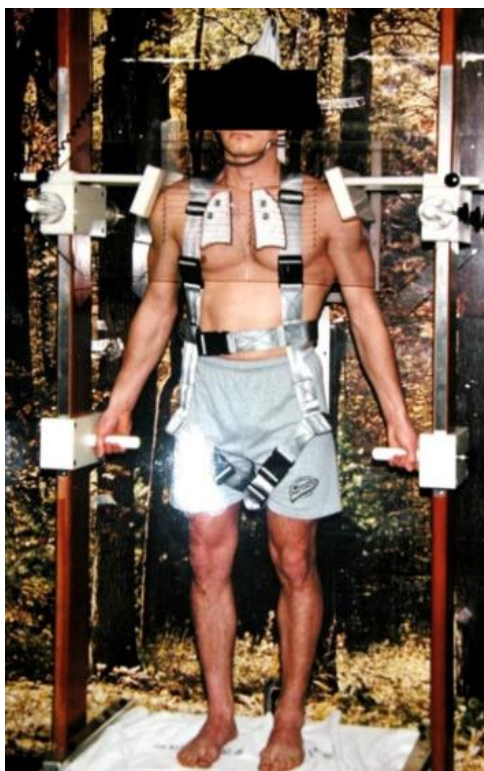
Nejrozšířenějším způsobem provedení TBI je pacient stojící nebo ležící na delší SSD. Celý pacient je obvykle léčen jediným paprskem záření, s velkým (přibližně 4 m) SSD a největší praktickou velikostí pole. Velká SSD snižuje rychlost dávkování na cca 10 % dávky, která se obvykle používá při RT [21].

Pacienti jsou léčeni dvěma paralelně protilehlými poli, přičemž každé pole je ošetřeno v každé frakci. Paralelní protilehlé přední / zadní (AP / PA) a bilaterální pole se běžně používají v konvenční TBI léčbě. Hlavními výhodami léčby AP / PA jsou menší variace tloušťky těla v nadřazeném směru a snížená dávka záření do plic. Používají se různé metody, například ozařování z pravé a levé strany, zatímco pacient sedí ve speciálně upraveném křesle. Jiné ústavy provádějí ozařování v poloze na zádech / na břiše nebo ve svislé poloze za použití ošetřovacích pohovek či stolů k imobilizaci pacienta znázorněném na obrázku č. 1, kde také můžeme vidět ve spodních panelech zobrazené plicní bloky a jejich odraz na kůži. Kvůli účinkům fotonů šetřících kůži je paprsek spoileru materiálu s nízkým atomovým číslem umístěn blízko pacienta [13, 20-22].



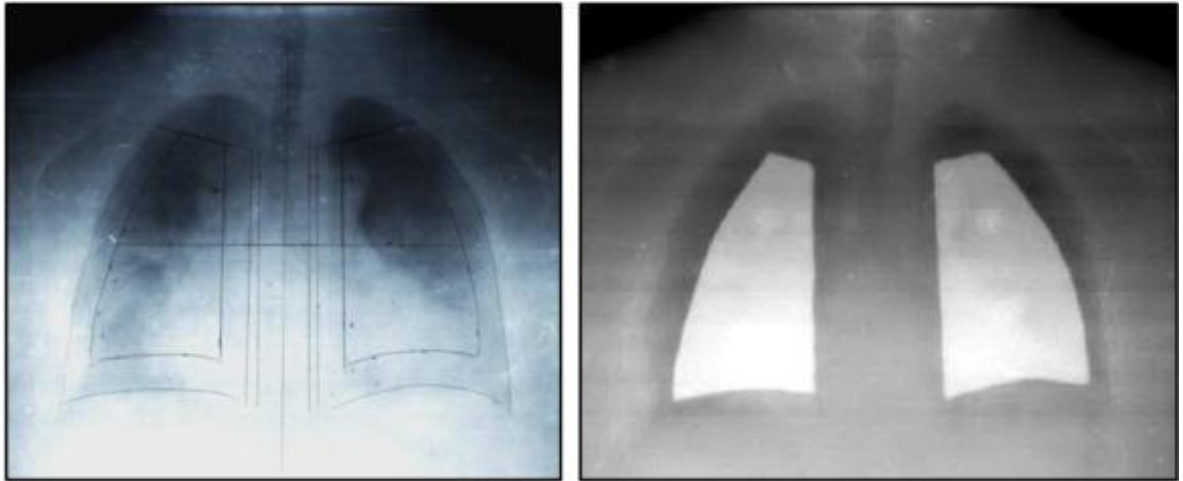
Obrázek č. 1: Nastavení pro příjem TBI, když pacient leží na boku na nosítkách [21]

Další možností vyšetření je, že pacient stojí na stojanu či panelu vyvýšeném nad podlahou v postoji připevněném ke stropu (obrázek č. 2) určeném pro dodání TBI, a to k poskytnutí podpory pro ošetření trvající déle než 15 nebo 20 minut a v případě vazovagálních událostí. Rukojeti a opěrky rukou poskytují další imobilizaci a podporu. Stojan umožňuje připojení štěrbinové plastové misky, ke které je připevněno 50 % plicních přenosových bloků. Pozice pacienta je obrácena pro PA léčbu. Pacienti, kteří nemohou zastávat celou léčebnou relaci, používají pro další podporu sedadlo kola [13, 20-22].



Obrázek č. 2: Subjekt v pozici pro příjem úplného ozařování těla [21]

Za normálních (ale ne nízkých) dávek TBI se doporučuje chránit určité citlivé struktury, zejména plíce, za použití olovených nebo slitinových atenuátorů, které snižují radiační dávku na většinu plicní tkáně, aby se snížilo riziko radiační pneumonitidy a fibrózy. Avšak nadměrná kompenzace pomocí plicních bloků může zvýšit riziko recidivy leukémie, takže by obecně měly odpovídat 10 – 50 % snížení radiační dávky. Při výpočtu dávky záření do plic je třeba vzít v úvahu všechny tloušťky, velikost a hustotu plic. Plicní bloky mohou být navrženy z rentgenových snímků získaných v době, kdy je pacient v poloze pro ošetření ve stoje. Na obrázku č. 3 jsou znázorněné plíce, jejichž střední část je pokryta bloky s přibližně 1 nebo 2 cm mezi okrajem plicního stínu na fólii a okrajem bloku, kdy plíce blokují planární obrazy ve stoje. Typické použité okraje jsou 2 cm od bránice a páteře, 1,5 cm od hrudního koše a na spodním okraji klíční kosti. Plíce mohou být modifikovány v závislosti na klinických okolnostech. Obvykle se nepoužívají plicní bloky plné tloušťky, které mají faktor přenosu 3 %, spíše se používají bloky, které přenášejí 50 % primárního paprsku [13, 21].



Obrázek č. 3: Použití pro návrh bloku (vlevo), pro ověření umístění bloku (vpravo) [21]

Další běžnou technikou je renální stínění sloužící ke snižování absorbované dávky dodávané do ledvin. Standardně se používají ledvinové bloky, které by měly být navrženy na základě vyšetření provedených v požadované poloze TBI [13].

Zkušený tým radiační onkologie a transplantace by měl provést TBI s příslušnými zařízeními a prostředky. Výběr zařízení obvykle závisí na individuálních zkušenostech příslušných center, která se někdy používají již mnoho desetiletí. Pro imobilizaci pacientů si mnoho institucí vytváří vlastní interní vývoj imobilizace pacientů, což může vést ke kritickým problémům. Mezi všemi členy transplantačních a radiačních onkologických týmů je nutná dobrá komunikace a koordinace. Musí být k dispozici záložní zařízení a plán TBI v případě selhání stroje, protože nedodání zamýšlené dávky TBI během týdne režimu kondicionování bude mít dopad na výsledek transplantace [21, 23].

2.5 Nežádoucí účinky

Po transplantaci krvetvorných kmenových buněk, která následuje po vyšetření TBI, se však mohou vyvinout různé akutní a pozdní vedlejší účinky, které zahrnují gastrointestinální příznaky, kataraktu, jaterní venookluzivní onemocnění a komplikace ledvin. Nejběžnějším toxickým účinkem jedné velké dávky TBI (nad 8 – 10 Gy) je radiační pneumonitida, která se vyskytuje v 50 % případů a v 50 % těchto případů je fatální. I když je TBI frakcionována a podávána současně s chemoterapií, čímž se výrazně snižuje riziko fatálních událostí, se pneumonitida vyskytuje přibližně u 25 % pacientů. Plicní toxicita je jedním z hlavních důvodů úmrtí spojených s transplantací [21, 24].

Protože akutní toxické účinky jsou přechodné a dobře zvládnutelné, zaměřili se kliničtí lékaři převážně na dlouhodobou toxicitu vyplývající z ozáření celých orgánů. Jedním příkladem jsou katarakty, které se mohou tvořit u 30 – 40 % pacientů, kteří dostávají frakcionovanou vysokou dávku TBI. Mezi další pozdní účinky patří gonadální selhání, dysfunkce štítné žlázy a ledvin, snížená hustota minerálů v kostech a riziko sekundární rakoviny. Děti jsou vystaveny vyššímu riziku vzniku endokrinních poruch, zejména malého vzrůstu. Na druhé straně frakcionovaná TBI snižuje výskyt hypotyreózy a katarakty u dospělých. Tyto všechny následky mohou souviset s TBI, transplantací kmenových buněk, onemocněním štěpu proti hostiteli, chemoterapií a přidruženou antibiotickou a antimykotickou léčbou [21, 25].

Bez pečlivého lékařského sledování a transplantace krvetvorných kmenových buněk je TBI potenciálně fatální terapií. Mezi nejčastější akutní příznaky, které nastanou ihned po TBI, patří nevolnost, zvracení, ztráta chuti k jídlu, průjem, mírný erytém, svědění, bolest hlavy, xerostomie, parotitida a syndrom únavy. Terapie pro kontrolu těchto komplikací zahrnují intravenózní hydrataci, antimykotika a antiemetika [13].

3 SPECIÁLNÍ TECHNIKY RADIOTERAPIE VYUŽÍVANÉ PŘI CELOTĚLOVÉM OZAŘOVÁNÍ

Od svého zavedení do klinické praxe se v padesátých letech TBI vyvíjelo až do konce devadesátých let velice širokým způsobem. Primárním omezením celotělového ozáření je jeho akutní a pozdní toxicita pro rizikové orgány, zejména pro plíce, srdce, játra a ledviny, která stále přetrvává. Současné metody využívané v radioterapii jsou pro vyšetření TBI velmi důležité. Každá technika vyžaduje zajištění přesnosti léčby, a to zejména v kvalitě kalibrace vícenásobného kolimátoru (MLC) vyžadující specifické postupy a v přesnosti polohování pacienta z důvodu správného pokrytí plánovaného cílového objemu (PTV) předepsanou dávkou [26].

V současné době neexistuje žádná technika TBI, která je považována za standardní, nýbrž spousta postupů se liší v celkové dávce, frakcionaci, dávce na frakci, poloze pacienta, modifikátorech paprsku a dalších technických faktorech [27]. Mezi speciální techniky radioterapie využívané při TBI se řadí různé metody radiační terapie, jako je trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT), helikální tomoterapie (HT), intenzivní modulační radiační terapie (IMRT), intenzivní modulační oblouková terapie (IGRT) a volumetrická modulační oblouková terapie (VMAT). Ale z výše uvedených technik jsou 3D-CRT a IMRT nejdostupnější a aplikované v mnoha radioterapeutických centrech po celém světě [28]. Později se ale ukázalo, že metoda IMRT je účinnější než 3D-CRT v pokrytí cíle, homogenitě dávky a snížení toxicity pro normální orgány [29]. HT, která se široce používá u některých solidních nádorů, napomáhá zlepšení výkonnosti IMRT, což vede k lepšímu šetření orgánů v ohrožení. Metody TBI popsané v této kapitole se spoléhají na bodová měření pro plánování a ověření dávky, což může vést k větší než očekávané heterogenitě dávky u rizikových orgánů a cílových struktur [26].

Zejména Fog et al. nedávno uvedli metodu TBI, která zahrnuje výhody plánování výpočetní tomografie (CT) a krokové i střelecké IMRT. CT snímky celého těla, s pacientem v léčné poloze, byly použity pro plánování léčby a několik MLC polí bylo použito pro optimalizaci uniformity dávky. Mozek, plíce a ledviny byly tvarovány, ale nebyly úmyslně ušetřeny. Pro předepsanou dávku 12 Gy (v 6 frakcích 2 Gy) byly průměrné dávky pro mozek, plíce a ledviny v rozmezí 11,1 – 11,8 Gy. Průměrný rozdíl dávky měřený *in vivo* termoluminiscenčním dozimetrem byl -1,9 %, se standardní odchylkou 4,5% [21].

3.1 Trojrozměrná konformní radioterapie

Trojrozměrná konformní radioterapie je technika, kdy se ozařovaná pole snaží přizpůsobit nepravidelnému tvaru cílového objemu. Byla vyvinuta a osvědčena na konci 90. let jako výhodná metoda pro léčbu rakoviny s lepším pokrytím cíle a významně sníženou toxicitou pro normální orgány ve srovnání s dvojrozměrnou konformní RT. Plánování pomocí CT poskytuje třídimenzionální plánování. 3D plánování je základem pro konformní radioterapii, u které hraje velkou roli imobilizace pacienta v průběhu ozařování, kde dochází k eliminaci chyb při nastavení pacienta a k možnosti využití reprodukovatelnosti. Také se používá k zobrazení, a to z pohledu svazku záření poskytující lepší tvarování svazku. 3D-CRT slouží k ozáření cílového objemu s menším zatížením okolních zdravých tkání [1, 8, 29].

Hui et al. použili trojrozměrné plánování založené na CT pro analýzu distribuce dávky u pacientů, kteří dostávali TBI s postranními paprsky, a prokázali, že konvenční metody plánování vedly k větším než očekávaným variacím dávky v celém těle, přičemž některé části plic dostávají až 32 % nad předepsanou dávku [19].

3.2 Radioterapie s modulovanou intenzitou

Radioterapie s modulovanou intenzitou je vyspělejší formou 3D-CRT. Do klinické praxe se IMRT dostala v polovině 90. let minulého století. Používá se k dodání účinnější homogenní dávky do cíle a ke snížení dávky do okolních normálních tkání. Po malém latentním období se však může vyvinout druhý maligní novotvar [1, 2, 30].

IMRT umožňuje docílení rozdílného rozložení dávky a také zlepšení její distribuce (např. šetření struktur v oblasti konkavit), což je způsobené jak tvarováním pole, tak modulací intenzity svazku. Rozložení dávky při této technice je ve srovnání s konvenčními postupy relativně výhodnější, zároveň je mnohem složitější. Vzhledem k dosažení lepšího šíření dávky v cílovém objemu je mnohdy potřeba zvětšit počet polí. Vysoká přesnost ozáření nese výrazně menší ozáření okolí postižených oblastí vysokými dávkami záření. Pro princip navýšení dávky v daném menším objemu tvořící část plánovacího cílového objemu (PTV) se používá pojem simultánní integrovaný boost (SIB) [1, 2].

Mnoho středisek začalo používat 3D plánování založené na CT, IMRT a inverzním plánování ve snaze zlepšit uniformitu dávky a šetrnost orgánů. U inverzního plánování lékař pomocí tzv. constraints (limit) formuluje speciálně pro PTV a kritické orgány požadované pokrytí dávkou a stanoví jejich priority. Přednost má ve většině případů oblast nádoru, ale i některé

z kritických struktur (např. oblast míchy, rekta). Ozařování kritických struktur lze zabránit nejprve uvážlivým výběrem směru paprsku, poté přesným tvarováním každého paprsku a na konec snížením plynulosti paprsků, kterým se ohrožený orgán nemůže vyhnout. Oblast vysoké dávky napodobuje formu cílového objemu. Toto snížení dávky v oblasti kritických struktur umožňuje její navýšení v oblasti cílového objemu. Léčebný plán se považuje za přijatelný, pokud je dávka v PTV jednotná s předdefinovanými limity, obvykle cca 5 %, a dávky pro ohrožené orgány jsou nižší než dávky, které by způsobily nepřijatelné normální tkáňové komplikace. Jako příklad lze uvést použití IMRT např. v léčbě nádorů hlavy a krku, kde je často používaná technika postupně se zmenšujících polí. V první řadě je ozařován nádor se svodnou lymfatickou oblastí, a když se dosáhne určité dávky, je ozařován již zmenšený objem. Jsou tedy vypracovány dva ozařovací plány. Nicméně u SIB jsou tyto dva objemy zatíženy různou dávkou a ozařují se současně, tudíž je pak na celou léčbu vypracován jeden ozařovací plán. Pacient nepodstupuje další simulace. IMRT technika je používaná zejména u nádorů ORL oblasti, prostaty, baze lební, mozku, gynekologických malignit. Je také nazývána technikou mnoha statických polí (MSF – multi static field) a používá se jako jedna z metod 4D-RT [8, 21, 31].

Brzy po zavedení helikální (spirálové) tomografické IMRT bylo používáno TBI při konformním vyhýbání se normálním orgánům. Mezi další výhody patří schopnost léčit pacienty při ležení na zádech, což je pohodlnější a reprodukovatelnější než léčba v době, kdy je pacient náchylný, a také schopnost provádět simulaci a plánování založené na CT, když je pacient v léčebné poloze [21]. Na druhé straně, neméně podstatným faktorem omezující stanovení léčebného postupu IMRT je komplexní doba pobytu pacienta v ozařovně. Při konvenční terapii pacient stráví na vyšetřovacím stole maximálně 4 minuty, kdežto u IMRT se doba prodlouží až na 10 – 18 minut. V této situaci musí brát lékař ohled nejenom na vlastní lokalizaci a vhodnost techniky, ale zvláště na celkový stav pacienta [8].

U techniky IMRT může při používání většího počtu monitorovacích jednotek a většího počtu ozařovaných polí docházet ke zvýšení integrální dávky. Její nárůst může ovlivňovat výskyt sekundárních nádorů, což je nezbytné vzít v úvahu především u dětí, kdy vyvíjející se organismus je radiosenzitivnější. Bylo také prokázáno, že IMRT je přesnější a časově náročnější oproti 3D-CRT, a je spojena s méně vedlejšími účinky ve srovnání s předchozími formami aplikací radiační terapie. Zelefsky et al, uvedli ve své studii pozorování rekta, že akutní a pozdní vedlejší účinky byly významně sníženy po podání vysoké dávky IMRT

ve srovnání s historickými kontrolami ošetřenými 3D-CRT na podobné úrovni dávek. V poslední době také uvedli, že tyto rozdíly ve výsledcích toxicity přetrvávají s následným sledováním po deseti letech [2, 32].

Radioterapii s modulovanou intenzitou můžeme rozdělit na „step and shoot“ (přerušovaný režim) a „sliding windows“ (kontinuální režim). „Step and shoot“ znamená pohyb lamel MLC pouze v přestávkách mezi jednotlivými segmenty, kdy intenzita uvnitř každého segmentu je neměnná. Dojde k přerušování ozařování a následnému vytvarování ozařovaného pole pomocí MLC, poté, co je pole vytvarováno, se opět zahájí ozařovací režim. Naopak při „sliding windows“ se lamely kolimátoru přemísťují popořadě do požadovaného tvaru, aniž by došlo k přerušování záření. Celý tento děj je řízen příslušným softwarem, pohybem hlavičky, kolimátoru a jednotlivých lamel, současně tak v průběhu ozařování dochází ke kontinuální změně dávkového příkonu. Tento typ IMRT se označuje jako intenzivní modulovaná oblouková terapie [8].

3.2.1 Intenzivní modulovaná oblouková terapie

Intenzivní modulovaná oblouková terapie (IMAT) byla navržena roku 1995. Zavádí novou metodu pro rotační dodávání IMRT na široce dostupných strojích portálových ramen. Patří mezi pohybové techniky IMRT, které jsou proveditelné pomocí konvenčních lineárních urychlovačů s klasickým dynamickým kolimátorem [2, 33].

IMAT je pohybová terapie se svazkem s modulovanou intenzitou. Využívala mnoha obloukovitých ohybů ramene, kdy lamely měnily svoji polohu v průběhu rotace. Stupeň intenzity modulace souvisel s počtem svazků na oblouku a počtem oblouků. Nevýhodou byla dlouhá ozařovací doba. Techniky IMAT s jedním obloukem, jako je Varian RapidArc (Varian Medical Systems Inc., Palo Alto, CA, USA), dodávají konstantní distribuci dávky do cíle při jediné rotaci portálového systému, což vede k dodací době řádově 2 minut. Segmenty v těchto technikách jsou rovnoměrně rozmístěny v oblouku a mohou obsahovat různé počty monitorovacích jednotek (MU) [2, 34].

3.2.2 Volumetrická modulovaná oblouková terapie

Roku 2007 byl publikován praktický algoritmus pro optimalizaci oblouku, který podpořil rychlý komerční rozvoj a klinické přijetí volumetrické modulované obloukové terapie. Jedná se o techniku vycházející z principu IMAT, kdy další proměnlivé faktory jako je rychlost gantry, dávkový příkon a orientace MLC, ovlivňují modulaci, a tak snižují počet potřebných

kyvů. Tím je zkrácen ozařovací čas. VMAT je široce používanou technikou léčby radiační terapií kvůli její výrazně vyšší účinnosti dodání při zachování srovnatelné dozimetrie ve srovnání s konvenční IMRT. Technické řešení volumetrické rotační IMRT se liší podle výrobce ozařovače. Firma Elektra má komerční systém VMAT, který popisuje jejich komerční řešení tohoto způsobu ozařování, firma Varian Systems používá pro svůj komerční způsob realizace VMAT název Rapid Arc a firma Siemens Cone Beam Therapy [2, 33, 35].

3.2.3 Celkové ozáření dřeně a celkové ozáření dřeně a lymfoidů

Vzhledem k schopnosti helikální tomoterapie provádět cílenou radioterapii pomocí lepší konformace dodávání dávky do cílených struktur, včetně lepšího šetření kritických struktur, se objevily nové terapeutické postupy jako celkové ozáření dřeně (TMI) a celkové ozáření dřeně a lymfoidů (TMLI). Jsou kombinovány s dodáním dávky bez více polí a se snadným nastavením pacienta na gauči stroje. Imobilizace je důležitá k přesnosti léčby a většinou se provádí pomocí pětibodové termoplastické masky a tělesného vakua. Pro TMI zahrnuje klinický cílový objem (CTV) celou kostěnou kostru. Musí se vzít v úvahu pohyblivost hrudníku, proto se provádí CT vyšetření s různými způsoby dýchání, jako je mělké dýchání, inspirace a expirace. CT snímky inspirace a expirace se používají k určení okraje kontury žeber a hrudní kosti. Klinický cílový objem pro TMLI zahrnuje CTV z TMI a také všechny hlavní lymfatické uzliny, slezinu, játra, mozek nebo varlata. Průměrné snížení dávky je pozorováno u hlavních kritických orgánů, jako jsou játra (41 – 52 %), srdce (46 – 47 %), ledviny (40 – 63 %) a čočky (70 – 87 %). Na provedení TMI a TMLI se obvykle každodenně podílí také radioterapie řízená obrazem [26].

3.3 Radioterapie řízená obrazem

Pokrok v obrazově řízené radioterapii výrazně zlepšil možnosti radioterapie za posledních 15 let. Prosperující technika IGRT je proces zobrazování v průběhu vysoce konformní radiační terapie, která poskytuje informace o přesnosti vyrovnaní pacienta a prostorovém umístění nádoru, na jehož základě se upravuje dávkování okolních tkání a orgánů, které mají být chráněny. Kromě toho mohou být sníženy náhodné a systematické chyby, například chyby související s přemístěním cílových objemů a rizikových orgánů na začátku každé relace (interakce), anebo spojené s pohyby během relací (intrafrakce). Účelem je zlepšení přesnosti léčby. Zvládá snížit i toxicitu radiační terapie, ale bohužel neexistují jasná doporučení ohledně nejlepší techniky IGRT, a jak často by měla být použita. IGRT je bezpochyby rozhodující pro zajištění kvality léčby radioterapie [36-40].

Systémy radioterapie řízené obrazem lze obecně rozdělit na systémy založených na záření a systémy bez záření. Každý systém má při implementaci na klinice své jedinečné výhody a omezení. Techniky IGRT skládající se z planárního (2D) objemového zobrazování, trojrozměrného (3D) povrchového zobrazování, ultrazvuku, stereoskopického rentgenového záření s integrovaným optickým zobrazováním (ExacTrac) a elektromagnetických transpondérů dávají možnost PTV. Toto výsledné snížení nejistot nastavení umožňuje bezpečné provedení ostrých gradientů dávky mezi hranicemi PTV a okolními ohroženými kritickými orgány. Navíc tyto techniky také zvyšují celkovou dobu léčby a také úsilí pracovníků RT v souvislosti s procesy získávání a ověřování obrazu, což může mít dopad na klinický pracovní tok a provozní náklady [36, 40].

V okamžiku plánování léčby je pomocí ozařovacího plánu zobrazováno postavení svazků. Mezi jednotlivými frakcemi, i v průběhu vlastní frakce ozáření, však mohou vznikat odchylky, které mohou být způsobeny např. mírnou změnou polohy pacienta při nastavení, nebo anatomickými změnami v průběhu ozařování (váhový úbytek, otok ozařované oblasti). Rozdíly v průběhu každé frakce ozařování mohou být způsobeny fyziologickým pohybem orgánů pacienta, jako je peristaltika či náplň orgánů, nebo dýchacími pohyby pacienta. Existuje mnoho faktorů, které tak může vést k „poddávkování“ cílového objemu nebo naopak k větší zátěži kritických orgánů. Zobrazovací systémy poskytují v aktuálním čase možné odchylky prozkoumat a informace o aktuálních anatomických poměrech tak použít k docílení preciznějšího ozáření. Klasická základní metoda nastavení pacienta při ozařování spočívá ve srovnání pacienta na lasery přímo na vyznačená místa, kdy IGRT se zaměřuje na srovnávání vnitřních struktur [2].

Základní metody podle charakteru zobrazení mohou být rozděleny na zobrazení 2D, kdy body se nachází v jedné rovině, a 3D (objemové), nebo podle fyzikálního způsobu detekce. Sjednocení zobrazovacích systémů do ozařovacích přístrojů umožňuje zjistit a opravovat možné chyby polohy. Platí pravidlo, že čím přesnější je nastavení pacienta, tím menší bezpečnostní lem PTV je možno zvolit a dosáhnout tak lepšího šetření zdravých tkání. Vyhodnocení chyb tedy umožňuje optimalizovat bezpečnostní lemy, jak u individuálně ozařovacích lokalit, tak u dílčích pacientů, ale i na jednotlivých pracovištích. IGRT tak přispívá k rozvoji adaptivní radioterapie. Získané projekce těsně před ozářením jsou porovnávány s výchozími snímky provedenými při plánování léčby. Mezi metody IGRT

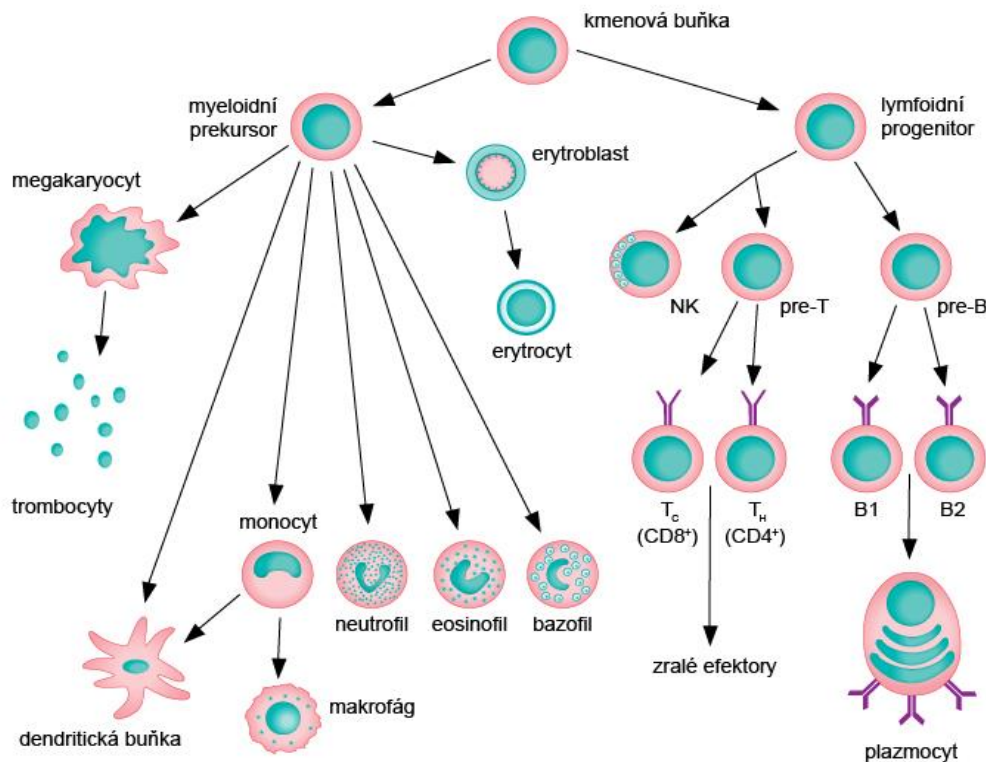
řadíme portálové snímkování elektronický portálový zobrazovací systém nebo kilovoltážní CT s kuželovitým svazkem. [2]

3.3.1 Cone-Beam CT

Cone-Beam CT (CBCT) slouží k získání trojrozměrného CT obrazu, který je zrekonstruován díky několika stovkám projekcím vzniklé rentgenovým paprskem kuželovitého tvaru při jedné rotaci gantry. Zvolíme objem oblasti, kterou budeme vyšetřovat. Čas potřebný k získání dat se pohybuje v řádech několika desítek sekund. Výhodou CBCT je zobrazení měkkých tkání a ve srovnání s klasickým CT také citlivost na kovové artefakty. Je však citlivější na kinetické artefakty. Obrazy získané z CBCT se porovnávají s referenčními obrazy z plánovacího CT, a to buď automaticky nebo ručně. Při automatickém porovnání se v oblasti zájmu (tzv. clipbox) vybere vhodný algoritmus, který může využívat porovnávání vysokých denzit nebo odstínů šedí měkkých tkání [2, 41].

4 TRANSPLANTACE BUNĚK KOSTNÍ DŘENĚ

Krvetvorba vzniká z velmi malé populace pluripotentních kmenových buněk kostní dřeně, které mají schopnost jak sebeobnovy, tak diferenciaci na všechny zralé, funkčně kompetentní elementy periferní krve. Z kmenových buněk postupně vznikají progenitory, vývojově diferencovanější prekurzory, a z nich jednotlivé imunokompetentní buňkové typy, myeloidní a lymfoidní buňky. Mezi kostní dření a periferní krví je volná komunikace, takže se všechny typy buněk nacházejí v obou kompartmentech. V kostní dření však převažují buňky vyzrávající, zatímco v periferní krvi buňky vyzrálé. Periferní krev, cirkulující tekutina v krevních cévách těla, nese erytrocyty, leukocyty a trombocyty suspendované v plazmě. Všechny typy buněk jsou zásadní pro zachování správného fungování imunitního systému. Za určitých okolností, jako je třeba regenerace kostní dřeně po podání protinádorové chemoterapie nebo podání růstových faktorů krvetvorby, dochází k masivnímu vyplavování nezralých krvetvorných buněk do periferní krve. Takovému podnětu říkáme mobilizace a vyplavené buňky jsou většinou nazývány periferní kmenové buňky. Jejich vývoj a rozdělení je zobrazeno na obrázku č. 4 [28, 42].



Obrázek č. 4: Vývoj krevních prvků z kmenových buněk [43]

„Transplantace krvetvorných kmenových buněk (HSCT) spočívá v nitrožilní transfúzi koncentrátu progenitorových buněk krvetvorby, tzv. štěpu, pacientovi po ukončeném předtransplantačním přípravném režimu, tzv. conditioningu.“ Jako štěp krvetvorných buněk je možné použít buď kostní dřeň, nebo progenitorové buňky získané z periferní krve a/nebo pupečnickovou krev, které po přihojení úplně nahradí krvetvorbu, a u alogenních transplantací i imunitní systém pacienta prostřednictvím dárcovského systému [44]. Obnova krvetvorby se nejčastěji provádí při léčbě pacientů s maligním onemocněním, u nemocných s těžkou kombinovanou imunodeficiencí nebo u některých vrozených metabolických vad [45].

4.1 Druhy a indikace transplantace

Obnovu poškozené krvetvorby může zajistit transplantace kmenových buněk získané od jiného zdravého člověka (transplantace alogenní), nebo s pomocí vlastních kmenových buněk, získaných od samotného pacienta (transplantace autologní). Mezi oběma způsoby existuje řada zásadních rozdílů. Odlišný je jak jejich účinek na původní nemoc, tak i zcela jiné působení na imunitní systém příjemce dřeně [46]. Ve výjimečných situacích se také provádí transplantace syngenní, kde je dárce jednovaječné dvojče [28].

Nejčastějšími indikacemi pro HSCT jsou akutní lymfatická leukémie, akutní myeloidní leukémie, chronická lymfatická leukémie, chronická myeloidní leukémie, mnohočetný myelom, non-hodgkinské lymfomy, Hodgkinův lymfom, myelodysplastický syndrom, primární myelofibróza, těžká aplastická anémie, vrozené poruchy krvetvorby, metabolismu a imunity a akutní nemoc z ozáření, k jejímuž vzniku dochází po jednorázovém ozáření nebo po podání vyšší dávky [44].

4.1.1 Autologní transplantace

Autologní transplantace kmenových buněk se provádí nejčastěji jako „pojistka“ po vysokodávkové chemoterapii různých nádorů. Před zákrokem musí mít pacient své základní krvetvorné buňky zdravé. Poté následuje odebrání kmenových buněk ze dřeně nebo z krve pacienta a uschovají se ve zmrazeném stavu. Po ukončení léčby se pak vracejí zpět, aby pomohly znovu osídlit kostní dřeň a obnovit tvorbu krve. V dnešní době se tento postup běžně užívá u vybraných nádorů krevního původu, jako je mnohočetný myelom, nádory mízních uzlin (lymfomy), některé typy leukémií, ale i u řady tzv. solidních nádorů (určitá stádia rakoviny prsu, varlat, nádory dětského věku apod.). Léčba je u nemocného obvykle

bezproblémová. Sama autologní transplantace ale nezabrání recidivě původní choroby, pokud ji předchází chemoterapie kompletně neeradikovala [46].

4.1.2 Alogenní transplantace

Alogenní transplantace kmenových buněk (allo-SCT) je převod krvetvorných buněk od jiného, zdravého člověka. Je hlavní léčebnou možností navzdory jejím rizikům, která zahrnují onemocnění štěpu proti hostiteli (GvHD) a infekci. Allo-SCT je narozdíl od autologní transplantace mnohem více účinná. Při alogenní transplantaci kmenových buněk se pacient nejprve podrobí kondicionování, a poté obdrží infuzi hematopoetických kmenových buněk od jiné osoby. Po zraní začnou infikované buňky hematopoézu. Kostní dřeň od zdravého dárce (donor) slouží totiž nejen jako náhrada nemocné krvetvorby, ale za určitých okolností má i přímý protinádorový účinek. Základní podmínkou transplantace dřeně od jiného člověka je dostupnost vhodného dárce, jehož krevní a imunitní buňky mají šanci se s tělem pacienta definitivně spojit. To lze dosáhnout jen za podmínky úplné či velmi blízké shody tkáňových znaků dárce a příjemce dřeně. Při větším rozdílu tkáňových znaků dárce a nemocného stoupá po výkonu riziko následných vážných reakcí. Od určitého stupně neshody již takovou transplantaci nelze bezpečně provést [46, 47].

4.1.3 Komplikace transplantací

Účinek vysokodávkové chemoterapie, v kombinaci s podáním dávek na hranici netolerovatelné hematologické toxicity, předpokládá, že komplikace budou časté a mnohdy závažné. Morbidita je téměř stoprocentní. Než dojde k obnově krvetvorby po transplantaci, uplynou zpravidla 2 až 3 týdny. Po tu dobu je nemocný ohrožen závažnými infekcemi kvůli leukopenii a krvácením při trombocytopenii. Urychlení restituce leukocytů lze dosáhnout podáváním cytokinových růstových faktorů. Vysokodávková terapie postihuje všechny rychle se dělící buňky, nejen buňky nádorové a buňky kostní dřeně. Závažné postižení může být přítomné na sliznicích trávicího ústrojí, tzv. mukozitida, která sahá od dutiny ústní až po tlusté střevo a projevuje se silnými bolestmi, ulceracemi, zvracením a průjmem. Nezanedbatelné je i riziko vzniku sekundárních malignit a trvalé poruchy reprodukčních schopností. Po transplantacích také bývá nutné nemocné přeočkovat, neboť dochází ke ztrátě paměťové protilátkové imunity [28].

Komplikací po allo-SCT bývá obecně více. Běžné jsou problémy s endokrinní funkcí, muskuloskeletem, dýchacími cestami, játry, ledvinami, centrálním nervovým systémem,

okem, kůží a sliznicí. Některé pozdní vedlejší účinky se mohou objevit již 3 měsíce po transplantaci, zatímco jiné se projeví o několik let nebo dokonce desetiletí později, s rizikem a typem komplikací v závislosti na režimu kondicionování před allo-SCT, věku pacienta v době transplantace, přítomnosti komorbidit a doba mezi léčbou a následným sledováním. Pacienti jsou ohrožováni GvHD, na kterou působí T-lymfocyty dárce. Těžké formy GvHD jsou smrtelnou komplikací, která hrozí u všech alogenních transplantací kromě syngenní transplantace. Dalšími životu ohrožujícími komplikacemi jsou toxicita přípravného režimu, infekce virové, bakteriální a mykózy. Řešení často komplexních komplikací vyžaduje přítomnost kvalifikovaného personálu s hlubokou znalostí problematiky intenzivní péče, celé šíře vnitřního lékařství a mnoha dalších oborů. Jen tak je možné zabezpečit, že se nemocnému dostane péče na solidní úrovni a nebude vystaven nadměrnému riziku komplikací, jež s sebou vysokodávková chemoterapie nepochybně nese [28, 44, 48].

5 HEMATOLOGICKÉ MALIGNITY

Transplantace krvetvorných kmenových buněk je potenciálně léčebnou metodou několika hematologických malignit. Pokroky v technikách podpůrné péče o HSCT vedly k zlepšení dlouhodobého přežití za poslední desetiletí. Kvalita života přežívajících HSCT je však často ohrožena, většinou zahrnuje značnou únavu [49].

Součástí kondicionačního režimu pro autologní i allo-SCT je TBI, jehož cílem je zničení zbytkových neoplastických buněk, vyčištění hostitelské dřeně, aby se umožnila repulace buňkami dárcovské dřeně, a poskytnutí dostatečné imunosuprese, aby došlo k zabránění odmítnutí aloštěpu imunologicky aktivními buňkami v hostiteli. Studie německých pacientů po transplantaci kmenových buněk podle Heinzelmanna et al. zjistila, že přibližně 10 % autologních pacientů po vykonání jejich transplantace dostává TBI, přičemž nejčastějšími poruchami, pro které byla použita TBI, byla chronická lymfocytární leukémie (80 %) a non-Hodgkinův lymfom (35 %). Stejná studie zjistila, že 50 % pacientů s alogenní transplantací dostalo TBI, a to nejčastěji u akutní lymfocytární leukémie (85 %), akutní myeloidní leukémie (45 %) a chronické myeloidní leukémie (49 %) [13, 50].

5.1 Leukémie

Leukémie byly poprvé popsány v polovině 19. století. Jedná se o různorodou skupinu hematologických maligních poruch projevujících se zvýšeným počtem abnormálních leukocytů v krvi anebo v kostní dřeni. Jejich potenciálem je ovlivnění všech orgánů v lidském těle, včetně centrálního nervového systému a periferního nervového systému. Nekontrolované bujení maligního určitého typu buněk vzniká v důsledku genetických změn nebo mutací v leukemických blastech vedoucí k růstové výhodě nad normálními buňkami krvetvorby. Důsledkem je snížení funkce kostní dřeně a potenciální ohrožení života způsobené infekcí, krvácením a anémií. Klinický i laboratorní veřejný projev onemocnění a odpověď na léčbu je podmíněn podtypem leukémie a biologickými vlastnostmi blastů. Tento druh onemocnění je nejčastějším malignitou v dětském věku, tvoří přibližně 30 – 40 % všech zhoubných onemocnění [51-53].

Leukémie je možné klasifikovat na lymfoblastické nebo myeloidní v závislosti na tom, jaký typ leukocytů je ovlivněn. Pokud je postižena granulocytární nebo monocytární buňka, bude leukémie klasifikována jako myeloidní, jestliže se jedná o lymfocytární linii, pak jde o leukémii lymfoblastickou [54]. Leukémie se mohou vyskytovat ve všech věkových

kategoriích. V raném dětství se nejčastěji vyskytuje akutní lymfoblastická leukémie, u dospělých je velmi vzácná, kdežto akutní myeloidní leukémie je u dětí méně častá, ale u starších dospělých stále častější. Na druhé straně, chronická myeloidní leukémie je u malých dětí velmi vzácná, zatímco chronická lymfocytární leukémie, jako nejčastější forma leukémie v západním světě, je téměř výjimečná u lidí > 40 let, s průměrným věkem při diagnóze přes 70 let [52].

5.1.1 Akutní lymfoblastická leukémie

Akutní lymfoblastická leukémie (ALL) je agresivní hematologické onemocnění charakterizované různými genetickými změnami (strukturální chromozomální přeskupení, aneuploidní a kooperační mutace), které se v genech podílejí na vývoji lymfoidů, progresi buněčného cyklu a supresoru tumoru. Ačkoli se řadí mezi vzácná onemocnění, je ALL nejčastější malignitou u dětí s maximem výskytu ve věku 2 – 5 let a incidencí 3 – 4 / 100 000 ročně, tvoří tak asi čtvrtinu malignit ve věkové skupině do 18 let. U dospělých je v ČR incidence kolem 1,2 / 100 000, zvyšuje se ve věkové kategorii nad 55 let, početně mírně převažují muži nad ženami, v poměru 1,4 : 1 [55-57].

Většina počátečních léčebných režimů pro ALL, které zahrnují fázi remise-indukce, fázi intenzifikace a pokračovací terapii, dosahuje celkové míry přežití bez onemocnění od 80 % do 90 %. Nejintenzivnějším typem léčby je autologní a allo-SCT kmenových buněk, která je obvykle zvažována u pacientů s vysoce rizikovým ALL. Indikována je většinou u pacientů s Philadelphia chromozomem (Ph), časným relapsem (do 3 let od primární remise) nebo u pacientů, kteří mají špatnou odpověď na indukční terapii. Z buňky s Ph chromozómem může v důsledku reciproké translokace na chromozómu 22 dojít ke vzniku ALL. Translokace vytváří aktivovanou fúzi mezi geny *BCR* a *ABL1* tyrosinkinázy (*BCR-ABL1*). *BCR-ABL1* je nejčastější chromozomální aberací u ALL, zvyšuje frekvenci s pokročilým věkem a je spojena s nepříznivou prognózou. Chromozom Ph je pozorován u 15 – 30 % dospělých pacientů a u 2 – 4 % dětí s ALL [13, 56, 57].

Míra dlouhodobého přežití > 65 % byla prokázána u ALL pacientů transplantovaných během prvního relapsu. V retrospektivní studii využívající data z mezinárodního registru transplantace kostní dřeně, která srovnávala režimy kondicionování režimů cyklofosfamid plus TBI versus busulfan plus cyklofosfamid pro dětství ALL, bylo zjištěno, že terapie

s cyklofosfamid a TBI má vyšší 3-letou míru přežití bez leukémie, nižší úmrtnost související s léčbou a nižší míru selhání léčby, ve srovnání s busulfan plus cyklofosfamid [13].

5.1.2 Akutní myeloidní leukémie

Akutní myeloidní leukémie (AML) je porucha linie myeloidních buněk, která se vyznačuje rychlým růstem a zastavenou maturací buněk. Bez ohledu na etiologii patogeneze AML zahrnuje abnormální proliferaci a diferenciaci klonální populace myeloidních kmenových buněk. AML je nejčastější akutní leukémie u dospělých, což představuje asi 80 % případů v této skupině. Bez ohledu na etiologii patogeneze ve Spojených státech amerických se incidence AML pohybuje okolo 2,4 / 100 000 případů ročně. Medián věku pacientů v době stanovení diagnózy AML je 65 let. Onemocnění má prudký nástup a stav nemocného se rychle zhoršuje. Klinické příznaky jsou způsobeny nejčastěji kombinací trombocytopenie, anemie, neutropenie a současně přítomností leukemického klonu (populace nádorových blastů) [13, 55, 58].

Léčba AML se obvykle dělí na indukční a postindukční fázi. Možnosti postindukční terapie spočívají v alogenní nebo autologní transplantaci kostní dřeně, nebo chemoterapii. Allo-SCT může podstoupit 50 – 60 % příjemců a vykazují míru recidivy < 20 %, zatímco autologní transplantáty mají míru přežití 45 – 55 %. Větší kontroly nad leukémií lze dosáhnout použitím kondičionálních režimů s TBI, ale míra přežití je srovnatelná s kombinací chemoterapie [13].

Přestože pokroky v léčbě AML vedly k významnému zlepšení výsledků u mladších pacientů, prognóza u starších pacientů, kteří představují většinu nových případů, zůstává nízká. I při současné léčbě zemře na nemoc, a to do jednoho roku od jeho diagnózy, až 70 % pacientů ve věku 65 let a více [58].

5.1.3 Chronická lymfocytární leukémie

Chronická lymfocytární leukémie (CLL) je charakterizována klonální expanzí maturovaných B-buněk s imunofenotypem CD5⁺ a CD23⁺ v krvi, dření a sekundárních lymfoidních tkáních. Postupuje pomalu a ovlivňuje specifické krvinky zvané lymfocyty, které tvoří důležitou součást našeho imunitního systému. Je nejčastějším typem leukémie v západní Evropě a Severní Americe, s incidencí 4,2 / 100 000, zatímco v Dánsku je podíl CLL až 40 %, v Asii tvoří jen 3 – 5 % všech leukémií. Postihuje převážně dospělé, medián věku při diagnóze činí 72 let, kdy 11 % pacientů je do věku 55 let a přibližně 70 % pacientů je starších 65 let [13, 55, 59-61].

Jediným známým rizikovým faktorem u CLL je rodinná anamnéza tohoto onemocnění. Předpokládá se, že v kmenových buňkách vznikne nevratná získaná mutace. Výsledkem je, že mutovaná kmenová buňka nadále produkuje abnormální a nefunkční lymfocyty, které dále rostou a přežívají déle než normální lymfocyty. Nakonec se hromadí v kostní dřeni, což ovlivňuje normální tvorbu krvinek a způsobuje otoky lymfatického systému [59, 61].

Nástup choroby je obvykle asymptomatický, vyskytují se pouze abnormality v plné krvi, jako je leukocytóza s lymfocytózou. V pokročilejších stádiích je pozorována lymfadenopatie, hepatomegalie anebo splenomegalie, opakující se infekce, slabost, bledost, hemoragická diatéza a obecné příznaky, jako je horečka, úbytek hmotnosti a noční pocení. Narozdíl od ALL a AML je chronická lymfocytární leukémie neléčitelná, kromě několika mladých pacientů, kteří mohou být vhodní k allo-SCT. Příčina CLL není známa. Obecně existují 3 podmnožiny pacientů s CLL: u jedné třetiny dochází k pomalé progresi onemocnění s léčbou spočívající v ostražitém čekání, další třetina projevuje indolentní fázi, po které následuje progresi, a poslední třetina vyžaduje přímou léčbu agresivního onemocnění. K léčbě remise se používá chemoterapie nebo autologní transplantace kmenových buněk. U starších pacientů má myeloablativní kondicionační režim po transplantaci úmrtnost související s léčbou 40 – 50 %, proto se obvykle používají nižší dávky záření [13, 59, 61].

5.1.4 Chronická myeloidní leukémie

Chronická myeloidní leukémie (CML) je klonální myeloproliferativní onemocnění vycházející z transformované kmenové pluripotentní hematopoetické buňky, která představuje 15 – 20 % všech případů leukémie u dospělých. Její incidence narůstá s věkem, v dětství je její výskyt vzácný. Věkový medián při diagnóze se pohybuje kolem 60 – 65 let, v klinických studiích však může být nižší i o více než 10 let. Incidence CML v ČR je 1 – 2 / 100 000 obyvatel za rok, zatímco celosvětový výskyt je 1 – 2 / 100 000 obyvatel ročně s odhadem 8950 nových diagnóz ve Spojených státech amerických [13, 55, 62-64].

Charakteristickým znakem CML je taktéž přítomnost abnormálního Ph chromozomu vytvořeného vzájemnou reciprokou translokací na chromozómech 9 a 22, díky kterému se tedy stává jedinečnou malignitou. CML je také v mnoha případech detekována při rutinních krevních testech. Velmi významná je i leukocytóza nevykazující u pacientů skoro žádné příznaky této nemoci. Prováděná hlubší anamnéza však častěji odhaluje zhoršenou toleranci zátěže, ztrátu chuti k jídlu, pocit plnosti v břiše, úbytek hmotnosti a zvýšené pocení. Méně

časté projevy u pacientů s významnou leukocytózou jsou nadměrná viskozita krve, poruchy zraku, tinnitus a poruchy vědomí [13, 55, 63, 64].

Léčivo imatinib se kompetitivně váže na komplex BCR-ABL1 tyrosinkináza a inhibuje ji. Je to léčebný standard, který dosahuje 87 % remisi. Alogenní transplantace kmenových buněk se doporučuje jako terapie druhé linie, pokud dojde k selhání imatinibu nebo v případě vysoce rizikového onemocnění. Pětileté přežití po alogenních transplantacích je kolem 50 %, s relapsem kolem 20 %. TBI se sníženou dávkou je účinné při snižování nemocnosti spojené s myeloablací, ale není standardní [13].

5.2 Mnohočetný myelom

Mnohočetný myelom (MM) je maligní monoklonální proliferace plazmatických buněk, která představuje 13 % hematologických rakovin. Celosvětová incidence MM je přibližně 6 – 7 / 100 000 obyvatel, což představuje asi 1 % všech nádorových onemocnění na světě [13, 65, 66].

MM je druhá nejběžnější hematologická malignita. Riziko rozvoje MM je vyšší u starších věkových skupin, zatímco u pacientů mladších 45 let je to mnohem neobvyklejší diagnóza. Medián věku při diagnóze je 65 let a současné 5leté přežití je přibližně 46,6 %. Typickým příznakem přítomným u asi 80 % nemocných jsou bolesti kostí, ozáření, těžká nadváha, dále pak zejména únava a častější infekce [55, 65, 66].

Včasná diagnóza a systémová léčba mnohočetného myelomu, která závisí na závažnosti onemocnění a věku pacienta, musí být hodnocena jako příznivá z hlediska prognózy, a proto je o to důležitější, aby ortopedický chirurg a traumatolog spolehlivě rozpoznali klíčové příznaky MM v každodenní klinické praxi a objasnili je v případě klinického podezření další diagnostikou. Aktivní nebo symptomatické onemocnění vyžaduje okamžitou léčbu, zatímco asymptomatické onemocnění vyžaduje pouze klinické pozorování. Symptomatictí pacienti mladší 65 let, kteří se vyskytují bez významných komorbidit, by měli být zahájeni chemoterapií plus transplantací kmenových buněk. Pacienti starší 65 let nebo pacienti s komorbiditami by měli být vyšetřeni na autologní HSCT s kondicionováním s nízkou intenzitou, nebo by měli zůstat v tradičních režimech chemoterapie [13, 66].

5.3 Lymfomy

Lymfomy jsou nádory z lymfatické tkáně (nádory lymfatických uzlin a mimouzlinové lymfatické tkáně). Dělí se na Hodgkinův lymfom (10 %), který byl definován popsáním buněk typických pro Hodgkinovu chorobu v roce 1898, a ostatní lymfomy, které se řadily do skupiny nehodgkinských lymfomů (90 %) [28, 67]. Jsou považovány za nejčastější rakovinu diagnostikovanou u dospívajících (ve věku 15 až 19 let), což představuje 21 % nových diagnóz, z nichž téměř dvě třetiny tvoří Hodgkinův lymfom [68].

Pro klinické účely je třeba mít na paměti, zda je daný lymfom agresivní (vysoký stupeň) nebo indolentní (nízký stupeň). Nejindolentnější lymfomy jsou nehodgkinské lymfomy (s výjimkou Hodgkinova lymfomu s převládajícími nodulárními lymfocyty). Agresivní nebo indolentní povaha lymfomu spolu s výkonnostním stavem daného pacienta bude definovat, zda je léčba léčebná, jejímž cílem je přežití, nebo paliativní, kde je určována kvalita života [67].

5.3.1 Nehodgkinské lymfomy

Nehodgkinské lymfomy (NHL) jsou heterogenní skupinou lymfoidních malignit, z nichž 85 – 90 % pochází z B-lymfocytů a zbytek pochází z T-lymfocytů nebo přirozeně zabíječských buněk [69, 70]. Tyto typy buněk se liší morfologickým vzhledem, etiologií, biologií a klinickými projevy [71]. NHL vznikají převážně v lymfatických uzlinách nebo tkáních, ale jsou známy i extranodální formy [55]. Podle biologického chování dělíme nehodgkinské lymfomy na indolentní a agresivní, kdy indolentní lymfomy bývají obvykle méně nebezpečné, jestliže se neléčí, ale současně bývá obtížnější je vyléčit [67, 70].

Celkový výskyt NHL se s věkem neustále zvyšuje a je převážně vyšší u mužů [69]. Střední věk diagnózy činí u většiny podtypů NHL > 50 let [72]. V roce 2014 bylo v České republice hlášeno 1327 případů, incidence byla 14,5 / 100 000 obyvatel, mortalita činila 5,1 na 100 000 osob (535 pacientů). Poměr incidence muži : ženy je v České republice 1 : 1, ve světě mírně převažují muži. [55] Nejčastějším typem NHL je difuzní velkobuněčný lymfom (DLBCL), který tvoří 40 % ze všech lymfomů v ČR, s 19 % výskytem ho následuje folikulární lymfom (FL), s 6 – 7 % zastoupením MALT lymfom a lymfom z plášťových buněk (MCL) a v neposlední řadě ho následuje s 5 % výskytem lymfom z malých lymfocytů (SLL). T-lymfocyty tvoří méně než 10 % všech lymfomů [44].

Hlavním rizikovým faktorem je imunitní dysregulace způsobená různými podněty jako je chronická virová infekce, chronická bakteriální infekce, autoimunitní choroby (celiakie,

Sjögrenův syndrom) a dlouhodobá imunosupresivní léčba. Vyšší riziko NHL mají pacienti, kteří prodělali onkologickou léčbu pro jinou malignitu [55].

5.3.2 Hodgkinův lymfom

Hodgkinův lymfom (HL), starším názvem lymfogranulom, je jedinečný hematopoetický novotvar charakterizovaný rakovinnými Reed-Sternbergovými buňkami, což jsou obrovské buňky s několika jádry a výraznými eozinofilními jádérky vznikající z postgerminálních B-lymfocytů, které unikly apoptóze. Tyto maligní buňky pak produkují četné cytokiny, které lokálně ovlivňují imunitní reakci tím způsobem, že kolem Reed-Sternbergových buněk vzniká zánětlivý infiltrát, který s maligními buňkami tzv. kolaboruje, umožňuje jim jejich další proliferaci a diseminaci. Diagnóza HL v moderní době závisí na vhodném klinickém prostředí a morfoloickém a imunofenotypickém hodnocení. Léčba HL je jedním z velkých úspěchů moderní onkologie, vyléčí se přibližně 80 % nemocných. Kombinovanou chemoterapií a radioterapií lze dosáhnout celkového pětiletého přežití více než 90 %. Do skupiny Hodgkinova lymfomu patří dvě odlišné jednotky. Většinu případů tvoří klasický HL a výjimečně nodulární predominantně lymfocytární Hodgkinův lymfom. Podle WHO klasifikace krevních chorob se pak klasický Hodgkinův lymfom rozděluje na několik subtypů – HL s nodulární sklerózou, HL se smíšenou celularitou, klasický HL bohatý na lymfocyty a HL s lymfocytární deplecí [28, 55, 68, 73, 74].

Medián věku při diagnóze je 39 let, kdy HL se nejčastěji vyskytuje ve věkové skupině 20 – 34 let, což představuje téměř třetinu nových diagnóz. Míra výskytu HL od poloviny 70. let stagnovala, ale úmrtnost neustále klesala z 1,3 případů na 100 000 v roce 1975 na 0,3 případů na 100 000 v roce 2014. Ve všech stádiích diagnostiky má relativní pětileté přežití pacientů s HL se zlepšily ze 70 % na 85 % ve stejném časovém období [68].

V roce 2014 byla incidence Hodgkinova lymfomu v ČR 2,3 případy na 100 obyvatel (287 osob), výskyt u mužů je cca o 30 % vyšší než u žen. Na HL zemřelo 59 nemocných, mortalita byla 0,6 / 100 000 obyvatel. Protože se jedná o onemocnění s velmi dobrou prognózou postihující zejména mladé lidi, prevalence byla relativně vysoká, až 5531 osob [55].

PRAKTICKÁ ČÁST

6 METODIKA VÝZKUMU

Praktická část bakalářské práce je založena na zjišťování charakteristiky pacientů, kteří podstoupili celotělové ozařování v letech 2008 – 2019, a vyhodnocení účinků a následků TBI léčby.

Výzkum probíhal formou sběru dat pacientů na odděleních Kliniky radioterapie a onkologie a IV. interní hematologické kliniky ve Fakultní nemocnici Hradec Králové (FN HK).

Průzkum byl realizován na základě schválení Žádosti o provedení výzkumu náměstkyní ředitele pro nelékařské zdravotnické profese a zdravotní péče (Příloha č. 1, 2 a 3).

Výzkumná část se nejprve zabývá popisem vyšetření celotělového ozáření, a to konkrétně přípravou pacienta, využitím pomůcek a následným průběhem vyšetření. Poté se věnuje zpracování analýzy dat pacientů, jejichž osobní údaje jsou zcela anonymní. Veškeré informace o nemocných, které byly poskytnuty již jmenovanou nemocnicí, jsou pomocí statistických výsledků znázorněny v grafech a vše potřebné je náležitě popsáno i okomentováno.

Metodika výzkumu je také doplněna o stanovení výzkumných otázek a identifikaci výzkumného souboru.

6.1 Výzkumné otázky

K dosažení cíle bakalářské práce byly stanoveny následující otázky:

1. Jaká je frekvence použití této metody ve FN HK a kolik pacientů ji podstoupilo?
2. Jaká onemocnění diagnostikovali lékaři u pacientů, kterým bylo indikováno celotělové ozáření?
3. Která technika byla pro TBI použita?
4. Jaký počet frakcí, současně s dávkou na frakci, byly stanoveny, a jaká celková dávka je tedy v závěru nemocným podávána?
5. Projevily se u některých z ozařovaných pacientů vedlejší účinky?
6. Jaký je aktuální stav pacientů?

6.2 Identifikace výzkumného souboru

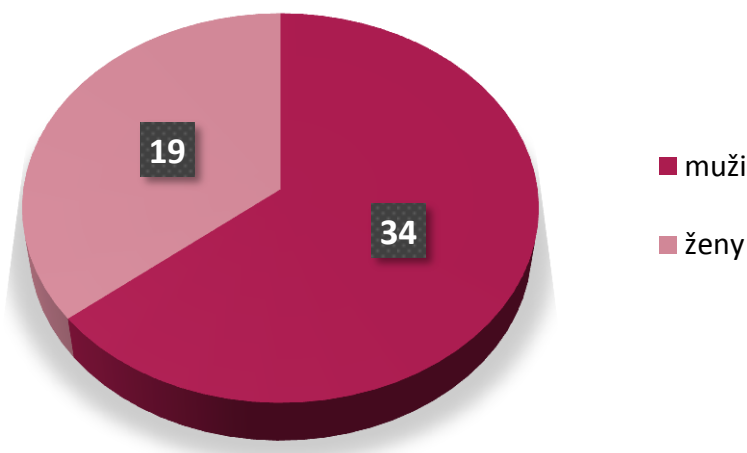
Ve výzkumném souboru jsou zahrnutí pacienti, kteří se podrobili vyšetření TBI. Je sledován počet ozařovaných žen a mužů, jejich věk v době léčby, v jakém roce byli ozařováni, a jaká jim byla stanovena diagnóza. Zahrnuje také informace o celotělovém ozařování včetně stínění kritických orgánů konané ve FN HK. Dále byly zjišťovány informace o prováděné transplantaci, jestli ji museli pacienti podstoupit, kolikrát, a jaká radioterapie byla před samotnou transplantací vůbec zvolena. Poslední část této kapitoly informuje o aktuálním stavu pacientů, zda-li žijí nebo nežijí, popřípadě co způsobilo jejich smrt.

Data získaná z nemocniční informační databáze byla zpracována v programu STATISTICA, odkud byly statistické výsledky přeneseny do aplikace Microsoft Office Excel, a následně znázorněny pomocí výsečových i sloupcových grafů. Všechny analýzy dat jsou vždy důkladně okomentovány.

7 PREZENTACE VÝSLEDKŮ VÝZKUMU

7.1 Charakteristika souboru pacientů

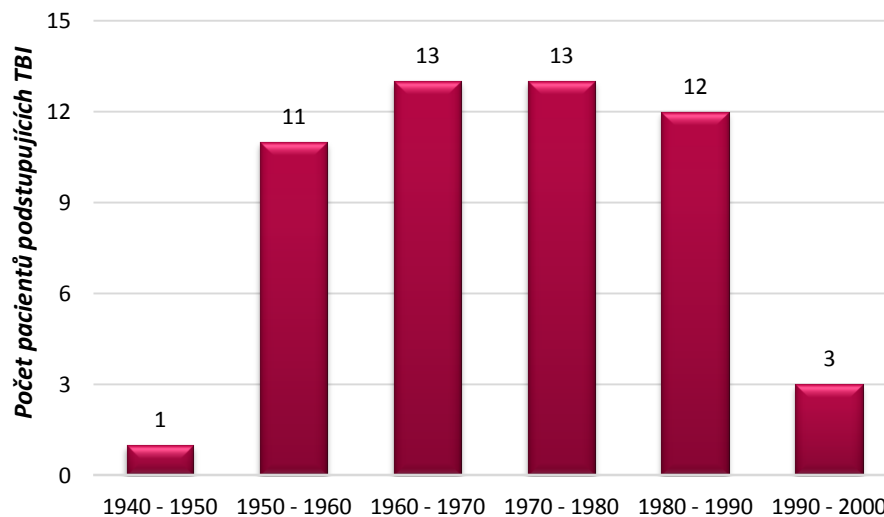
Výzkumný soubor tvoří 53 pacientů, z nichž každý podstoupil na Klinice onkologie a radioterapie ve FN HK vyšetření celotělového ozáření. Celkový počet pacientů léčených od začátku roku 2008 do konce roku 2019 je velmi nízký. Důvodem je minimální výskyt hematologických onemocnění právě typických pro indikaci TBI. Zastoupení pohlaví ve výzkumném souboru je uvedené na obrázku č. 5. Celotělovému ozáření se za celých 12 let podrobilo dohromady 53 osob, z nichž tvoří menšinou část ženy (36 %, n = 19) a převažující skupinou jsou s 64 % muži (n = 34).



Obrázek č. 5: Grafické znázornění pohlaví pacientů

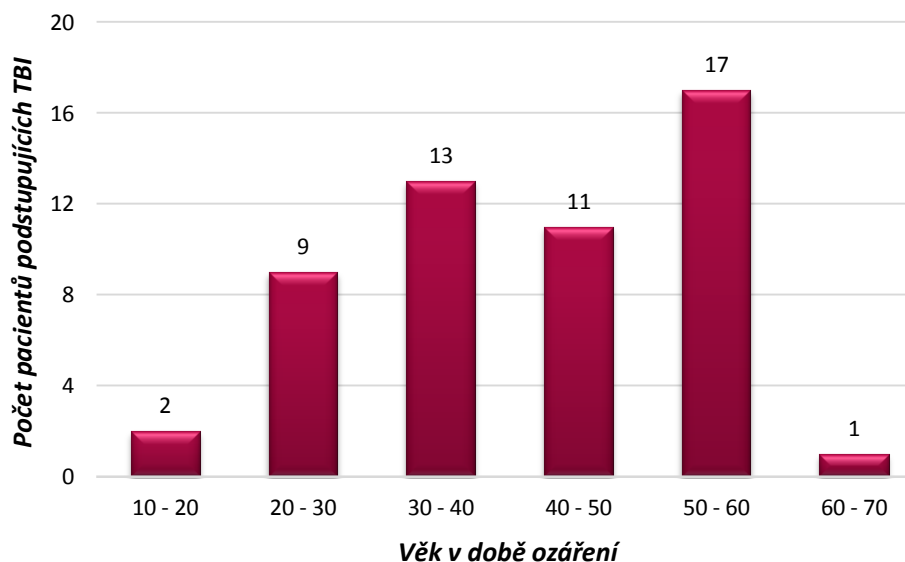
Následně byl ve výzkumném souboru zjišťován rok narození všech pacientů a rok i věk, v kterém podstoupili TBI. Ročníky narození jsou rozvrhnuty do šesti kategorií (viz. obrázek č. 6) a každá z nich má nastavenou hranici 10 let. Nejvíce zastoupené skupiny jsou hned dvě, s totožným počtem pacientů (n = 13). Jedná se o kategorie rozčleněné na roky 1960 – 1970 a 1970 – 1980.

Dvě nejvíce zastoupené skupiny obsahující 13 osob jsou jen o 1 % vyšší než oddíl s 12 pacienty narozených v 80. – 90. letech. V rozmezí 1940 – 1950 byla ozářena pouze jedna osoba, konkrétně se jednalo o muže ročníku 1944. Nejmladší pacient, který podstoupil TBI, se narodil v roce 1992.



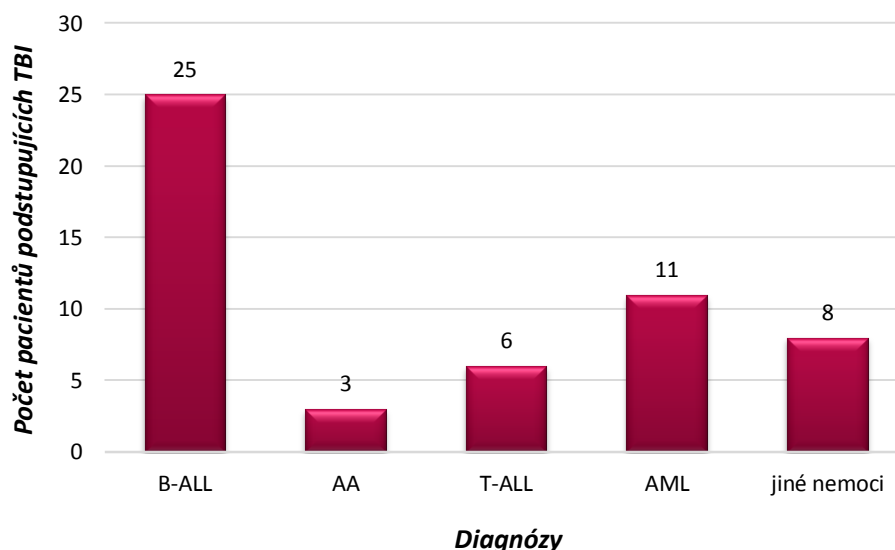
Obrázek č. 6: Rok narození pacientů

Následné znázornění věku pacientů (obrázek č. 7) podstupujících TBI ukázalo, že průměrný věk byl 42 let. Nejčastěji léčenou skupinou byli pacienti ve věku 50 – 60 let, bylo jich celkem 32 % (n = 17). Dva nejmladší jedinci ozařovaní technikou TBI, byli zařazeni do oddílu 10 – 20 let, nejstarším ozařovaným byl člověk mezi 60. – 70. rokem svého života. Každý znázorněný sloupec zahrnuje věky v intervalu o délce 10 let.



Obrázek č. 7: Věk pacientů v době jejich ozáření

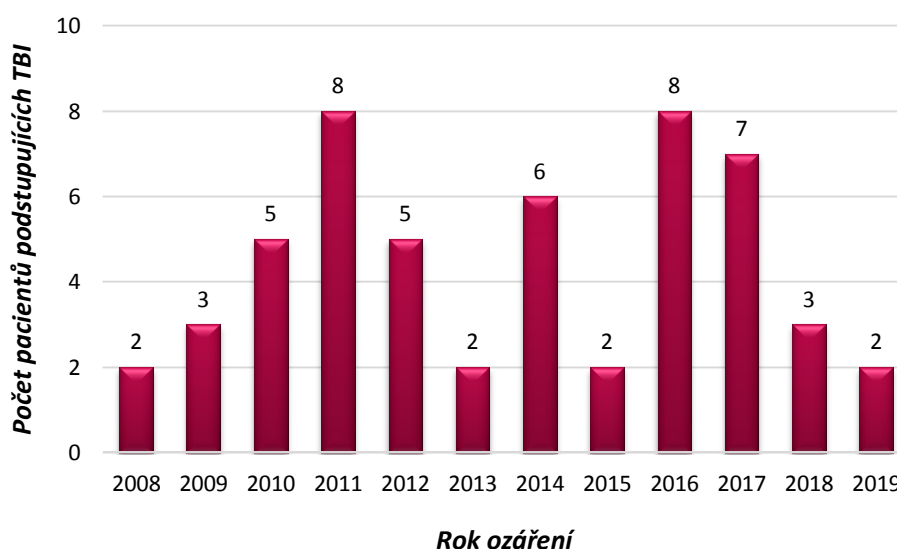
Provedení TBI je založeno na diagnózách stanovených indikujícím lékařem. Do souboru bylo zahrnuto pět nemocí (viz. obrázek č. 8, zleva: akutní B–lymfoblastická leukémie (B-ALL), aplastická anémie, akutní T–lymfoblastická leukémie (T-ALL), akutní myeloidní leukémie a jiné nemoci). Kategorie s názvem “jiné nemoci“ zahrnuje onemocnění, která byla ve FN HK diagnostikována pouze výjimečně. Jedná se o aplastický velkobuněčný lymfom, Richterovu transformaci chronické lymfoblastové leukémie, NK/T lymfom, hemofagocytární lymfohistiocytózu, post-trombocytemickou myelofibrózu, akutní promyelocytární leukémii, blastickou variantu lymfomu z plášťových buněk a lymfoblastický zvrát chronické myeloidní leukémie. V grafu je jasně vidět, že byla nejběžněji diagnostikována nemoc B-ALL. Tímto typem onemocnění trpělo 25 lidí. Druhá skupina, pojmenovaná AA, je naopak nejméně zastoupená, a to s celkovým počtem 3 pacientů.



Obrázek č. 8: Stanovené diagnózy u pacientů

7.2 Celotělové ozařování a stínění kritických orgánů ve FN HK

Celotělové ozařování patří mezi málo frekventovaná vyšetření. Na Klinice onkologie a radioterapie ve Fakultní nemocnici Hradec Králové se provádí vyšetření maximálně 10x do roka. Je důležité, aby pokaždé na celý průběh vyšetření dohlížel radiologický asistent, radiologický fyzik a radiační onkolog. Ve výše uvedeném souboru je zobrazen počet uskutečněných terapií v letech 2008 – 2019. Za tato léta se prováděla celkem u 53 lidí. V každém roce vždy proběhly alespoň dvě léčby. Nejvýše postavenými skupinami jsou třídy s roky 2011 a 2016, kdy obě obsahují shodnou kvantitu 8 pacientů, dále následuje ročník 2017 se 7 jedinci. Průměrný počet lidí, co podstoupili TBI, činí 5 osob (léčení r. 2010 a 2012).



Obrázek č. 9: Rok vykonané léčby

Pro TBI se na Klinice onkologie a radioterapie ve FN HK používá technika „sweeping beam“, také zvaná kyvadlová terapie, využívající rentgenové záření o energii fotonů 6 MV. Pacient je ozařován ve dvou vyšetřovacích polohách, nejprve vleže na zádech a pak na břiše (AP / PA, supinační / pronační). Položí se do specificky prohnutého lůžka tvaru kolébky obsahující matraci pro pohodlné ležení. Lůžko (viz obrázek č. 10 a č. 11) je umístěno pod hlavicí lineárního urychlovače. Cílem TBI je ozářit celé tělo, tudíž je nezbytné zaručit dávku i na povrchu těla, proto personál pokryje většinu těla plexisklovými deskami uloženými nad pacientem, nebo gelovými hmotami, aby došlo právě k dostatečnému rozproštění předepsané dávky i na povrchu kůže. Při vyšších dávkách vykrýváme kovovými bloky i plíce, jedny

z rizikových orgánů, aby došlo ke snížení dávky v jejich oblasti. Tyto bloky mají většinou tloušťku 1,5 cm a způsobují snížení dávky přibližně o jednu třetinu.

Ve FN HK je standardním frakcionačním režimem v myeloablativním režimu 12 Gy v 8 frakcích po 1,5 Gy, kdy je pacient ozařován ve 4 dnech, vždy v 7:00h. ráno a v 15:00h. odpoledne. Ve výjimečných situacích se užívá režim s 12 Gy v 6 frakcích po 2 Gy, ozařování tak probíhá 3 dny. Nemyeloablativní přípravný režim užívaný v dávkách 1 x 2 Gy, 2 x 2 Gy nebo 4 x 2 Gy má při vyšetření TBI mnohem menší uplatnění.

U této techniky dochází k pohybu, tzv. kyvům, gantry lineárního urychlovače. Pro nastavení úhlu kyvu je důležitá výška pacienta. V poloze supinační i pronační proběhne stejný počet kyvů. Pro ozařování TBI s dávkou 1,5 Gy platí 3 kyvy a dávce 2 Gy odpovídají obvykle 4 kyvy v obou polohách.



Obrázek č. 10: Speciální prohnuté lůžko ¹

Deska pod lůžkem slouží k vložení kazety na snímkování plic prováděné při přípravě pacienta k TBI

¹ Zdroj: vlastní

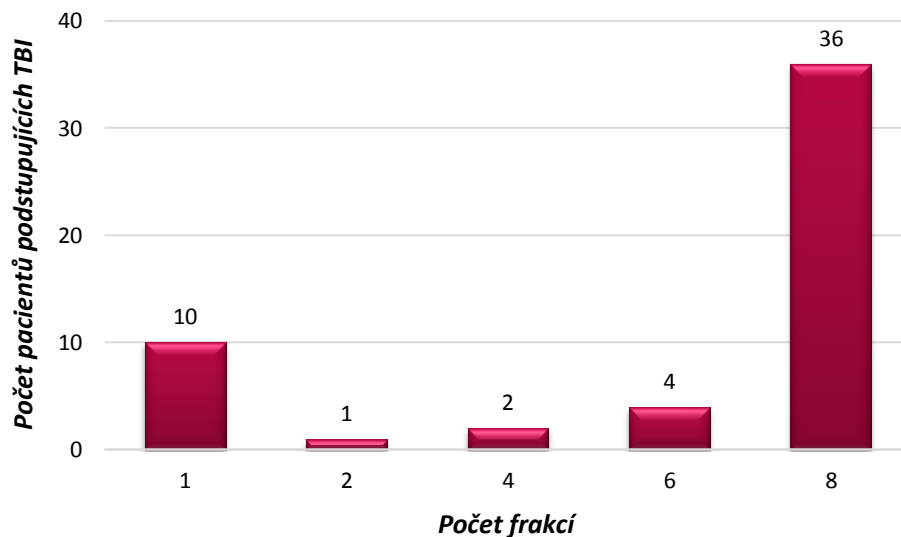


Obrázek č. 11: Lůžko s matrací umístěné pod gantry lineárního urychlovače²

Na obrázku č. 12 jsou znázorněné počty frakcí používajících u pacientů podstupujících TBI. Pro každého pacienta je individuálně nastaven určitý počet frakcí, který byl vypočítán radiologickým fyzikem. Při jeho výpočtu záleží na zdravotním stavu pacienta, druhu postihující nemoci a rozsáhlosti onemocnění. Ve většině případů se používá 8 frakcí, tzn. 2 frakce / den, celkem tedy 4 dny frakcionování, a to vždy po sobě jdoucí. Bylo zjištěno, že počtem frakcí 8 bylo ozářeno 68 % osob (n = 36).

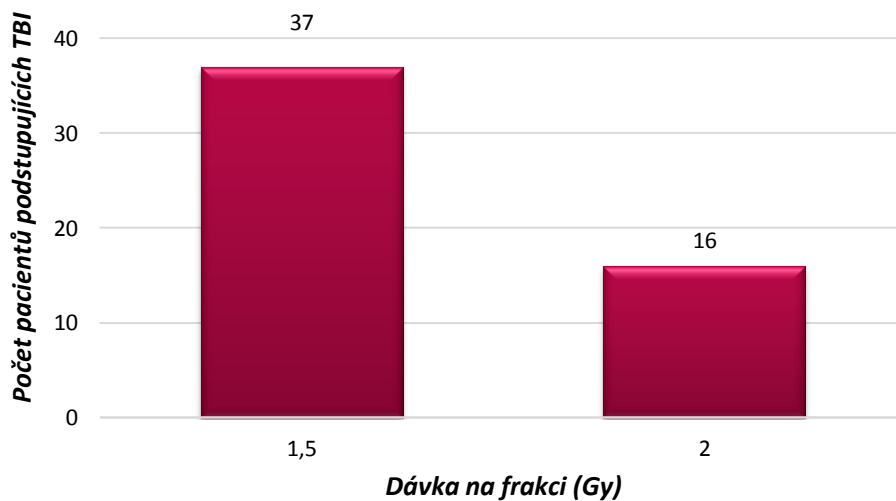
Využívá se také jiných frakcionačních režimů, které už ale nejsou tak časté. Druhou nejzastoupenější skupinou je počet frakcí 1, která byla použita u 19 % lidí (n = 10). Pacienti tak byli ozařováni pouze 1x, a to v jeden jediný den.

² Zdroj: vlastní



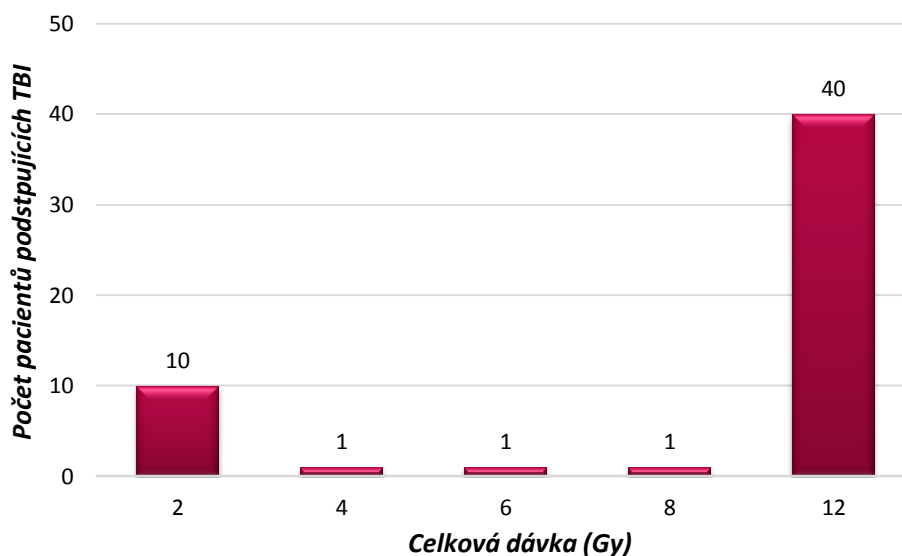
Obrázek č. 12: Počet prováděných frakcí

Každému pacientovi je vypočítána určitá dávka na frakci v jednotkách Gy, která mu je pak dávana během vyšetření TBI. Většinou se podávají dávky 1,5 Gy nebo 2 Gy. Z obrázku č. 13 je zřejmé, že častěji používanou dávkou je 1,5 Gy, kterou dostalo 70 % pacientů (n = 37). Kdežto dávka 2 Gy byla podána menšinové skupině, tedy celkem 16 lidem.



Obrázek č. 13: Podaná dávka na frakci v Gy

Je velmi důležité si vypočítat celkovou dávku v Gy, která bude podávána danému pacientovi. Musíme vzít v úvahu dávku na frakci a celkový počet frakcí, pomocí kterých spočítáme výslednou dávku. Skvělým příkladem je nejzastoupenější skupina, která se skládá ze 75 % pacientů (n = 40), znázorněná na obrázku č. 14, kde celková dávka činí 12 Gy. Tento výsledek jsme získali výpočtem podávané dávky 1,5 Gy v 8 frakcích, což znamená 3 Gy / 4x denně, v součtu je to pak 12 Gy.



Obrázek č. 14: Celková dávka podávaná pacientům v Gy

V následující tabulce č. 1 je srovnávána celková dávka v Gy podaná pacientům při vyšetření TBI s jednotlivými diagnózami. U všech druhů onemocnění je pomocí programu STATISTICA vypočítána jak absolutní četnost, tak relativní četnost v %, a to vždy ke každé celkové dávce v Gy. Například skupina “Jiné nemoci“ je jako jediná zastoupená, s výjimkou celkové dávky 6 Gy, u všech skupin celkových dávek

Velmi zajímavá je diagnóza B-ALL, která z hlediska všech dávek postihla až 47 % lidí (n = 25), takže vlastně necelou polovinu pacientů. Tento typ malignity je spolu s T-ALL léčen pouze celkovou dávkou 12 Gy. U onemocnění AA se zase používá výhradně jednorázová terapie zahrnující dávku 2 Gy, ale velmi odlišnou nemocí je AML, která se léčí různými celkovými dávkami, a to jak 2 Gy, tak 6 i 12 Gy.

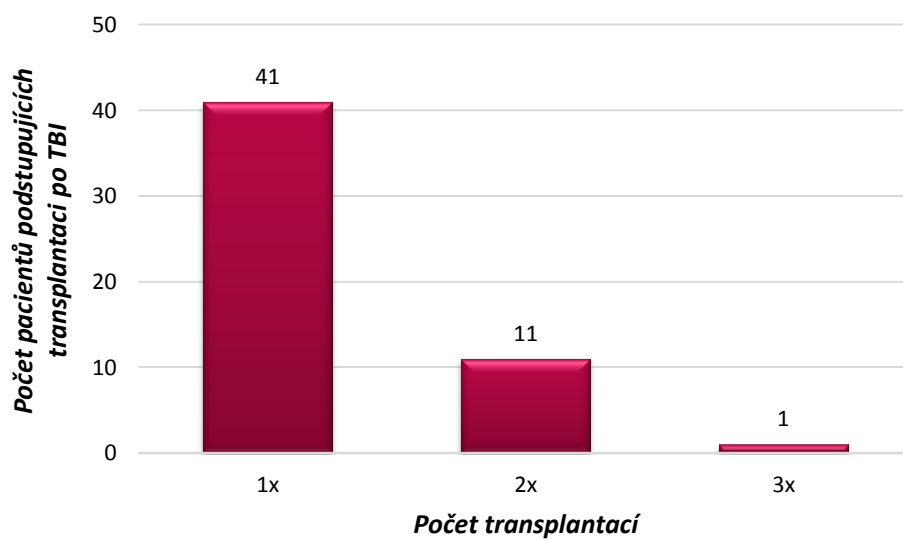
Tabulka 1: Kontingenční tabulka - porovnání celkové dávky (Gy) s diagnostikovanými nemocemi

	Diagnóza / celková dávka	2 Gy	4 Gy	6 Gy	8 Gy	12 Gy	Celkem
Četnost	B-ALL	0	0	0	0	25	25
v %		0%	0%	0%	0%	47,2%	47,2%
Četnost	AA	3	0	0	0	0	3
v %		5,7%	0%	0%	0%	0%	5,7%
Četnost	T-ALL	0	0	0	0	6	6
v %		0%	0%	0%	0%	11,3%	11,3%
Četnost	AML	4	0	1	0	6	11
v %		7,4%	0%	1,9%	0%	11,3%	20,6%
Četnost	Jiné nemoci	3	1	0	1	3	8
v %		5,7%	1,9%	0%	1,9%	5,7%	15,2%
Četnost	Všechny skupiny	10	1	1	1	40	53
v %		18,8%	1,9%	1,9%	1,9%	75,5%	100%

7.3 Transplantace kostní dřeně

Je známo, že pacienti se nejdříve musí podrobit vyšetření TBI, a až poté následuje jejich transplantace kostní dřeně, jejímž indikujícím lékařem je hematolog. Informace ohledně transplantace kostní dřeně byly poskytnuty IV. interní hematologickou klinikou na FN HK.

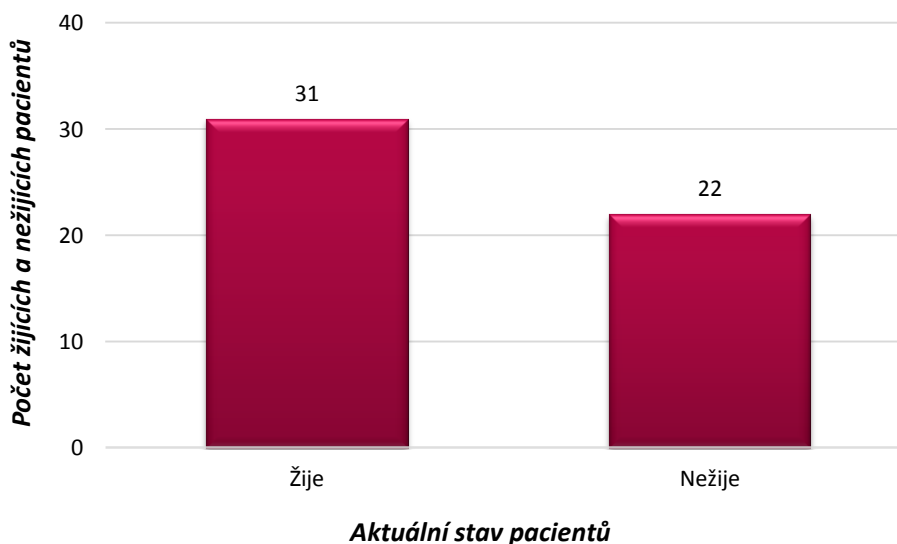
Všech 53 pacientů léčených v letech 2008 – 2019 se podrobilo transplantaci kostní dřeně. Na obrázku č. 15 je uvedeno, že 23 % lidí (n = 12) ji podstoupilo alespoň dvakrát. Na druhé straně se jí většina osob, tvořících 77 % (n = 41), účastnila pouze jednou.



Obrázek č. 15: Prováděné transplantace u pacientů po TBI

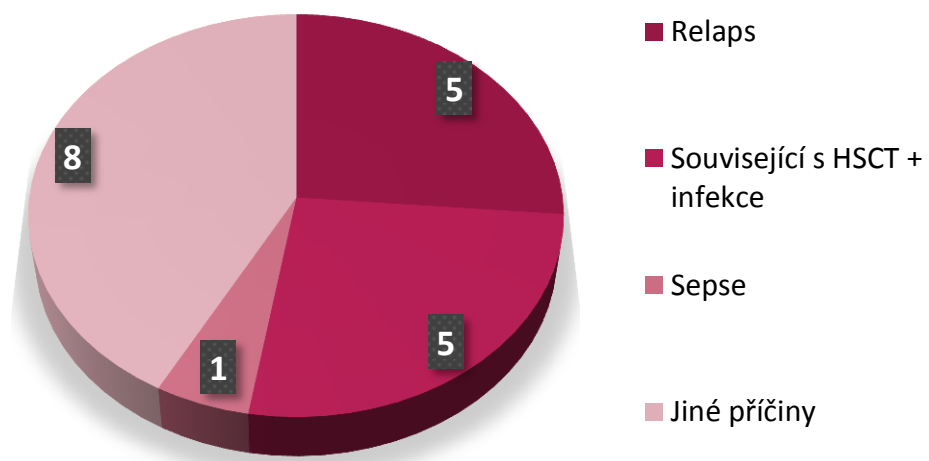
7.4 Aktuální stav patientského souboru

Důležitou složkou praktické části je aktuální stav léčených (viz. obrázek č. 16), který poukazuje na životnost a smrtelnost pacientů. Obě skupiny jsou takřka stejně zastoupené. Zhruba 42 % osob (n = 22) svůj boj prohrálo. Jen o něco více, přesněji o 9 pacientů, ji přežilo, tudíž celkem 58 % lidí (n = 31).



Obrázek č. 16: Aktuální stav pacientů

Všichni pacienti, u nichž nastaly komplikace, a poté nakonec důsledkům či nemoci, nebo léčby podlehli, měli odlišnou příčinu smrti. Na obrázku č. 17 je znázorněno celkem jedenáct různých důvodů, které způsobily smrtelnost člověka. Nejčastější byly relaps a určitá souvislost s transplantací krvetvorných buněk spojená společně s infekcí. Obě příčiny mají 26 % zastoupení (n = 5), dohromady tedy nastaly u 52 % lidí (n = 10). Ostatních devět se objevilo u zbylých 9 pacientů, kdy každý z nich zemřel z jiného důvodu. Příčina dalších 3 osob, jenž byli v předchozím obrázku zařazeni do skupiny “nežije“, není bohužel známa. Obrázek č. 17 tedy obsahuje pouze 19 pacientů, přesněji 13 mužů a 6 žen, co nemoci podlehlo, a o jejichž příčině smrti víme. Nejčastěji lidé umřeli na infekci spojenou buď s HSCT, ať už s ní byla jakákoliv souvislost, nebo s plicní toxicitou. Dalšími důvody byla sepse, srdeční selhání, systémová zánětová odpověď organismu – SIRS, postpoliomyelitický syndrom nebo GvHD. Průměrný věk nežijících činí 45 let.



Obrázek č. 17: Příčiny smrti

8 DISKUZE

Celotělové ozařování je součástí myeloablativních přípravných a kondicionačních režimů používaných před transplantací krvetvorných buněk a zaměřujících se na eradikaci maligních buněk. TBI má schopnost imunosuprese, aby se zabránilo odmítnutí dárcovských krvetvorných buněk. Hlavní myšlenkou bakalářské práce je získání veškerých informací o pacientech, kteří se podrobili vyšetření TBI a následné HSCT ve FN HK, a jejich podrobné popsání.

Na základě výsledků obsažených v této práci bylo zjištěno, že nejčastěji indikovanou diagnózou byla B-akutní lymfoblastická leukémie, dále pak akutní myeloidní leukémie. Ostatní typy onemocnění byly prokázány u menšinového, ale zato přibližně stejného počtu pacientů. Výsledky se shodují s fakty popsány v teoretické části mé bakalářské práce. Nejsou však totožné s výsledky některých vybraných článků zmíněných následovně. Například Sabloff et al. odhalili, že pacientům podstupujících TBI bylo nejvíce diagnostikováno onemocnění AML, a až poté následovala skupina lidí postižených nemocí ALL [75]. Také Majhail et al. došli k závěru, kdy nejzastoupenější skupinou byla AML, a to ve všech věkových kategoriích, přesněji se jednalo o rozmezí 18 – 59 let [76].

Jahnke et al. ve své práci popsali, že podávaná celková dávka by se měla pohybovat mezi 4 – 12 Gy, dodávat ve 2 – 6 frakcích, a to vždy po 1 – 3 po sobě jdoucích dnech [77]. Rovněž Härtl et al. uvedl, že za běžné schéma myeloablativního režimu považuje 12 Gy aplikovaných v 6 frakcích po 3 dnech po sobě jdoucích [78]. Při provádění výzkumu ve FN HK bylo porovnáním s dvěma předchozími články potvrzeno používání standardního frakcionačního režimu, protože činí 8 x 1,5 Gy, pacient tedy u obou případů obdrží celkovou dávku 12 Gy. Používají se i jiné myeloablativní režimy, jako např. 6 x 2 Gy aj., ale nepatří mezi základní režimy. Příležitostně se používá i jednorázové ozáření zahrnující frakcionační režim 1 x 2 Gy. Jednorázové ozáření se většinou užívá u lidí se zhoršeným zdravotním stavem, ale občas se stává, že léčba neproběhne z důvodu ozáření malou dávkou úspěšně, a pacienti tak musí podstoupit ozáření znovu. Důvodem nízkého dávkování TBI z radiologického hlediska je nízká míra reparace – subletálního poškození hematopoetické buňky, a to ve srovnání s nehematologickou tkání, což umožňuje lepší terapeutický poměr [79]. Dávka podávaná v jedné frakci byla použita u pacientů, kterým byly zjištěny diagnózy AA, AML a “jiné nemoci”. Kdežto u lidí ozařovaných určitou dávkou v 8 frakcích byly diagnostikovány B-ALL, T-ALL, AML a “jiné nemoci”.

Podstatnou součástí celotělového ozařování je transplantace krvetvorných buněk, které se pacient podrobí po vyšetření TBI. Výsledky četností provedení transplantace ukazují, že alespoň polovina osob ozařovaných pouze v jediné frakci musela podstoupit transplantaci kmenových buněk více než jedenkrát. Celkem 11 lidí bylo transplantováno dvakrát, jeden člověk dokonce i třikrát.

Zajímavější záležitostí byla prováděná radioterapie, kterou pacienti podstupovali před HSCT, ale také po ní. Poskytnutá data odhalila, že před jejím uskutečněním se radioterapii podrobilo 20 osob, a po jejím vykonání dohromady 7. Nejvyužívanějším frakcionačním režimem bylo 12 x 2 Gy nebo 6 x 2 Gy, vždy s ohledem na místo ozáření a typ zvolené radioterapie. Tři pacienti byli před HSCT léčeni jiným způsobem než ostatní. Jednalo se u nich o ozáření ložisek, páteře a mediastina. Dalších sedm lidí podstoupilo před HSCT profylaktické RT, konkrétně radioterapii CNS, krania a neurokrania. Po HSCT byla radioterapie vykonávána u každého pacienta z jiného důvodu. Zajímavým případem je pacient, muž, transplantovaný v jeho pouhých 29 letech, který podstoupil radioterapii jak před HSCT, kdy mu byly ozařovány CNS a mediastinum, tak i po ní. Zmíněný pacient se totiž v roce 2012 podrobil standardnímu ozáření (dávky), následující rok zase ozáření tváře a břišní uzliny, poté za další dva roky klasické radioterapii, a nakonec v roce 2016 ozáření uzliny na krku. Všechna již vypsaná ozáření probíhala pro relaps. Relaps byl taktéž příčinou smrti u tohoto mladého muže. Tento pacient z celého výzkumného souboru podstoupil nejvíc RT a nejvyšší celkovou absorbovanou dávku záření v časovém rozmezí 8 let. Nebyl u něj zaznamenaný vznik akutních, ani chronických vedlejších účinků působení ionizujícího záření. Zmíněný pacient může být vzorovým případem, kdy na základě aktuálních znalostí v oblasti radiační onkologie a radiobiologie můžeme předpokládat nový přístup při RT pacientů zohledňující individuální radiosenzitivitu pacientů na základě endogenních a exogenních faktorů. Palumbo et al. ve svém studiu z roku 2019 potvrdili, že individuální zohledňování genové exprese u onkologických pacientů je přímo spojená s individuální radiosenzitivitou a vznikem akutních a nežádoucích efektů v důsledku tkáňové toxicity RT. Tento přístup představuje nejpokrokovější možnost v radioterapii [80].

Dále byla zhodnocena i přítomnost vedlejších účinků TBI. Bylo zjištěno, že k jejich vzniku došlo u 7 pacientů, kdy u dvou z nich nastala perikarditida. Ostatní postižení trpěli nevolností a zvracením, průjmem, dyspepsií, pleuroperikarditidou, nebo dokonce i Parsonage-Turnerovým syndromem. Je zřejmé, že srdeční a kardiovaskulární komplikace jsou po

transplantaci častými vyskytujícími se nežádoucími účinky, a ve srovnání s jinými komplikacemi se objevují při nižší frekvenci [48].

Byl prozkoumán aktuální stav pacientů léčených ve FN HK. Z celkových 53 ozařovaných přežilo jen o 16 % (n = 9) více než ti, co nemoci podlehlí. V celkovém součtu léčbu úspěšně zvládlo 31 lidí a 22 jich zemřelo. Je až neuvěřitelné, jak o vyrovnaný výsledek se jedná. Očekávala bych, že HSCT pomůže většině pacientům, nikoliv pouze 58 % (n = 31). U zbylých 42 % osob (n = 22), které postihla smrt, se zkoumala její příčina – těch bylo hned několik. Nejčastějšími důvody způsobující smrt byly relaps a infekce spojená s HSCT. Je tedy patrné, že i přes veškeré prováděné léčby, zemřelo vysoké procento ozařovaných. Výsledky obsažené v článku vydaném Majhailem et al. byly totožné s mými. Uvedl, že po HSCT se lidé dožívali cca 3 let, ať už se jednalo o úmrtnost bez recidivy či relapsu. Pouze u chronické GvHD životnost činila 2 roky a u akutní GvHD asi 100 dní [76].

Ve FN HK bylo celotělové ozařování z větší části indikováno u mužů než u žen. Také nejvíce u lidí ve věkovém rozmezí 50 – 60 let, hned o něco menší zastoupení měla skupina s ozařovanými pacienty mladšího věku, 30 – 40 let. Studie podle Majhaila et al. a Sabloff a et al. potvrdily mé výsledky v bakalářské práci, že skupinu s vyšším počtem lidí postihnutých onkologickým onemocněním tvořili muži [75, 76].

Ačkoliv HSCT nepatří mezi často prováděné modality, také se vyvíjí velmi rychlým a širokým způsobem. Nelze ale říci, zda-li bude v budoucnosti účinnější. Jakýkoliv typ leukémie je zrádný a záleží vždy na tom, jestli se tato nemoc zachytí včas, také na věku pacienta, ale hlavně na jeho zdravotním stavu. Zato v roce 2018 bylo v jednom z článků uvedeno, že došlo k poklesu používání TBI a následnému vyhodnocení uplatnění klasické IMRT a helikální tomografické IMRT za nejlepší způsob k doručení cílenější TBI, tzv. celkové ozáření dřeně, který poskytoval souhrn schopností větší homogenity dávky, nižších dávek orgánů, mírnější toxicity, zvýšení dávky na cílové struktury a snížení rozsahu relapsů [21]. Wong et al. ve svém studiu popsali, že v té době došlo také k přidání TMI k zavedené chemoterapii, mezitím ještě také probíhalo rozhodování o doplnění režimů kondicionování celkovým ozářením dřeně, které by mohlo zlepšit míru recidivy a přežití bez jiné toxicity [21].

Za posledních jedenáct let došlo u většiny pacientů léčených ve FN HK k podstatnému zlepšení přežití po prováděné HSCT. Během této doby se výrazně rychle vyvíjely nové

terapie využívané právě k ozáření celého těla. Velkým pokrokem byl také rozsáhlejší výběr postupů k vyšetření, lepší dostupnost dárců a vývoj bezpečnějšího kondicionování. Do budoucna by se ale celé výkony mohly i nadále mnohem více zdokonalit, aby účinnost terapií byla vyšší než byla doteď.

9 ZÁVĚR

Celotělové ozařování je součástí přípravných režimů před transplantací kostní dřeně především u hematologických malignit (akutní leukémie, myelodysplasie, mnohočetný lymfom, nehodgkinský lymfom a solidní nádory). Za určení léčebného postupu, výběr nemocných a veškerou péči o nemocné zodpovídají hematooonkologická pracoviště, ale za léčbu TBI jsou zodpovědná pracoviště radiační onkologie.

V praktické části jsem pracovala s daty pacientů léčených na Klinice onkologie a radioterapie a IV. interní hematologické klinice ve FN HK. Pomocí získaných dat bylo zjištěno, že při TBI je nejvíce používán frakcionační režim 1,5 Gy v 8 frakcích / 4 dny, celkem je tedy pacientovi aplikováno 12 Gy. Druhým nejběžněji užívaným režimem je jednorázové ozáření s celkovou dávkou 2 Gy podávané v jediné frakci. Rizikovým orgánem při TBI jsou především plíce, proto bývá dávka na objem plic snižována na 8 – 10 Gy, za pomoci individuálně polopropustných bloků používaných při vyšetření TBI.

Po kondicionování se pacient vždy podrobuje transplantaci krvetvorných buněk. Jestliže je léčba neúčinná, musí člověk podstoupit vyšetření TBI, popřípadě i další TKD, znovu. Zjistili jsme, že několik lidí se transplantací kostní dřeně podrobilo 2x, nebo dokonce 3x. Poté bylo prokázáno, že více, jak polovina pacientů, se vyléčila. Důležité je také po celou dobu léčby, i po jejím vykonání, sledovat reakce pacienta. Neměly by se u nikoho objevovat žádné vedlejší účinky. Data nám odhalila, že u několika lidí se vedlejší účinky projevíly. Jednalo se například o nevolnost, zvracení, průjem, perikarditidu, dyspepsii a další.

V diskuzi popisuji a porovnávám patientská data zjištěná ve Fakultní nemocnici Hradec Králové, kde byl výzkum prováděn, s vyhledanou odbornou literaturou.

10 POUŽITÁ LITERATURA

- [1] TOMÁŠEK, Jiří. *Onkologie: minimum pro praxi*. Praha: Axonite CZ, 2015. Asclepius. ISBN 978-80-88046-01-1.
- [2] HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. *Základy radiační onkologie*. Brno: Masarykova univerzita, 2012. ISBN 978-80-210-6061-6.
- [3] KLENER, Pavel. *Základy klinické onkologie*. Praha: Galén, c2011. ISBN 978-80-7262-716-5.
- [4] GIANFALDONI, Serena, Roberto GIANFALDONI, Uwe WOLLINA, Jacopo LOTTI, Georgi TCHERNEV a Torello LOTTI. An Overview on Radiotherapy: From Its History to Its Current Applications in Dermatology. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences* [online]. 2017, **5**(4), 521-525 [cit. 2020-05-22]. DOI: 10.3889/oamjms.2017.122. ISSN 1857-9655.
- [5] YAP, Mei Ling, Eduardo ZUBIZARRETA, Freddie BRAY, Jacques FERLAY a Michael BARTON. Global Access to Radiotherapy Services: Have We Made Progress During the Past Decade? *Journal of Global Oncology* [online]. 2016, **2**(4), 207-215 [cit. 2020-05-22]. DOI: 10.1200/JGO.2015.001545. ISSN 2378-9506.
- [6] GELBAND, Hellen, Prabhat JHA, R. SANKARANARAYANAN a Susan HORTON. *Cancer*. Washington, DC: The World Bank, [2015]. Disease control priorities, v. 3. ISBN 978-1-4648-0369-7.
- [7] BRAY, Freddie, Jacques FERLAY, Isabelle SOERJOMATARAM, Rebecca L. SIEGEL, Lindsey A. TORRE a Ahmedin JEMAL. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [online]. 2018, **68**(6), 394-424 [cit. 2020-05-22]. DOI: 10.3322/caac.21492. ISSN 00079235.
- [8] BINAROVÁ, Andrea. *Radioterapie*. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, Fakulta zdravotnických studií, 2010. ISBN 978-80-7368-701-4.
- [9] SAMANT, Rajiv, Adrian Chuen Chiang GOOI. Radiotherapy basics for family physicians. Potent tool for symptom relief. *Canadian family physician Medecin de famille canadien* [online]. 2015, **51**(11), 1496–1501 [cit. 2020-02-10].
- [10] QUAST, Ulrich. Whole body radiotherapy: A TBI-guideline. *Journal of Medical Physics* [online]. 2006, **31**(1), 5-12 [cit. 2020-02-10]. DOI: 10.4103/0971-6203.25664. ISSN 0971-6203.

- [11] KRAUSE, Sonja, Jürgen DEBUS a Dirk NEUHOF. Radiotherapy. MOEHLER, Thomas a Hartmut GOLDSCHMIDT, ed. *Multiple Myeloma* [online]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2011, 2011-3-19, s. 285-291 [cit. 2020-02-10]. Recent Results in Cancer Research. DOI: 10.1007/978-3-540-85772-3_13. ISBN 978-3-540-85771-6.
- [12] AHMED, Shahbaz, Derek BROWN, Saad B. S. AHMED, Muhammad B. KAKAKHEL, Wazir MUHAMMAD a Amjad HUSSAIN. Translating bed total body irradiation lung shielding and dose optimization using asymmetric MLC apertures. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* [online]. 2016, **17**(2), 112-122 [cit. 2020-02-11]. DOI: 10.1120/jacmp.v17i2.5951. ISSN 1526-9914.
- [13] WILLS, Carson, Sheen CHERIAN, Jacob YOUSEF, et al. Total body irradiation: A practical review. *Applied Radiation Oncology* [online]. 2016, **5**(2), 11-17 [cit. 2020-02-10].
- [14] GRUEN, Arne, Wolfram EBELL, Waldemar WLODARCZYK, et al. Total Body Irradiation (TBI) using Helical Tomotherapy in children and young adults undergoing stem cell transplantation. *Radiation Oncology* [online]. 2013, **8**(1), 92 [cit. 2020-02-10]. DOI: 10.1186/1748-717X-8-92. ISSN 1748-717X.
- [15] COX, James D. a K. K. ANG. *Radiation oncology: rationale, technique, results*. 9th ed. Philadelphia: Mosby, c2010. ISBN 978-0-323-04971-9.
- [16] HALPERIN, Edward C., Carlos A. PEREZ a Luther W. BRADY. *Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, c2008. ISBN 978-0-7817-6369-1.
- [17] ZHANG, Miao, Nan QIN, Xun JIA, et al. Investigation on using high-energy proton beam for total body irradiation (TBI). *Journal of Applied Clinical Medical Physics* [online]. 2016, **17**(5), 90-98 [cit. 2020-02-10]. DOI: 10.1120/jacmp.v17i5.6223. ISSN 15269914.
- [18] STUDINSKI, R.C.N., D.J. FRASER, R.S. SAMANT a M.S. MACPHERSON. Current practice in total-body irradiation: results of a Canada-wide survey. *Current Oncology* [online]. 2017, **24**(3), 181-186 [cit. 2020-02-10]. DOI: 10.3747/co.24.3484. ISSN 1718-7729.
- [19] GIEGER, Tracy L., Michael W. NOLAN, Donald M. ROBACK a Steven E. SUTER. Implementation of total body photon irradiation as part of an institutional bone marrow transplant program for the treatment of canine lymphoma and

- leukemias. *Veterinary Radiology & Ultrasound* [online]. 2019, **60**(5), 586-593 [cit. 2020-02-11]. DOI: 10.1111/vru.12776. ISSN 1058-8183.
- [20] CHEN, Ho-Hsing, Jay WU, Keh-Shih CHUANG, et al. Total Body Irradiation with Step Translation and Dynamic Field Matching. *BioMed Research International* [online]. 2013, **2013**, 1-12 [cit. 2020-02-10]. DOI: 10.1155/2013/216034. ISSN 2314-6133.
- [21] WONG, Jeffrey Y.C., Andrea Riccardo FILIPPI, Bouthaina Shbib DABAJA, et al. Total Body Irradiation: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* [online]. 2018, **101**(3), 521-529 [cit. 2020-02-10]. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.04.071. ISSN 03603016.
- [22] SPRINGER, Andreas, Josef HAMMER, Erwin WINKLER, et al. Total body irradiation with volumetric modulated arc therapy: Dosimetric data and first clinical experience. *Radiation Oncology* [online]. 2016, **11**(1), 46 [cit. 2020-02-10]. DOI: 10.1186/s13014-016-0625-7. ISSN 1748-717X.
- [23] LOSERT, Christoph, Roel SHPANI, Robert KIESSLING, et al. Novel rotatable tabletop for total-body irradiation using a linac-based VMAT technique. *Radiation Oncology* [online]. 2019, **14**(1) [cit. 2020-02-12]. DOI: 10.1186/s13014-019-1445-3. ISSN 1748-717X.
- [24] BYUN, Hwa Kyung, Hong In YOON, Jaeho CHO, et al. Factors associated with pulmonary toxicity after myeloablative conditioning using fractionated total body irradiation. *Radiation Oncology Journal* [online]. 2017, **35**(3), 257-267 [cit. 2020-02-13]. DOI: 10.3857/roj.2017.00290. ISSN 2234-1900.
- [25] FREYCON, Fernand, Léonie CASAGRANDA a Béatrice TROMBERT-PAVIOT. The impact of severe late-effects after 12 Gy fractionated total body irradiation and allogeneic stem cell transplantation for childhood leukemia (1988–2010). *Pediatric Hematology and Oncology* [online]. 2019, **36**(2), 86-102 [cit. 2020-02-13]. DOI: 10.1080/08880018.2019.1591549. ISSN 0888-0018.
- [26] PAIX, Adrien, Delphine ANTONI, Waisse WAISSI, Marie-Pierre LEDOUX, Karin BILGER, Luc FORNECKER a Georges NOEL. Total body irradiation in allogeneic bone marrow transplantation conditioning regimens: A review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* [online]. 2018, **123**, 138-148 [cit. 2020-02-10]. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.01.011. ISSN 10408428.

- [27] HÄRTL, Petra M., Marius TREUTWEIN, Matthias G. HAUTMANN, Manuel MÄRZ, Fabian POHL, Oliver KÖLBL a Barbara DOBLER. Total body irradiation—an attachment free sweeping beam technique. *Radiation Oncology* [online]. 2016, **11**(1) [cit. 2020-05-07]. DOI: 10.1186/s13014-016-0658-y. ISSN 1748-717X.
- [28] ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK. *Speciální onkologie: příznaky, diagnostika a léčba maligních chorob*. Praha: Galén, c2010. ISBN 978-80-7262-648-9.
- [29] XU, Dandan, Guowen LI, Hongfei LI a Fei JIA. Comparison of IMRT versus 3D-CRT in the treatment of esophagus cancer. *Medicine* [online]. 2017, **96**(31) [cit. 2020-03-09]. DOI: 10.1097/MD.0000000000007685. ISSN 0025-7974.
- [30] ZAGHLOUL, Mohamed S. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) for pediatric cancer patients: The advantage and fear of second malignant neoplasm. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute* [online]. 2013, **25**(1), 1-3 [cit. 2020-03-11]. DOI: 10.1016/j.jnci.2012.11.002. ISSN 11100362.
- [31] WILLIAMS, P C. IMRT: delivery techniques and quality assurance. *The British Journal of Radiology* [online]. 2003, **76**(911), 766-776 [cit. 2020-03-11]. DOI: 10.1259/bjr/12907222. ISSN 0007-1285.
- [32] ZELEFSKY, Michael J. a Joseph O. DEASY. Improved Long-Term Outcomes With IMRT: Is It Better Technology or Better Physics? *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* [online]. 2013, **87**(5), 867-868 [cit. 2020-03-11]. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.09.004. ISSN 03603016.
- [33] LYU, Qihui, Victoria Y YU, Dan RUAN et al. A novel optimization framework for VMAT with dynamic gantry couch rotation. *Physics in Medicine & Biology* [online]. 2018, **63**(12) [cit. 2020-03-09]. DOI: 10.1088/1361-6560/aac704. ISSN 1361-6560.
- [34] TANG, Grace, Matthew A EARL a Cedric X YU. Variable dose rate single-arc IMAT delivered with a constant dose rate and variable angular spacing. *Physics in Medicine and Biology* [online]. 2009, **54**(21), 6439-6456 [cit. 2020-03-09]. DOI: 10.1088/0031-9155/54/21/001. ISSN 0031-9155.
- [35] LYU, Qihui, Daniel O'CONNOR, Dan RUAN et al. VMAT optimization with dynamic collimator rotation. *Medical Physics* [online]. 2018, **45**(6), 2399-2410 [cit. 2020-03-09]. DOI: 10.1002/mp.12915. ISSN 00942405.
- [36] NABAVIZADEH, Nima, David A. ELLIOTT, Yiyi CHEN, et al. Image Guided Radiation Therapy (IGRT) Practice Patterns and IGRT's Impact on Workflow and

- Treatment Planning: Results From a National Survey of American Society for Radiation Oncology Members. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* [online]. 2016, **94**(4), 850-857 [cit. 2020-02-10]. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.09.035. ISSN 03603016.
- [37] KIRÁLY, Réka, Csilla PESZNYAK, Szilvia VARGA, et al. Initial experience with image-guided and intensity-modulated postoperative radiotherapy of gynecological cancer. *Magyar Onkológia* [online]. 2019, **63**(2), 110-115 [cit. 2020-02-10].
- [38] YAO, Zhixin, Hansheng FENG, Yuntao SONG et al. A supervised network for fast image-guided radiotherapy (IGRT) registration. *Journal of Medical Systems* [online]. 2019, **43**(7) [cit. 2020-03-11]. DOI: 10.1007/s10916-019-1256-y. ISSN 0148-5598.
- [39] ESCANDE, A. a S. SUPIOT. La radiothérapie externe guidée par l'imagerie dans le cancer de la prostate ; comment, quand et pourquoi ? *Cancer/Radiothérapie* [online]. 2018, **22**(6-7), 586-592 [cit. 2020-03-11]. DOI: 10.1016/j.canrad.2018.06.010. ISSN 12783218.
- [40] SUN, Baozhou, Jenghwa CHANG a Yi RONG. The more IGRT systems, the merrier? *Journal of Applied Clinical Medical Physics* [online]. 2017, **18**(4), 7-11 [cit. 2020-03-11]. DOI: 10.1002/acm2.12126. ISSN 1526-9914.
- [41] DE MARNEFFE, Marie-Catherine, Marina MILICEVIC a Mladen MILICEVIC. Cone Beam CT Nouvel outil dans l'imagerie diagnostique. *Revue Médicale de Liège* [online]. 2017, **72**(10), 457-461 [cit. 2020-03-10]. ISSN: 0370-629X.
- [42] RODELLAR, J., S. ALFÉREZ, A. ACEVEDO, A. MOLINA a A. MERINO. Image processing and machine learning in the morphological analysis of blood cells. *International Journal of Laboratory Hematology* [online]. 2018, **40**, 46-53 [cit. 2020-02-13]. DOI: 10.1111/ijlh.12818. ISSN 17515521.
- [43] BERNACIKOVÁ, Martina, Kateřina KAPOUNKOVÁ, Jan NOVOTNÝ a další. *Fyziologie člověka*. Brno: Masarykova univerzita, 2014. ISBN: 978-80-210-7697-6.
- [44] INDRÁK, Karel, ed. *Hematologie a transfuzní lékařství*. V Praze: Triton, 2014. Lékařské repetitorium. ISBN 978-80-7387-722-4.
- [45] PENKA, Miroslav a Eva SLAVÍČKOVÁ. *Hematologie a transfuzní lékařství*. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-3460-6.
- [46] ŠVOJGROVÁ, Mája, Vladimír KOZA a Alice HAMPLOVÁ. *Transplantace kostní dřeně: průvodce Vaší léčbou*. Plzeň: F.S. Publishing nákladem Nadace pro transplantace kostní dřeně, 2006. ISBN 80-903560-2-8.

- [47] MÜLLER, Lutz P. a Carsten MÜLLER-TIDOW. The Indications for Allogeneic Stem Cell Transplantation in Myeloid Malignancies. *Deutsches Ärzteblatt Online* [online]. 2015 [cit. 2020-02-14]. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0262. ISSN 1866-0452.
- [48] MOHTY, Mohamad, Florent MALARD a Bipin N. SAVANI. High-Dose Total Body Irradiation and Myeloablative Conditioning before Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Time to Rethink? *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [online]. 2015, **21**(4), 620-624 [cit. 2020-02-10]. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.09.010. ISSN 10838791.
- [49] BAYDOUN, Mohamad a Debra L. BARTON. Complementary therapies for fatigue after hematopoietic stem cell transplantation: an integrative review. *Bone Marrow Transplantation* [online]. 2018, **53**(5), 556-564 [cit. 2020-02-17]. DOI: 10.1038/s41409-017-0073-5. ISSN 0268-3369.
- [50] LI, De-Zhi, Pei-Yan KONG, Jian-Guo SUN, Xin-Xin WANG, Guang-Hui LI, Yi-Bing ZHOU a Zheng-Tang CHEN. Comparison of Total Body Irradiation Before and After Chemotherapy in Pretreatment for Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* [online]. 2012, **27**(2), 119-123 [cit. 2020-02-17]. DOI: 10.1089/cbr.2011.1041. ISSN 1084-9785.
- [51] VORLÍČEK, Jiří, ed. *Onkologie*. Praha: Triton, 2012. Lékařské repetitorium. ISBN 978-80-7387-603-6.
- [52] JULIUSSON, Gunnar a Rachael HOUGH. Leukemia. STARK, D.P. a G. VASSAL, ed. *Tumors in Adolescents and Young Adults* [online]. S. Karger, 2016, 2016-9-5, s. 87-100 [cit. 2020-02-18]. Progress in Tumor Research. DOI: 10.1159/000447076. ISBN 978-3-318-05911-3.
- [53] BERG, Stephanie a Sucha NAND. Neurological Complications of the Leukemias Across the Ages. *Current Neurology and Neuroscience Reports* [online]. 2017, **17**(2) [cit. 2020-02-18]. DOI: 10.1007/s11910-017-0726-1. ISSN 1528-4042.
- [54] SHAFIQUE, Sarmad a Samabia TEHSIN. Acute Lymphoblastic Leukemia Detection and Classification of Its Subtypes Using Pretrained Deep Convolutional Neural Networks. *Technology in Cancer Research & Treatment* [online]. 2018, **17** [cit. 2020-02-18]. DOI: 10.1177/1533033818802789. ISSN 1533-0346.
- [55] BÜCHLER, Tomáš. *Speciální onkologie*. Praha: Maxdorf, 2017. Jessenius. ISBN 978-80-7345-539-2.

- [56] HEROLD, Tobias a Nicola GÖKBUGET. Philadelphia-Like Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Current Oncology Reports* [online]. 2017, **19**(5) [cit. 2020-02-18]. DOI: 10.1007/s11912-017-0589-2. ISSN 1523-3790.
- [57] HOROWITZ, Netanel A., Doaa AKASHA a Jacob M. ROWE. Advances in the genetics of acute lymphoblastic leukemia in adults and the potential clinical implications. *Expert Review of Hematology* [online]. 2018, **11**(10), 781-791 [cit. 2020-02-18]. DOI: 10.1080/17474086.2018.1509702. ISSN 1747-4086.
- [58] DE KOUCHKOVSKY, I a M ABDUL-HAY. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'. *Blood Cancer Journal* [online]. 2016, **6**(7), e441-e441 [cit. 2020-02-18]. DOI: 10.1038/bcj.2016.50. ISSN 2044-5385.
- [59] MUNIR, Talha. Chronic lymphocytic leukemia. *Hematology* [online]. 2015, **20**(4), 245-246 [cit. 2020-02-19]. DOI: 10.1179/1024533215Z.000000000356. ISSN 1607-8454.
- [60] ZHANG, Suping a Thomas J. KIPPS. The Pathogenesis of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* [online]. 2014, **9**(1), 103-118 [cit. 2020-02-19]. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020712-163955. ISSN 1553-4006.
- [61] HUS, Iwona a Jacek ROLIŃSKI. Current concepts in diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Współczesna Onkologia* [online]. 2015, **5**, 361-367 [cit. 2020-02-19]. DOI: 10.5114/wo.2015.55410. ISSN 1428-2526.
- [62] SHANMUGANATHAN, Naranie, Devendra Kesharao HIWASE a David Morrall ROSS. Treatment of chronic myeloid leukemia: assessing risk, monitoring response, and optimizing outcome. *Leukemia & Lymphoma* [online]. 2017, **58**(12), 2799-2810 [cit. 2020-02-19]. DOI: 10.1080/10428194.2017.1312377. ISSN 1042-8194.
- [63] FLIS, Sylwia a Tomasz CHOJNACKI. PChronic myelogenous leukemia, a still unsolved problem: pitfalls and new therapeutic possibilities/p. *Drug Design, Development and Therapy* [online]. 2019, **13**, 825-843 [cit. 2020-02-19]. DOI: 10.2147/DDDT.S191303. ISSN 1177-8881.
- [64] PASIC, Ivan a Jeffrey H. LIPTON. Current approach to the treatment of chronic myeloid leukaemia. *Leukemia Research* [online]. 2017, **55**, 65-78 [cit. 2020-02-19]. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.01.005. ISSN 01452126.

- [65] BRIGLE, Kevin a Barbara ROGERS. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. *Seminars in Oncology Nursing* [online]. 2017, **33**(3), 225-236 [cit. 2020-02-17]. DOI: 10.1016/j.soncn.2017.05.012. ISSN 07492081.
- [66] KEHRER, Michael, Sebastian KOOB, Andreas STRAUSS, Dieter WIRTZ a Jan SCHMOLDERS. Multiples Myelom - aktuelle Standards in Diagnostik und Therapie. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* [online]. 2017, **155**(05), 575-586 [cit. 2020-02-17]. DOI: 10.1055/s-0043-110224. ISSN 1864-6697.
- [67] MUGNAINI, Emiliano N. a Nilanjan GHOSH. Lymphoma. *Primary Care: Clinics in Office Practice* [online]. 2016, **43**(4), 661-675 [cit. 2020-02-17]. DOI: 10.1016/j.pop.2016.07.012. ISSN 00954543.
- [68] SHANBHAG, Satish a Richard F. AMBINDER. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [online]. 2018, **68**(2), 116-132 [cit. 2020-02-17]. DOI: 10.3322/caac.21438. ISSN 00079235.
- [69] HOCHBERG, Jessica, Nader Kim EL-MALLAWANY a Oussama ABLA. Adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma. *British Journal of Haematology* [online]. 2016, **173**(4), 637-650 [cit. 2020-02-17]. DOI: 10.1111/bjh.14074. ISSN 00071048.
- [70] SHANKLAND, Kate R, James O ARMITAGE a Barry W HANCOCK. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet* [online]. 2012, **380**(9844), 848-857 [cit. 2020-02-17]. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60605-9. ISSN 01406736.
- [71] EMMANUEL, B. a W. F. ANDERSON. Non-Hodgkin Lymphoma in Early Life. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* [online]. 2012, **104**(12), 888-890 [cit. 2020-02-17]. DOI: 10.1093/jnci/djs252. ISSN 0027-8874.
- [72] VYDRA, Jan a Petr CETKOVSKÝ. *Hematologie v kostce*. Praha: Mladá fronta, 2015. Aeskulap. ISBN 978-80-204-3698-6.
- [73] WANG, Hao-Wei, Jayalakshmi P. BALAKRISHNA, Stefania PITTALUGA a Elaine S. JAFFE. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *British Journal of Haematology* [online]. 2019, **184**(1), 45-59 [cit. 2020-02-17]. DOI: 10.1111/bjh.15614. ISSN 00071048.
- [74] BRÖCKELMANN, Paul J., Dennis A. EICHENAUER, Tina JAKOB, Markus FOLLMANN, Andreas ENGERT a Nicole SKOETZ. Clinical practice guideline: Hodgkin lymphoma in adults. *Deutsches Ärzteblatt Online* [online]. 2018 [cit. 2020-02-17]. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0535. ISSN 1866-0452.

- [75] SABLOFF, Mitchell, Saurabh CHHABRA, Tao WANG, et al. Comparison of High Doses of Total Body Irradiation in Myeloablative Conditioning before Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [online]. 2019, **25**(12), 2398-2407 [cit. 2020-05-21]. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.08.012. ISSN 10838791.
- [76] MAJHAIL, Navneet S., Pintip CHITPHAKDITHAI, Brent LOGAN, et al. Significant Improvement in Survival after Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation in the Recent Era. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [online]. 2015, **21**(1), 142-150 [cit. 2020-05-21]. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.10.001. ISSN 10838791.
- [77] JAHNKE, Anika, Lennart JAHNKE, Flavia MOLINA-DURAN, et al. Arc therapy for total body irradiation – A robust novel treatment technique for standard treatment rooms. *Radiotherapy and Oncology* [online]. 2014, **110**(3), 553-557 [cit. 2020-05-07]. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.12.009. ISSN 01678140.
- [78] HÄRTL, Petra M., Marius TREUTWEIN, Matthias G. HAUTMANN, Manuel MÄRZ, Fabian POHL, Oliver KÖLBL a Barbara DOBLER. Total body irradiation— an attachment free sweeping beam technique. *Radiation Oncology* [online]. 2016, **11**(1) [cit. 2020-05-07]. DOI: 10.1186/s13014-016-0658-y. ISSN 1748-717X.
- [79] KNUTSON, Nels, Y. James RAO, Sridhar YADDANAPUDI, Stephanie M. PERKINS a H. Harold LI. Simplified low-dose-rate infant total body irradiation. *Practical Radiation Oncology* [online]. 2017, **7**(3), 190-194 [cit. 2020-05-07]. DOI: 10.1016/j.prro.2016.10.013. ISSN 18798500.
- [80] PALUMBO, Elisa, Celeste PIOTTO, Enrica CALURA, et al. Individual Radiosensitivity in Oncological Patients: Linking Adverse Normal Tissue Reactions and Genetic Features. *Frontiers in Oncology* [online]. 2019, **9** [cit. 2020-06-11]. DOI: 10.3389/fonc.2019.00987. ISSN 2234-943X.

11 PŘÍLOHY

Příloha č. 1: Potvrzení o výzkumu na Klinice onkologie a radioterapie ve FN HK.....	72
Příloha č. 2: Žádost o provedení výzkumu v rámci závěrečné práce.....	73
Příloha č. 3: Potvrzení o výzkumu na IV. interní hematologické klinice ve FN HK	74

Příloha č. 1: Potvrzení o výzkumu na Klinice onkologie a radioterapie ve FN HK



FAKULTNÍ NEMOCNICE
HRADEC KRÁLOVÉ


**Potvrzení o výzkumu v rámci závěrečné/seminární práce ve Fakultní nemocnici
Hradec Králové**

Příjmení a jméno studenta, titul:	Kokrdová Lenka
datum narození:	24.1.1998
adresa bydliště (ulice, čp, PSČ, město):	Kpt.Nováka 3826, 580 01 Havlíčkův Brod
telefonní kontakt:	604 696 677
e-mail:	lenka.kokrdova1@seznam.cz
Název školy, fakulta, katedra:	Univerzita Pardubice Fakulta zdravotnických studií Katedra klinických oborů
Studijní program, Studijní obor / ročník:	Specializace ve zdravotnictví Radiologický asistent 3. ročník
Typ práce (bakalářská, diplomová, disertační, absolventská, seminární):	Bakalářská
Téma:	Speciální techniky v radioterapii: celotělové ozařování a celotělové ozařování kůže elektronovým svazkem
Jméno vedoucího práce:	Mgr. Anna Lierová
Skupina respondentů / předmět výzkumu:	Vybraní pacienti, kteří podstoupili TBI v letech 1990-2015 / 100 pacientů
Klinika - pracoviště, kde bude výzkum prováděn:	Klinika onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice Hradec Králové
Metodika výzkumu:	Práce s patientskou dokumentací
Období výzkumu (od – do):	10.10.2019 – 30.4.2020
<u>Souhlas pracoviště, kde bude výzkum prováděn</u>	
Jméno: Eva Plášilová	MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.
Pozice:	zástupce přednosti pro léčebnou péči
Razítko a podpis:	 Eva Plášilová

Beru na vědomí, že moje výše uvedené osobní údaje jsou ve smyslu čl. 6, odst. 1 b) Obecného nařízení o ochraně osobních údajů (GDPR) nezbytné pro uzavření smlouvy o odborné práci - výzkumu s Fakultní nemocnicí Hradec Králové, IČ 00179906, která je bude zpracovávat po dobu průběhu práce - výzkumu a následně je uloží po dobu běžní skartovní lhůty, která aktuálně činí 10 let.

Datum: 29.10.2019

Podpis žadatele:


Vedoucí práce


Student

Příloha č. 2: Žádost o provedení výzkumu v rámci závěrečné práce



Žádost o provedení výzkumu v rámci závěrečné práce


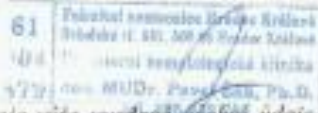

Příjmení a jméno studenta	Kočířová Lenka
Vysoká škola, fakulta, katedra	Univerzita Pardubice Fakulta zdravotnických studií Katedra klinických oborů
Studijní program Studijní obor/ročník	Specializace ve zdravotnictví Radiologický asistent / 3.ročník
Typ práce (bakalářská, magisterská)	Bakalářská
Téma	Speciální techniky v radioterapii: celotělové ozařování a celotělové ozaření lůžka elektronovým svazkem
Jméno vedoucího práce, kontakt	Mgr. Anna Lacrová, anna.lacrova@upce.cz
Vyjádření vedoucího práce	Výzkum nebude /bude spojen s finančním zajištěním oslověného zařízení.
Soubor respondentů	Pacienti, kteří podpsali TBI v letech 1990-2015
Metodika výzkumu	Práce s patientskou dokumentací
Zahájení výzkumu	10.10.2019
Konec výzkumu	30.4.2020
Vyjádření studenta/ky týkající se zveřejňování osobních a citlivých údajů respondentů/organizace a povinnosti mlčenlivosti studenta	Zavazují se, že ve své závěrečné práci a ani v publikacích vycházejících ze závěrečné práce nebude uvádět osobní a citlivé údaje respondentů/organizace, jsou si vědoma, že jsem vázána povinnou mlčenlivostí o skutečnostech, se kterými jsem se setkala a při výkonu své odborné práce a při nařizení do dokumentace pacientů/organizace. Podpis studenta/ky: <i>Lenka Kočířová</i>
Vyjádření studenta/ky týkající se zveřejňování informací o odborném zařízení, kde bude výzkum prováděn	Zavazují se, že ve své závěrečné práci a ani v publikacích vycházejících ze závěrečné práce nebude uvádět název odborného zařízení, kde bude výzkum prováděn (lečdaže souhlas se zveřejněním názvu zařízení jeho představitel vyjádří na tomto formuláři). Podpis studenta/ky: <i>Lenka Kočířová</i>
Vyjádření odborného zařízení, kde bude výzkum prováděn*	Název: Fakultní nemocnice Hradec Králové Pracoviště: Klinika onkologie a radioterapie S prováděním výzkumu <u>souhlasím/nesouhlasím</u> Se zveřejněním názvu zařízení v závěrečné práci studenta/ky v publikacích vycházejících ze závěrečné práce studenta/ky <u>souhlasím/nesouhlasím</u> Fakultní nemocnice Hradec Králové Klinika onkologie a radioterapie Jméno: <i>Lenka Kočířová</i> Pořice: Sokolovská 581 Razítko a podpis: <i>Lenka Kočířová</i> 500 05 HRADEC KRÁLOVÉ

Vedoucí práce

Vedoucí katedry

Převzetím souhlasí s vypracováním (bakalářská nebo diplomová práce) odvádějí student se dvěma výtisky práce na studijní oddělení v termínu dle harmonogramu Fakulty zdravotnických studií
* V případě výzkumu, kdy respondenté jsou studenti jiných fakult UPJ, vyhodnotí vyplněný formulář pro vlastní mlčenlivost a validaci firmou Fakulty zdravotnických studií. V případě výzkumu, kdy respondenty jsou studenti FZS, vyjádření vyplní vedoucí katedry, pod kterou student provádějící vyšetření patří

Příloha č. 3: Potvrzení o výzkumu na IV. interní hematologické klinice ve FN HK

 FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ	
Potvrzení o výzkumu v rámci závěrečné/seminární práce ve Fakultní nemocnici Hradec Králové	
Příjmení a jméno studenta, titul:	Kokrdová Lenka
datum narození:	24.1.1998
adresa bydliště (ulice, čp, PSČ, město):	Kpt.Nováka 3826, 580 01 Havlíčkův Brod
telefonní kontakt:	604 696 677
e-mail:	lenka.kokrdova1@seznam.cz
Název školy, fakulta, katedra:	Univerzita Pardubice Fakulta zdravotnických studií Katedra klinických oborů
Studijní program, Studijní obor / ročník:	Specializace ve zdravotnictví Radiologický asistent 3. ročník
Typ práce (bakalářská, diplomová, disertační, absolventská, seminární):	Bakalářská
Téma:	Speciální techniky v radioterapii: celotělové ozařování
Jméno vedoucího práce:	Mgr. Anna Lierová
Skupina respondentů / předpokládaný počet:	Vybrání pacienti, kteří podstoupili TBI v letech 1990-2015 / 100 pacientů <i>1990-2015</i>
Klinika - pracoviště, kde bude výzkum prováděn:	IV. interní hematologická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové
Metodika výzkumu:	Práce s patientskou dokumentací
Období výzkumu (od – do):	10.10.2019 – 30.4.2020
<u>Souhlas pracoviště, kde bude výzkum prováděn</u>	
Jméno:	doc. MUDr. Pavel Zák Ph.D. přednosta kliniky Vladislava Pavlicová vrchní sestra
Razítko a podpis:	
<p><i>Berou na vědomí, že mají výše uvedené osobní údaje jsou ve smyslu čl. 6, odst. 1 b) Obecného nařízení o ochraně osobních údajů (GDPR) nezbytné pro uzavření smlouvy o odborné praxi - výzkumu s Fakultní nemocnicí Hradec Králové, IČ 00179906, která je bude zpracovávat po dobu průběhu praxe - výzkumu a následně je uloží po dobu běhu skartační lhůty, která aktuálně činí 10 let.</i></p>	
Datum:	<i>30.1.2020</i>
Vedoucí práce	Podpis žadatele: 
	Student