

UNIVERZITA PARDUBICE  
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2021

Irena Holubářová

Univerzita Pardubice  
Fakulta zdravotnických studií

Nové možnosti při léčbě nádoru plic: moderní metody řízené respiračním  
pohybem

Irena Holubářová

2021

Bakalářská práce

Univerzita Pardubice  
Fakulta zdravotnických studií  
Akademický rok: 2018/2019

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

Jméno a příjmení: **Irena Holubářová**  
Osobní číslo: **Z17062**  
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**  
Studijní obor: **Radiologický asistent**  
Téma práce: **Nové možnosti při léčbě nádoru plic: moderní metody řízené respiračním pohybem**  
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:

- BERGOM, Carmen, Adam CURREY, Nina DESAI, et al. (2018) *Deep Inspiration Breath Hold: Techniques and Advantages for Cardiac Sparing During Breast Cancer Irradiation. Frontiers in Oncology*, 4 (8), 87. DOI: 10.3389/fonc.2018.00087
- GIANFALDONI, S., GIANFALDONI, R., WOLLINA, et al. (2017). An Overview on Radiotherapy: From Its History to Its Current Applications in Dermatology. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 5(4), 521-525. DOI:10.3889/oamjms.2017.122
- ONNELL, P. P., HELLMAN, S. (2009). *Advances in Radiotherapy and Implications for the Next Century: A Historical Perspective. Cancer Research*, 69(2), 383-392. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6871.
- SKŘIČKOVÁ, J., KOLEK, V. (2017) *Základy moderní pneumoonkologie*. Maxdorf, Jessenius. ISBN 978-80-7345-551-4
- THARIAT, J., HANNOUN-LEVI, J., SUN MYINT, A., aj. (2013) *Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. Nature Reviews Clinical Oncology*, 10(1), 52-60. DOI: 10.1038/nrclinonc.2012.203.

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

Datum zadání bakalářské práce: **1. prosince 2018**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **29. dubna 2021**

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

L.S.

**Mgr. Jan Pospíchal, Ph.D. v.r.**  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 8. března 2021

## **PROHLÁŠENÍ AUTORA**

Prohlašuji:

Práci s názvem *Nové možnosti při léčbě nádoru plic: moderní metody řízené respiračním pohybem*, 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 29. 4. 2021

Irena Holubářová v.r.

## **PODĚKOVÁNÍ**

Ráda bych poděkovala paní Mgr. Anně Lierové, Ph.D. za trpělivost, odborné rady a ochotu při vedení mé bakalářské práce. Také bych chtěla poděkovat panu Ing. Jakobovi Greplovi za pomoc, kterou mi poskytl při zpracování praktické části práce. V neposlední řadě bych chtěla poděkovat své rodině, která mi byla po celou dobu oporou.

## **ANOTACE**

Tato bakalářská práce je složena z teoretické a praktické části. Teoretická část obsahuje časovou osu vývoje radioterapie, nádorová onemocnění hrudních orgánů, a především pojednává o metodách radioterapie řízených respiračním pohybem. Praktická část je tvořena retrospektivní analýzou dat ozářených pacientů s plicním nádorem. Je vyhodnocena strategie ozáření metodou doručení 3D nebo 4D se současným využitím metod kompenzace respiračního pohybu u pacientů.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Radioterapie, karcinom plic, anatomie, dýchací gating, výzkum.

## **A NEW OPTION IN THE TREATMENT OF LUNG CANCER: MODERN METHODS CONTROLLED BY RESPIRATORY MOVEMENTS.**

### **ANNOTATION**

This bachelor thesis is composed of theoretical and practical part. The theoretical part contains a timeline of the development of radiotherapy, cancer of the thoracic organs, and especially discusses the methods of radiotherapy controlled by respiratory movement. The practical part consists of a retrospective data analysis of radiation exposure of patients with lung cancer. The 3D or 4D exposure strategy with simultaneous used of respiratory movement methods is evaluated in patients.

### **KEYWORDS**

Radiotherapy, lung carcinoma, anatomy, respiratory gating, research.

# OBSAH

Úvod .....	11
Cíle práce.....	12
<b>TEORETICKÁ ČÁST.....</b>	<b>13</b>
<b>1 Radioterapie .....</b>	<b>13</b>
1.1 Historie vývoje radioterapie.....	15
1.1.1 Počátek radioterapie jako léčebné metody.....	15
1.1.2 30. léta 20. století: Ortovoltážní éra, rozvoj brachyterapie.....	16
1.1.3 50. léta 20. století: Megavoltážní éra.....	16
1.1.4 70. léta 20. století: přechod z 2D na 3D.....	16
1.1.5 Současnost: Konformní radioterapie .....	17
<b>2 Radioterapie 21. století.....</b>	<b>18</b>
2.1 Zobrazovací metody zahrnující fyziologický pohyb orgánů .....	18
2.1.1 Pomalé CT skenování.....	18
2.1.2 Inhalační a výdechové CT se zadržením dechu.....	19
2.1.3 4D CT .....	19
2.1.4 4D MR .....	20
2.2 Metody doručení dávky záření.....	20
2.2.1 Radioterapie s modulovanou intenzitou .....	20
2.2.2 Radioterapie řízená obrazem .....	21
2.2.3 Stereotaktická radioterapie .....	22
2.2.4 Objemově modulovaná radioterapie kyvem (VMAT).....	22
<b>3 Metody kompenzace respiračního pohybu .....</b>	<b>23</b>
3.1 Metoda zadržení dechu po hlubokém nádechu .....	23
3.2 Aktivní koordinátor dýchání .....	24
3.3 Metoda vlastního zadržení dechu s a bez monitorování dýchání.....	24
3.4 Respiratory gating.....	25
3.5 Metoda kompenzace zohledňující interní cílový objem .....	27
<b>4 Nádorová onemocnění v oblasti hrudníku.....</b>	<b>28</b>

4.1	Karcinom plic.....	28
4.2	Rozdělení.....	29
4.3	Rizikové faktory a projevy karcinomu plic.....	29
4.4	Diagnostické metody.....	30
4.5	Léčba.....	31
4.5.1	Léčba malobuněčného plicního karcinomu.....	32
4.5.2	Léčba nemalobuněčného plicního karcinomu.....	32
4.6	Karcinom jícnu.....	33
4.7	Karcinom žaludku.....	33
4.8	Maligní mezoteliom pleury.....	34
<b>5</b>	<b>PRAKTICKÁ ČÁST .....</b>	<b>35</b>
5.1	Metodika výzkumu.....	35
5.2	Výzkumné otázky.....	35
5.3	Výzkumný soubor.....	35
<b>6</b>	<b>Výsledky.....</b>	<b>36</b>
6.1	VÝSLEDKY CELÉHO ZKOUMANÉHO SOUBORU.....	36
6.1.1	Charakteristika patientského souboru.....	36
6.1.2	Radioterapie oblasti hrudníku.....	37
6.2	VÝSLEDKY SOUBORU PACIENTŮ S NÁDOREM PLIC .....	41
6.2.1	Charakteristika patientského souboru.....	41
6.2.2	Radioterapie plicních nádoru.....	42
6.3	VYUŽÍVÁNÍ MODERNÍCH METOD.....	45
<b>7</b>	<b>DISKUZE .....</b>	<b>47</b>
<b>8</b>	<b>Závěr .....</b>	<b>50</b>
<b>9</b>	<b>Použitá literatura.....</b>	<b>51</b>
	<b>Přílohy.....</b>	<b>58</b>

## SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

<b>Obrázek 1:</b> Znázornění plánovacích objemů nádoru.....	14
<b>Obrázek 2:</b> 4D CT snímkování pacienta s rakovinou plic. ....	19
<b>Obrázek 3:</b> Distribuce dávky při ozáření metodou 3DCRT a IMRT. ....	21
<b>Obrázek 4:</b> Axiální CT řezy ze stejné úrovně prsu při (A) volném dýchání a (B) DIBH.....	24
<b>Obrázek 5:</b> Zobrazení křivky fázového gatingu.....	26
<b>Obrázek 6:</b> Zobrazení metod ITV a respiratory gating. ....	27
<b>Obrázek 7:</b> Grafické znázornění celosvětové incidence nádorových onemocnění. ....	28
<b>Obrázek 8:</b> Grafické znázornění zastoupení pohlaví ve výzkumném vzorku. ....	36
<b>Obrázek 9:</b> Grafické znázornění let narození pacientů. ....	37
<b>Obrázek 10:</b> Grafické znázornění ozařované oblasti.....	38
<b>Obrázek 11:</b> Grafické znázornění velikosti obdržených dávek.....	39
<b>Obrázek 12:</b> Grafické znázornění metod doručení dávky.....	40
<b>Obrázek 13:</b> Grafické znázornění metod kompenzace respiračního pohybu.....	40
<b>Obrázek 14:</b> Grafické znázornění rozdělení podle pohlaví.....	41
<b>Obrázek 15:</b> Grafické znázornění let narození pacientů. ....	42
<b>Obrázek 16:</b> Grafické znázornění doručených dávek u RT plic. ....	42
<b>Obrázek 17:</b> Grafické znázornění metod doručení dávky.....	43
<b>Obrázek 18:</b> Grafické znázornění metod kompenzace respiračního pohybu.....	44
<b>Obrázek 19:</b> Zobrazení využití moderních metod u celého patientského souboru.....	46
<b>Tabulka 1:</b> Detailní přehled ozařovaných orgánů u celého patientského souboru. ....	38
<b>Tabulka 2:</b> Detailní přehled obdržených dávek při ozáření plic. ....	43

## SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

3D	trojrozměrný [three-dimensional]
4D	čtyřrozměrný [four-dimensional]
CBCT	výpočetní tomografie kuželovým svazkem [cone beam computed tomography]
CRT	konformní radioterapie [conformal radiation therapy]
CT	výpočetní tomografie [computed tomography]
CTV	klinický cílový objem [clinical target volume]
DIBH	zadržení dechu po hlubokém nádechu [deep inspiration breath hold]
GTV	hrubý objem nádoru [gross tumor volume]
IGRT	obrazem řízená radioterapie [image-guided radiation therapy]
IMRT	radioterapie s modulovanou intenzitou [intensity modulated radiation therapy]
ITV	interní cílový objem [internal target volume]
kV/kV	kilovoltážní metoda snímkování
MLC	vícemelový kolimátor [multileaf colimator]
MR	magnetická rezonance
NSCLC	nemalobuněčný plicní karcinom [non-small cell lung cancer]
PET	pozitronová emisní tomografie
PTV	plánovací cílový objem [planning target volume]
RT	radioterapie
SBRT	stereotaktická tělová radioterapie [stereotactic body radiotherapy]
SCLC	malobuněčný plicní karcinom [small-cell lung cancer]
SW	posuvné okno [sliding window]
UZ	ultrazvuk
VMAT	objemově modulovaná radioterapie kyvem [volumetric modulated arc therapy]

## ÚVOD

Jedním z nejčastějších nádorových onemocnění u žen i mužů, vyznačující se v celosvětovém měřítku nejvyšší úmrtností, je rakovina plic. Nejčastěji diagnostikovaným a nejběžnějším typem je nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC). Tento druh karcinomu se dělí podle různých způsobů šíření a růstu rakovinných buněk na tři typy, a to adenokarcinom, spinocelulární karcinom a karcinom velkých buněk. K léčbě plicního karcinomu je využívána řada terapeutických metod, základní metodou pro léčbu plicního karcinomu je radioterapie.

Za posledních několik let radioterapeutické techniky výrazně pokročily a významně se zvýšila účinnost radioterapie karcinomu plic díky modernímu technickému vybavení. Největším pokrokem v radiační onkologii bylo zavedení obrazem řízené radioterapie (IGRT) do klinické praxe. Je to metoda radioterapie, která během konformních technik ozařování používá zobrazovací metody. V okamžiku, kdy je plánovaná léčba, ozařovací plán zobrazí polohu svazků. Velká část IGRT je čtyřrozměrná (4D) metoda radioterapie. U určitých diagnóz je možné trojrozměrné (3D) plánování terapie nahradit 4D plánováním. Tato technika představuje nejnovější pokrok v radioterapii. V této technice je jako čtvrtý rozměr zohledněn čas, tudíž poloha nádoru, nebo orgánu přímo v čase ozařování a taktéž se zohledňuje fyziologický pohyb orgánů a jejich okolí (např. dýchání a srdeční činnost) v aktuálním čase. Nové technologie umožnily poskytovat terapii s vyššími dávkami a zároveň s nižší toxicitou. Právě využívání 4D radioterapie našlo velké uplatnění při léčbě plicních nádorů a její zavedení do běžné klinické praxe umožnilo velký pokrok v terapii daného nádorového onemocnění.

Cílem této bakalářské práce je v první, teoretické části, popsat radioterapii jako léčebnou metodu se zaměřením na radioterapii plic, terapeutické techniky a jejich vývoj a také na techniky radioterapie řízené respiračními pohyby. Praktická část se zabývá analýzou dat pacientů ozářených v určitém časovém období. Nasbíraná data o těchto pacientech jsou následně rozdělena do skupin podle dávky, frakce, způsobu ozáření atd. Na závěr práce přináší vyhodnocení, které techniky byly v posledních letech u nádorových onemocnění v oblasti hrudníku nejvyužívanější.

## **CÍLE PRÁCE**

Cílem této bakalářské práce bylo popsat a blíže definovat metody radioterapie řízených respiračním pohybem. Dalším cílem bylo určit nejčastější nádorová onemocnění hrudníku, u kterých je tento způsob radioterapie využíván, s hlavním zaměřením na plicní nádory. Posledním cílem bylo zpracovat data o pacientech a zjistit, kolik z nich bylo ozářeno moderními metodami radioterapie v daném časovém období ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové.

# TEORETICKÁ ČÁST

## 1 RADIOTERAPIE

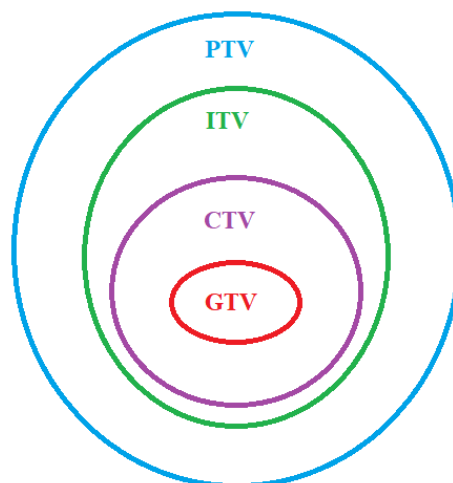
Radioterapie je léčebná metoda, která využívá ionizující záření pro léčbu jak nádorových, tak i nenádorových onemocnění (Hynková a kol., 2012). Vysokoenergetické záření poškozuje genetický materiál (deoxyribonukleová kyselina – DNA) buněk, a tím blokuje jejich schopnost dále se dělit a množit. Záření poškozuje jak rakovinné buňky, tak buňky normální. Cílem radioterapie je maximalizovat dávku na abnormální rakovinné buňky se současnou minimalizací expozice normálních buněk, které jsou v blízkosti nádorového ložiska, nebo jsou ve směru paprsku záření (Baskar a kol., 2012).

V léčebném postupu u onkologického pacienta má radioterapie (RT) významný podíl. Velká část onkologických pacientů, dokonce 50 – 70 %, v průběhu svého onemocnění podstoupí radioterapii (Hynková a kol., 2012). RT lze aplikovat se záměrem vyléčení, ale také jako velmi efektivní způsob paliativní léčby k úlevě pacientů od bolestí. Další indikace radioterapie zahrnují kombinované strategie s jinými způsoby léčby, jako je chirurgický zákrok, chemoterapie nebo imunoterapie. Pokud je radioterapie využita před chirurgickým zákrokem (neoadjuvantní terapie), cílem záření je zmenšit nádor. Pokud se využije po operaci (adjuvantní terapie), záření zničí mikroskopické nádorové buňky, které po zákroku mohly zůstat (Baskar a kol., 2012). Nepostradatelnou součástí je však rovněž erudovaný tým lékařů, radiologických asistentů a fyziků a také moderní přístrojové zařízení na pracovišti.

Základní postup při radioterapii pacienta je několik jednotlivých na sebe navazujících kroků. Před vlastním zahájením radioterapie musí nejdříve proběhnout proces plánování na simulátoru. Využití simulátoru spočívá v zaměření cílového objemu při použití posuvů a rotačních os, kterými disponuje daný typ ozařovače. Díky správnému zaměření cílového objemu je možné uskutečnit ozáření předepsanou dávkou lékařem, nepřekročit dávku v kritických orgánech a zároveň zajistit minimální poškození okolní zdravé tkáně. Následně je na simulátoru ověřen navržený ozařovací postup, včetně příslušenství jako jsou stínící bloky, kompenzátory, imobilizační pomůcky a jiné použité pomůcky (Dorotík a kol., 2006). Od konce 19. století, kdy se radioterapie začala uplatňovat v léčbě onkologických onemocnění, se díky vývoji nových technických možností a radiobiologických poznatků, možnosti radioterapie a plánování na simulátoru výrazně změnily. Pro plánování a ověřování léčby existuje řada nástrojů využívajících počítačovou grafiku. Výpočetní tomografie (CT) se používá pro definování velikostí, tvarů a prostorových umístění nádoru a normálních struktur, které jsou

zobrazeny ve 3D perspektivě, aby bylo možné určit nejlepší možné směry, ve kterých budou paprsky mířit na nádor. Paprsky mohou být tvarovány tak, aby odpovídaly obrysu nádoru, a jejich intenzity lze upravit pomocí kompenzačních zařízení (Mohan a kol., 1989).

V plánování radioterapie existují tři hlavní objemy nádoru, jejichž znázornění je na obrázku 1. První je poloha a rozsah hrubého nádoru, což je to, co lze vidět, prohmatat nebo zobrazit; to je označováno jako hrubý objem nádoru (GTV). Vývoj v oblasti zobrazování přispěl k definici GTV. Druhý svazek obsahuje GTV plus rozpětí pro subklinické šíření nemoci, které proto nelze plně zobrazit. Tento objem je označován jako klinický cílový objem (CTV). Je obtížnější, protože jej nelze přesně definovat pro jednotlivého pacienta, ale budoucí vývoj v zobrazování, zejména na molekulární úrovni, by měl umožnit konkrétnější vymezení CTV. CTV je důležitý parametr, protože vymezuje objem tkáně, která musí být adekvátně ošetřena, aby bylo dosaženo vyléčení. Třetí svazek, interní cílový objem (ITV), je svazek zahrnující CTV, který bere v úvahu skutečnost, že CTV se mění v poloze, tvaru a velikosti. Poslední svazek, plánovací cílový objem (PTV), umožňuje nejistoty při plánování nebo dodání léčby. Jedná se o geometrický koncept navržený tak, aby zajistil, že dávka radioterapie je skutečně dodávána do CTV (Burnet a kol., 2004)



**Obrázek 1:** Znázornění plánovacích objemů nádoru (převzato z: Hoyer a kol. 2011).

V průběhu vlastního procesu ozáření je důležité zohlednit i vlastnosti ionizujícího záření. Normální buňky prolifерují relativně pomaleji ve srovnání s rychle prolifерujícími rakovinnými buňkami, a proto mají čas na opravu poškození před replikací. V důsledku toho je v klinické praxi zavedena tzv. frakcionace. Frakcionovaná radioterapie pomocí opakovaně nízkých dávek

na frakci omezuje poškození normální tkáně. Proto se u mnoha typů nádorů používá standardní režim radioterapie s použitím denních dávek kolem 2 Gy po dobu 5 – 7 týdnů. Počáteční pozorování účinků frakční radiační terapie ve 20. letech 20. století nakonec vedlo k vývoji režimů porovnávajících různé léčebné plány založené na celkové dávce, počtu frakcí a celkové době léčby (Baskar a kol., 2012). Nedávné technologické pokroky umožňují dodávat vysokou dávku na frakci (v menším počtu frakcí, tzv. hypofrakcionace) s minimálním poškozením okolní tkáně a tím dosáhnout optimálního rozložení dávky v cílovém objemu (Adjemian a kol., 2020). Radioterapie se pro léčbu využívá už více než 100 let. Níže je popsán postupný vývoj od samého prvopočátku objevení rentgenových paprsků až po moderní metody, které se využívají nyní.

## **1.1 Historie vývoje radioterapie**

### **1.1.1 Počátek radioterapie jako léčebné metody**

Využití ionizujícího záření pro léčbu rakoviny sahá do konce 19. století. V roce 1895 Wilhelm Conrad Röntgen objevil rentgenové záření. Tento objev velmi rychle následovalo první terapeutické použití rentgenového záření v onkologii. Nejčasnější rentgenová léčba byla využívána pro pacienty s benigními onemocněními, jako je ekzém a lupus. Pouhých sedm měsíců po Röntgenově objevu, byl popsán případ, kdy byl úspěšně léčen pacient s karcinomem žaludku pomocí radioterapie. Emil Grubbe, v té době student medicíny v Chicagu, později prohlásil, že jako první léčil pacienty s rakovinou pomocí rentgenových paprsků v roce 1896. Doktoři Thor Stenbeck a Tage Sjogren ze Švédska ohlásili úspěchy při léčbě rakoviny kůže v roce 1899. Již v roce 1900 byla hlášena paliace bolestivých nádorů. V prvních několika desetiletích 20. století byly získané poznatky o záření využívány k léčbě různých malignit, včetně rakoviny děložního hrdla. Tato léčba byla prováděna pomocí umístěných nízkoenergetických zkumavek nebo rentgenových skleněných zkumavek do těsné blízkosti nádoru. Vynímaje pár ojedinělých případů, kvůli použití nízkých energií, většina nádorů nebyla vyléčena bez poškození okolní zdravé tkáně. V roce 1911 Claudius Regaud, stážista z Lyonu, ukázal, že varlata berana mohla být sterilizována bez velkých kožních popálenin v případě, kdy by ozáření bylo rozděleno do dávek s odstupem 15 dní. Série významných experimentů, jako je tento vytvořila základní teoretické předpoklady pro frakcionaci v radioterapii (Connell a kol., 2009).

### **1.1.2 30. léta 20. století: Ortovoltážní éra, rozvoj brachyterapie**

Následující období, od roku 1930 do roku 1950, bylo charakterizováno kontinuálním vědeckým pokrokem v léčbě pacientů postižených nádorovým onemocněním zasahující hluboko uložené orgány. Pro toto období, známé také jako „Orthovoltage era“, bylo charakteristické hlavně použití radioizotopu radia (brachyterapie) a vývoj rentgenových trubic, které umožňují pod napětím dodávat energii od 50 kV do 200 kV. Brachyterapie je technika, při níž je zdroj záření v úzkém kontaktu s ložiskem. Nejvíce je využívána pro léčbu zhoubných nádorů. Tento typ terapie umožnil operátorům léčit nádor bez externího zdroje paprsku, což omezovalo vedlejší účinky na zdravou tkáň. Rozvíjející se možnosti výroby umělých radioizotopů, postupně nahradily aplikaci radia a tím umožnily rozvoj v oblasti brachyterapie. Umělé radioizotopy jako  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{192}\text{Ir}$  výrazně rozšířily techniku léčby a indikační spektrum (Gianfaldoni a kol., 2017).

### **1.1.3 50. léta 20. století: Megavoltážní éra**

Studie, které byly provedeny v následujících třech desetiletích („Megavoltage era“), byly zaměřeny na vývoj stále inovativnějších radioterapeutických zařízení schopných léčit nádory v hlubokých tkáních. V tomto období došlo k vývoji betatronů, kobaltových ozařovačů, cyklotronů, tedy vysokoenergetických zdrojů záření, díky nimž bylo umožněno aplikovat vyšší dávku záření do prostoru, který byl uložen hlouběji (Thariat a kol., 2003).

V roce 1951 byl instalován první kobaltový ozařovač, který se dále klinicky rozšiřoval. Slabou stránkou této robustní a efektivní technologie bylo používání radioaktivních zdrojů s rizikem radiační expozice při nakládání s odpady, což později vedlo k jejich nahrazení lineárními urychlovači. Také v případě radiační ochrany bylo radium postupně opuštěno ve prospěch technik brachyterapie (Thariat a kol., 2003).

Prvním megavoltážním lineárním urychlovačem byl 8 MeV lineární urychlovač – Linac, určeným pro lékařské použití a prvním urychlovačem použitým v nemocnici. Poprvé byl instalován v roce 1952 v nemocnici Hammersmith v Londýně, první pacient podstoupil léčbu tímto přístrojem již v září roku 1953 (Bewley a kol., 1985).

### **1.1.4 70. léta 20. století: přechod z 2D na 3D**

S postupným medicínským vývojem docházelo k objevování a rozšiřování nových možností a technik v radioterapii. V této době se významně rozvíjejí zobrazovací metody, počínajíc výpočetní tomografií, která byla vyvinuta v roce 1972 inženýrem Godfrey N. Hounsfieldem a americkým fyzikem Allanem M. Cormackem (Hynková a kol., 2012). Klíčovou výhodou CT

oproti konvenční radiografii je jeho schopnost získat 2D řezy a 3D objemové rekonstrukce lidského těla, s možností lepšího rozlišení kontrastu mezi měkkými tkáněmi. To umožňuje rotující rentgenka a soustava detektorů, které během skenování získají několik obrazů. Zobrazování je založeno na převodu absorpce rentgenového záření v tkáni na Hounsfieldovy jednotky, které lze transformovat do rozšířené stupnice šedi dle intenzit signálu. Každá konkrétní hodnota Hounsfieldovy jednotky odpovídá konkrétnímu stupni šedi, ze kterých je dále tvořen obraz (Vosper a kol., 2016). Velký pokrok nastal také ve výpočetní technice, kde došlo ke zlepšení lokalizace nádorového ložiska a zároveň možnosti zobrazení okolní zdravé tkáně. V devadesátých letech došlo k vyvinutí trojrozměrného a prostorového plánování – 3D plánování (Hynková a kol., 2012).

### **1.1.5 Současnost: Konformní radioterapie**

V současné době jsou možnosti pro plánování radioterapie a samotné ozařování velmi pokročilé. Do praxe byly zapojeny konformní ozařovací techniky, které pomáhají cílenému záření za současného šetření zdravé tkáně. Trojrozměrná konformní radioterapie (3D CRT) je technika ozařování, při které je svazek záření přizpůsoben nesouměrnému tvaru trojrozměrného cílového objemu (Hynková a kol., 2012). 3D CRT je založena na CT zobrazování, díky kterému je možná přesná lokalizace nádoru a okolních orgánových struktur, pro optimální umístění paprsku a stínění. Cílem je dodat záření do hrubého objemu nádoru, s rezervou pro rozšíření mikroskopického nádoru a pro další nejistoty okraje orgánů způsobených například pohybem orgánů (Baskar a kol., 2012).

Využití CT vyšetření, nebo magnetické rezonance (MR), což jsou trojrozměrné zobrazovací metody, je základem pro 3D plánování (Hynková a kol., 2012). Zobrazování magnetickou rezonancí se stále častěji používá v plánování radioterapie díky vynikajícímu kontrastu měkkých tkání ve srovnání s CT. MR obrazy jsou tvořeny z drobných signálů indukovaných atomovými magnetickými dipóly, když koherentně precesují v silném magnetickém poli. Většina klinických systémů MR používá supravodivé magnety s intenzitou pole 1,5 nebo 3 T. MR obrazy se primárně používají k nastínění objemu nádoru a ohrožených orgánů, ale také se často používá k posouzení rozsahu pohybu nádoru, proto se MR vyšetření ideálně provádí u pacienta v RT léčebné poloze (Schmidt a kol., 2015).

## **2 RADIOTERAPIE 21. STOLETÍ**

Pokrok v oblasti radioterapie je spojen s detailnějším porozumění biologii nádorů, radiačních účinků, technologií pro zobrazení nádoru a plánování ozařování. V posledních několika desetiletích došlo k obrovskému rozvoji ve všech těchto směrech. Systémy pro plánování léčby jsou nyní rychlé a přesné. Minimálním standardem v radiační terapii se stalo použití více lamelových kolimátorů pro změny v dráhách paprsků v trojrozměrné konformní radiační terapii. Využívání nových metod založených na modulování intenzity svazku prokázalo své výhody v mnoha dozimetrických klinických studiích díky možnosti plánování s přidělením omezené dávky rizikovým orgánům. Denní odchylky způsobené polohováním pacientů a pohyby orgánů, jsou nyní zvládnány pomocí obrazově-řízené RT. Veškerý tento vývoj v oblasti radioterapie je zaměřen na snížení dávky okolních tkání nádoru a na dodání optimální dávky záření do nádoru. Přínosy tohoto vývoje jsou prokázány v případech ozařování u rakoviny hlavy a krku, prostaty, nemalobuněčného nádoru plic a mnoha dalších, u nichž je radioterapie výrazně ovlivněna vlastním fyziologickým pohybem orgánu (More a kol., 2012)

### **2.1 Zobrazovací metody zahrnující fyziologický pohyb orgánů**

Přítomnosti respiračně indukovaných pohybů nádoru se nelze vyhnout. V důsledku pohybu nádoru mohou CT snímky zobrazovat nádory ve zkreslených pozicích v dýchacím cyklu a způsobit následné systematické chyby v plánování, a i procesu léčby. Kromě toho může asynchronní souhra mezi postupující zobrazovací rovinou a pohybem vnitřních orgánů vést k vážným geometrickým zkreslením zobrazovaného objektu. Proto je důležitost odhadnutí rozsahu pohybu během plánování léčby při CT zobrazení vysoká. Tři možné techniky zobrazování CT zahrnují celý rozsah pohybu nádoru při dýchání v době získávání CT obrazů. (Chinneck a kol., 2010)

#### **2.1.1 Pomalé CT skenování**

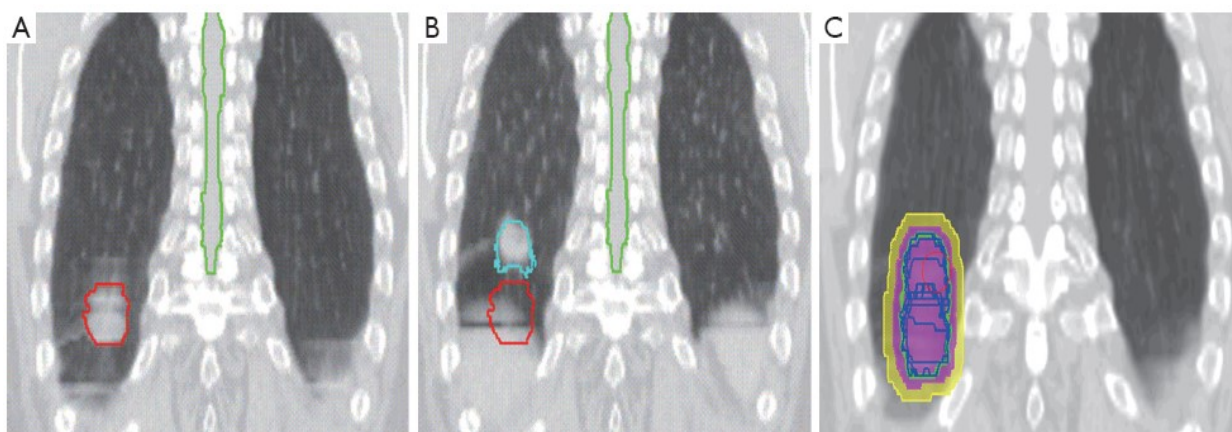
Jedním východiskem, pro získání reprezentativních CT skenů pro periferní nádory plic, je technika pomalého skenování. CT skener je provozován velmi pomalu a více CT skenů je zprůměrováno tak, že v průměru je zaznamenáno více respiračních fází na jeden řez. Proto by obraz nádoru (alespoň v oblastech s vysokým kontrastem) měl ukazovat plný rozsah respiračního pohybu. Tato technika zahrnuje celý objem nádoru za předpokladu, že u respiračního pohybu dojde ke změnám mezi zobrazováním a léčbou, kvůli čemuž jsou nutné další rezervy, pro zohlednění těchto změn. Nevýhodou je ztráta rozlišení způsobená rozmazáním pohybu, což může vést k větším chybám při plánování (Blasco a kol., 2018).

### 2.1.2 Inhalační a výdechové CT se zadržením dechu

Řešením pro získání objemu obklopující nádor, které lze realizovat na většině klinik, je vyšetření pomocí inhalačního i výdechového CT pacienta během simulační relace CT. Doba potřebná na vytvoření jak inhalačního, tak expiračního CT snímku je však více než dvojnásobná v porovnání s klasickým CT snímkováním. Mimo to je také potřeba, aby byl pacient schopen reprodukovatelně zadržet dech. Obě skenování vyžadují fúzi obrazu a další kontury. Výhodou tohoto přístupu oproti výše uvedenému způsobu pomalého skenování je to, že rozmazání způsobené pohybem přítomným během snímkování, je výrazně sníženo (Keall a kol., 2006).

### 2.1.3 4D CT

Slibným řešením pro získání vysoce kvalitních dat CT v přítomnosti respiračního pohybu je 4D CT nebo respirační korelace CT (konvenční a kuželový paprsek). Data lze analyzovat za účelem stanovení střední polohy nádoru, rozsahu pohybu nádoru pro plánování léčby, a vztahu trajektorie nádoru k jiným orgánům a k respiračnímu monitoru. Omezení 4D CT spočívá v tom, že je ovlivněno změnami dýchacích cest během získávání dat. Byly vyvinuty dechové tréninkové techniky, ale i s těmito technikami lze pozorovat artefakty. 4D CT skenování lze dosáhnout přibližně za minutu skenovacího času pomocí 16-řezového CT skenování. Obecně se rekonstruuje 8 – 25 kompletních datových souborů CT, jejichž optimální využití dosud nebylo určeno. Čtyřdimenzionální CT (obrázek 2) lze použít k rekonstrukci inhalace, výdechu a pomalého CT vyšetření (Blasco a kol., 2018).



**Obrázek 2:** 4D CT snímkování pacienta s rakovinou plic.

Zobrazení CT snímku při koncovém nádechu (A.) a výdechu (B.) CT a 10-fázový 4DCT (C.)  
(převzato z: Glide-Hurst a kol., 2014).

### **2.1.4 4D MR**

Využití magnetické rezonance v radioterapii se za poslední desetiletí dramaticky zvýšilo. Schopnost MR generovat anatomický i funkční kontrast umožňuje jasné rozlišení mezi nádorovou tkání a ohroženými orgány. Kromě vymezení okrajů nádoru, lze pomocí MR zobrazovat pohyby nádoru způsobené fyziologickými procesy, jako je dýchání, srdeční pulz, nebo peristaltický pohyb. 4D MR lze integrovat do pracovního postupu klinické radioterapie v různých krocích. Během MR simulace lze 4D MR použít ke konstrukci vysoce kvalitních, statických, referenčních snímků pro generování léčebného plánu. Oproti 4D CT se využití výhod kontrastu měkkých tkání, přesnosti vymezení cíle a ohrožených orgánů, díky 4D MR může zlepšit. Velkou výhodou využití 4D MR oproti 4D CT je také snížení dávky ionizujícího záření (Stemkens a kol., 2018)

## **2.2 Metody doručení dávky záření**

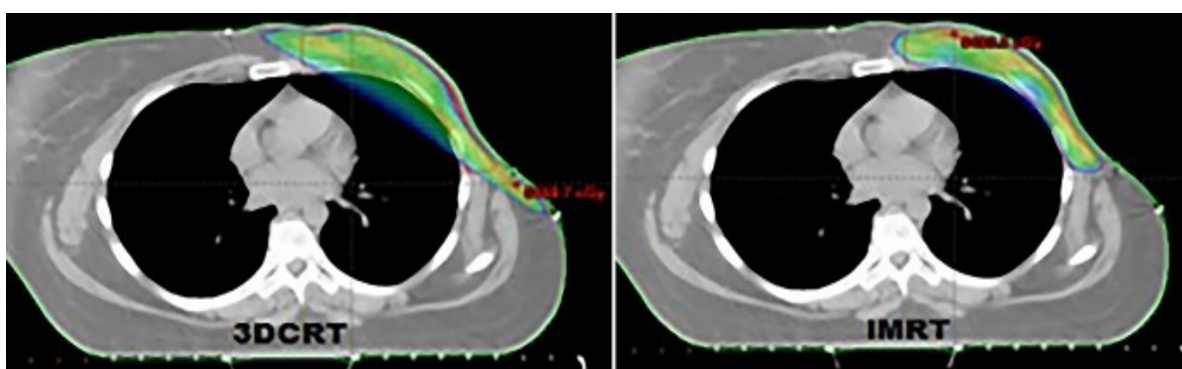
Vývoj nových moderních metod je velkým přínosem zvláště u orgánů, které jsou ovlivněny respiračním pohybem. Níže uvedené metody zajišťují přesné dodání záření do cílového objemu se současným šetřením zdravých okolních tkání. To je možné díky možnostem, jako je modulace intenzity svazku záření, nebo využití CT zobrazení před začátkem ozáření.

### **2.2.1 Radioterapie s modulovanou intenzitou**

Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) je jedním z nejdůležitějších pokroků v onkologii posledního desetiletí. Vylepšení v oblasti výpočetní techniky i zobrazovacích technik umožnily rychlý vývoj této techniky. Ideální radioterapeutická léčba přináší vysokou dávku záření do nádoru, ale minimální dávku do okolní normální tkáně. U mnoha nádorů existuje jasný vztah mezi dávkou záření a pravděpodobností kontroly nádoru, ale dávka nádoru je často omezena radiační tolerancí okolních struktur. Přesnějším přizpůsobením vybranému cíli může IMRT umožnit ušetřit více normální tkáně než u jiných technik. To poskytuje možnost jak snížení pozdní toxicity, tak zvýšení podané dávky, což by mohlo vést ke zlepšení kontroly a přežití nádoru (Taylor, 2004). U této metody dochází, mimo přizpůsobení svazku záření cílovému objemu, také k přizpůsobení intenzity svazku a zároveň k rozdílnému rozmístění dávky (viz. obrázek 3). Technických způsobů, jak modulovat svazek záření je více. Nejčastěji jsou využívány metody, které pracují se speciálním „sliding window“ systémem (SW) a vícelamelovým kolimátorem (MLC) v hlavici přístroje. SW systém je technikou, při které lamely MLC kontinuálně mění svoji polohu určitou rychlostí, což způsobí průběžnou změnu tvaru ozařovaného pole a ozáření proběhne nepřerušeně. Další možností je metoda

mnoha statických segmentovaných polí, při které pokud dojde k pohybu lamel, tak je svazek záření vypnut a po zaujmutí požadované pozice je opět zapnut (Hynková a kol., 2012).

Oproti 3D radioterapii je celý postup ozařování i plánování časově náročnější. Jednou z klíčových vlastností, která odlišuje IMRT od ostatních radioterapeutických technik, je použití počítačového inverzního plánování. Konformní radioterapie je plánována dopředu a závisí na schopnostech plánovače léčby rozhodovat o počtu, tvaru a orientaci paprsků. Inverzní plánování naproti tomu specifikuje výsledek plánu, pokud jde o dávku nádoru a limity dávky normální struktury. Počítačový systém poté upraví intenzitu paprsku, aby našel konfiguraci, která nejlépe odpovídá požadovanému plánu (Taylor, 2004).



Obrázek 3: Distribuce dávky při ozařování metodou 3DCRT a IMRT (Aras a kol., 2019).

### 2.2.2 Radioterapie řízená obrazem

Radioterapie řízená obrazem (IGRT) je metoda, při které je možné ověření polohy pacienta před každým ozařením. IGRT je proto přesnější, a tedy potenciálně bezpečnější než konvenční radioterapie. Pro správný výběr pacientů vhodných pro IGRT je potřeba brát v úvahu cíl léčby a charakteristiku plánování. IGRT by se měl používat pro strmé gradienty dávek v blízkosti rizikových orgánů, pro vysoce konformní distribuce dávek v gastrointestinálním traktu, kde je nutná úprava variací náplně, pro vysoce přesné zvyšování dávky a pro pacienty, kteří nemohou ležet naprosto klidně kvůli bolestem, nebo klaustrofobii (Sterzing a kol., 2011). Pro IGRT techniku jsou nyní nejvíce využívány dvě metody zobrazování. Během zobrazování využitím metody CT kuželovým svazkem (CBCT) proběhne rotace gantry, což činí několik desítek sekund a během toho se vytvoří několik set projekcí, které jsou poté rekonstruovány. U diagnostického CT je kvalita obrazu výrazně lepší, než je tomu u CBCT, ale pro spolehlivou identifikaci orgánů a měkkých tkání je zcela dostačující. Další metodou je technika kilovoltážní (kV/kV) snímkování při které jsou provedeny ve dvou na sebe kolmých projekcích snímky, díky čemuž je reálné provést prostorovou rekonstrukci. Referenční obrazy jsou porovnávány s obrazy z CBCT nebo kV/kV (Krška a kol., 2014).

### **2.2.3 Stereotaktická radioterapie**

Stereotaktická radiační terapie (SBRT) nebo stereotaktická ablativní tělesná radioterapie se objevila jako nová technologie pro dodání záření, která umožňuje potenciální léčbu u mnoha pacientů, kteří mají I. stádium nemalobuněčeného karcinomu plic, u nichž byla hlavní možností léčby chirurgická resekce. Zatímco chirurgický zákrok byl historicky standardní léčbou, mnoho pacientů trpí komorbidními chorobami včetně srdečních chorob, cukrovky atd. (Donovan a kol., 2018). Základ této metody spočívá v dodávání extrémně vysokých dávek záření v malých frakcích s přesným vymezením cílů léčby. Dávka se pohybuje v rozmezí 25 – 70 Gy podle druhu a velikosti nádoru. Tato technika má potenciál dosáhnout podobných výsledků jako u chirurgického zákroku u mnohých pacientů, kde resekce není možná. Metoda SBRT umožňuje léčbu s velmi nízkou mírou morbidity a mortality. Provádí se ambulantně v 1 – 5 frakcích po dobu 1 h, v průběhu jednoho týdne (Blasco a kol., 2018).

### **2.2.4 Objemově modulovaná radioterapie kyvem (VMAT)**

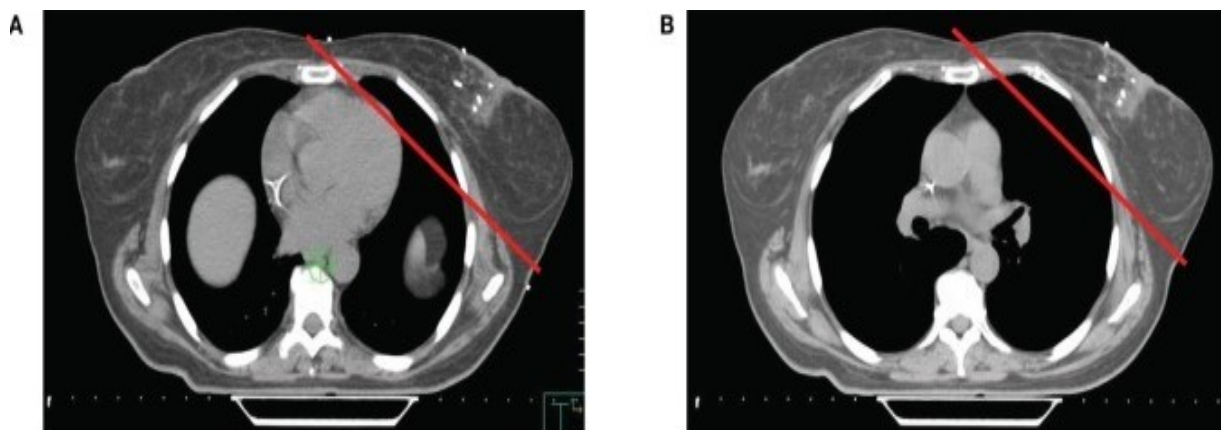
Objemově modulovaná radioterapie kyvem (VMAT) je nová radiační technika, která může dosáhnout vysoce konformního rozdělení dávek se zlepšeným pokrytím cílového objemu, a navíc ve srovnání s konvenčními radioterapeutickými technikami šetří zdravé tkáně. Při této technice je spojena IMRT metoda spolu s pohybem ramene urychlovače čímž dojde k objemově modulované terapii kyvem. Základní koncepcí obloukové terapie je dodávka záření z kontinuální rotace zdroje, čím je dosaženo, že je pacient léčen v rozsahu 360°. Hlavní výhodou oproti pevnému portálovému IMRT je však zlepšení účinnosti podávání léčby v důsledku zkrácení doby dodání léčby s následným snížením dávky integrálního záření do zbytku těla (Teoh a kol., 2011).

### **3 METODY KOMPENZACE RESPIRAČNÍHO POHYBU**

Jednou z největších komplikací při ozařování plicních nádorů je respirační pohyb. Z tohoto důvodu jsou pro ozařování využívány metody, které zajistí, že v průběhu předem určeného dýchacího cyklu bude vždy v ozařovaném poli cílový objem. Díky těmto metodám by mělo dojít k omezení ozařování okolní zdravé tkáně. Existuje více možností, jak se přizpůsobit těmto pohybům nádoru. Jako dvě hlavní možnosti pro kompenzaci respiračního pohybu se využívají metody se zadržením dechu a metody „respiratory gatingu“. Mezi metody se zadržením dechu patří metoda zadržení dechu po hlubokém nádechu, metoda aktivního koordinátoru dýchání a metoda vlastního dýchání s a bez monitorování dechu. Mezi metody respiratory gatingu patří gating s externím dechovým signálem a gating s interními výchozími značkami. Další možností je metoda s využitím objemu ITV zjištěného během plánování, která zohledňuje celý pohyb nádoru. Poslední z možností je technologie zvaná technika volného dýchání, ta umožňuje pacientům během léčby normálně dýchat. Ozařovací paprsek je zapnutý pouze během konkrétního předepsaného procenta dýchacího cyklu, kde je minimalizován objem cílového nádoru. V důsledku toho se pomocí přerušovaného paprsku zvyšuje čas potřebný k léčbě pacienta (Fox a kol., 2007).

#### **3.1 Metoda zadržení dechu po hlubokém nádechu**

První zmíněnou technikou, kterou lze použít ke snížení dávky na okolní zdravou tkáň, především srdce, je metoda hlubokého inspiračního zadržování dechu (DIBH). Technika je založena na pozorování, kdy během nádechu dojde ke zploštění bránice a expanzi plic, což vede k odtažení srdce od hrudní stěny. Během simulace i léčby se pacient zhluboka nadechne a poté drží dech po dobu, po kterou je podáno záření. To umožňuje snížení radiační zátěže srdce (viz. obrázek 4) (Bergom a kol., 2018). Při této technice se pro nastavení a kalibraci využívá spirometru. Nejdříve je provedena simulace, kdy na slovní pokyn terapeuta pacient provede hluboký nádech, hluboký výdech a následně další hluboký nádech se zadržením dechu. Pomocí spirometru se zaznamená vrchol nádechu, kdy je maximálně využita kapacita plic. Pacient poté volně dýchá. Při samotném ozáření pacient je stále naváděn pokyny terapeuta, ozáření proběhne ve fázi hlubokého nádechu se zadržením dechu. Podle schopnosti pacienta trvá jeden cyklus 10 – 20 s. Vše probíhá pod spirometrickou kontrolou, což znamená, že jakmile pacient začne vydechovat, aplikace ozařovací dávky je přerušena (Keall a kol., 2006).



**Obrázek 4:** Axiální CT řezy ze stejné úrovně prsu při (A) volném dýchání a (B) DIBH (Bergom a kol., 2018).

### 3.2 Aktivní koordinátor dýchání

Metoda aktivního koordinátoru dýchání (ABC) je metoda usnadňující reprodukovatelné zadržení dechu. Přístroj ABC může pozastavit dýchání v jakékoli předem určené poloze a často se používá při hlubokém nádechu. Skládá se z digitálního spirometru pro měření dechové stopy, který je připojen k balónkovému ventilu. Při proceduře ABC pacient dýchá normálně prostřednictvím aparátu. Nejprve je specifikován objem plic a fáze dýchacího cyklu, která aktivuje systém, ve kterém je zavřený balonkový ventil. Pacient je instruován, aby dosáhl požadovaného objemu plic. Obvykle se pro přípravu nejdříve dvakrát nadechne. Ventil je následně nafouknut vzduchovým kompresorem pro předem definovanou dobu, čímž zadržuje dech pacienta. Doba zadržení dechu se obvykle pohybuje mezi 15 – 30 s, délka zadržení však záleží na pacientovi, protože je důležité, aby byla možná po krátké době odpočinku opakovat. Před zahájením simulace by měla být provedena řada základních měření. V závislosti na systému se provádí test plicních funkcí pro zajištění údajů o plicní kapacitě. Dále by mělo být provedeno procvičování zadržení dechu a pacient musí být informován o komunikaci s personálem v případě, že by došlo k nějakým obtížím. CT sken je optimalizován podle maximální reprodukovatelné délky zadržení dechu v poloze při ozařování (Keall a kol., 2006).

### 3.3 Metoda vlastního zadržení dechu s a bez monitorování dýchání

U metody bez monitorování dýchání pacient samovolně zadržuje dech v určitém okamžiku dýchacího cyklu, během kterého dojde k podání záření. Pacient stiskne ruční spínač, což radiologickému asistentovi umožní aktivovat paprsek. Uvolněním spínače je podán pokyn k deaktivaci paprsku. Zapnutí paprsku je možné pouze radiologickým asistentem, avšak vypnutí paprsku je možné jak zdravotnickým personálem, tak pacientem (Keall a kol., 2006).

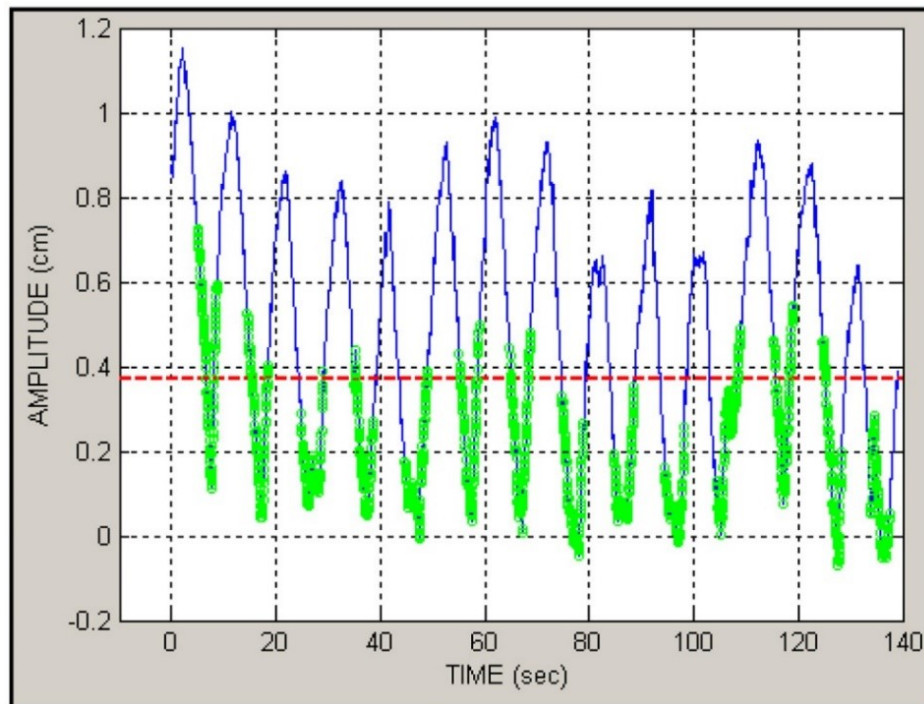
Metoda s monitorováním dechu využívá systém Varian, díky kterému je možné koordinovat pacientovo dýchání. Záření je dodáváno kontinuálně během zadržování dechu. Tato metoda vyžaduje, aby pacienti během určité fáze dýchacího cyklu samovolně zadrželi dech podle slovních pokynů k nádechu a výdechu. Zdržení dechu se pohybuje v rozmezí 7 – 15 s, dle možností pacienta. Výhodou této techniky je, že dýchání pacienta je neustále monitorováno (Keall a kol., 2006).

### **3.4 Respiratory gating**

Dýchací, respiratory, gating umožňuje léčit pohyblivé cíle s vysokou prostorovou a dozimetrickou přesností a zároveň pacientům umožňuje volně dýchat. Nezbytnou součástí řízení pohybu v radiační terapii je 4D CT. Tato metoda je založena na principu, při kterém dochází k ozáření o určité intenzitě pouze během přednastaveného okna respiračního cyklu (Keall a kol., 2006).

K monitorování dýchacích cest se využívá systému řízení polohy v reálném čase pomocí externího dýchacího signálu. Tento systém pro sledování dechu se skládá z reflexních značek, které jsou umístěny na hrudi nebo na břicho pacienta. Tyto značky jsou detekovány nástěnnou videokamerou. V počítači je nainstalovaný software, který je propojený s touto kamerou a digitálně detekuje a následně zaznamenává pohyb značek. V pravidelných intervalech odvozených od vlastních dýchacích vzorců pacienta jsou následně použity zvukové výzvy k nádechu nebo výdechu. Pacientům jsou současně ukázány stopy pohybu břišní stěny v reálném čase na obrazovce, kterou mají u hlavy, proto je důležité je požádat o udržení konstantní amplitudy pohybu (Thiygarajan a kol., 2016).

Pro aktivaci paprsku záření ve správném úseku dýchacího cyklu se využívají dvě metody, fázový a amplitudový gating. Při fázovém gatingu se paprsek záření aktivuje v určité fázi respiračního cyklu (na obrázku 5 je aktivní ozařování zobrazeno zeleně). V případě amplitudového gatingu se paprsek záření aktivuje vždy, když je dosaženo určité hodnoty amplitudy bez ohledu na fázi dýchacího cyklu pacienta. Pro lepší potlačení artefaktů způsobených respiračními pohyby je vhodnější amplitudový gating (Lee a kol., 2019).



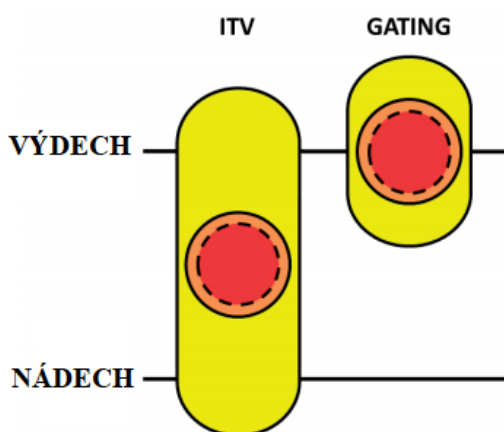
**Obrázek 5:** Zobrazení křivky fázového gatingu (Santoro a kol., 2009).

Další možností pro monitorování dýchání je gating s interními značkami. Tato metoda je založena na rentgenové detekci implantátů, které se implantují do nádoru nebo v jeho blízkosti pomocí perkutánní nebo bronchoskopické implantační techniky. Výchozí poloha je sledována ve třech rozměrech několikrát za sekundu pomocí dvojice stereotaktických rentgenových zobrazovacích systémů. Využívá se systém kV/kV v kombinaci s automatickým detekčním softwarem. Lineární urychlovač dodává záření, když je každý referenční úhel v přijatelném rozsahu požadované (simulační) polohy pro obě stereotaktické rentgenové kamery. Při této metodě pro dosažení maximálního přínosu je důležitý vhodný výběr pacientů, protože se jedná o invazivní postup. Pacient musí být schopen tolerovat postup implantace a zůstat nehybný na lehátku po delší dobu (až 45 min). Pro pacienty s rakovinou plic jsou stanovena kritéria funkce plic a je potřebné doporučení pneumologa. Na začátku každého ozařování je nejdříve sledována základní linie po několik dechových cyklů a pacient je v případě potřeby přemístěn tak, aby ve vhodném bodě dýchacího cyklu prošla základní značka poblíž předpovězeného místa. Doba ozařování je obvykle delší než 30 minut, liší se podle pacienta a podle výběru části dýchacího cyklu, který je zvolen pro léčbu (Keall a kol., 2006).

### 3.5 Metoda kompenzace zohledňující interní cílový objem

Metoda ITV je metodou kompenzace pohybu, která se odvozuje z plánování. Zohlednění vnitřního cílového objemu (ITV) je jednou z hlavních strategií řízení respiračního pohybu při volném dýchání. Právě na základě technologického pokroku v RT vydala v roce 1999 Mezinárodní komise pro radiační jednotky a měření – ICRU zprávu č.62, ve které přesněji formulovala definice plánovacích objemů nádorů – GTV, CTV, PTV (prvotně popsány v ICRU č.50) a představila koncept ITV u fotonových svazků záření. Jednotnou definicí zmíněných objemů bylo dosaženo celosvětové jednoty a zmíněná správa je jeden z nejdůležitějších mezinárodních dokumentů, který výrazně přispěl ke zlepšení kvality radioterapie (ICRU 62, 1999).

Strategie kompenzace respiračního pohybu založenou na ITV je navržena tak, aby byla zahrnutá celá oblast pohybu nádoru dýchacího ústrojí a další rezervy pro zohlednění jiných nejistot léčby (Bellec a kol., 2020). Aby byl zahrnut rozsah respiračního pohybu při plánování radioterapie, ITV mikroskopicky konturuje vymezený rozsah během léčby. Na obrázku 6 je zobrazeno porovnání metod ITV a respiratory gating, Nejmodernější simulace radioterapie může definovat ITV na základě rozsahu pohybu nádoru pomocí 4D CT. Následkem toho lze nyní přizpůsobit okraje, které zohledňují respirační pohyb, a to jak ve velikosti, tak ve směru pohybu nádoru, což vede k lepšímu pokrytí nádorů s velkým množstvím pohybu a významnému snížení dávky na okolní tkáň. Technologie, která umožňuje explicitní stanovení ITV na základě 4D CT, vyžaduje špičkový CT skener a software pro rekonstrukci 4D CT (Hunjan a kol., 2008)



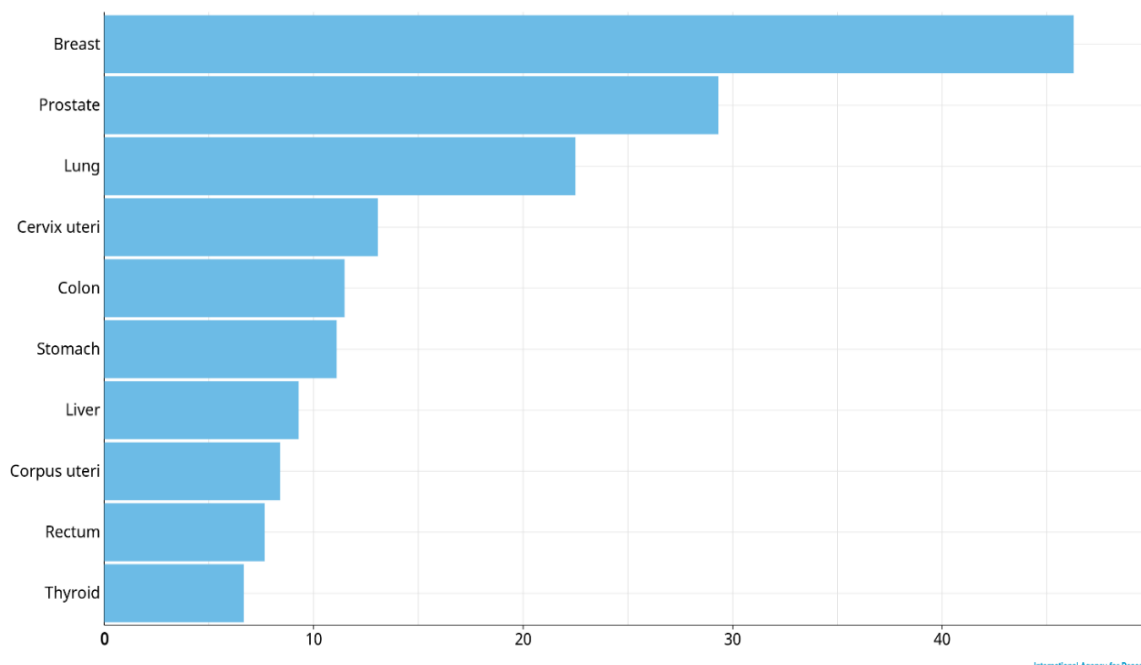
**Obrázek 6:** Zobrazení metod ITV a respiratory gating (převzato z: Dhont a kol., 2020).

## 4 NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ V OBLASTI HRUDNÍKU

Respiračním pohybem nejsou ovlivněny pouze plíce, ale také i žaludek, jícen, mediastinum a další orgány v jejich blízkosti. Skupina nitrohruďných nádorů a nádorů hrudní stěny a bránice, pro jejichž léčbu je důležité zohlednění respiračního pohybu je velice heterogenní. Zahrnuje nemalobuněčný karcinom plic, malobuněčný karcinom plic, karcinom jícnu, thymom, karcinom brzlíku, maligní mezoteliom pleury, karcinom žaludku a další (Simone, 2017). Níže je blíže představeno pár vybraných typů nádorů, které jsou důležité zmínit pro praktickou část práce.

### 4.1 Karcinom plic

Karcinom plic je celosvětově 3. nejčastější onemocnění. Na obrázku 7 je zobrazená celosvětová incidence nádorů z roku 2018. Z aktuálně dostupných dat, nejčastějším nádorovým onemocněním je rakovina prsu, druhou v pořadí je rakovina prostaty a třetí v pořadí je rakovina plic (Ferlay a kol., 2019). Plicní karcinom je v České republice jedním z nejčastějších nádorových onemocnění a zároveň je jedním z onemocnění s nejvyšší mortalitou, zejména u mužů. U žen je to méně časté, ale poslední dobou rychle vzrůstá četnost jeho incidence také u žen (Skříčková a kol., 2017).



**Obrázek 7:** Grafické znázornění celosvětové incidence nádorových onemocnění (Ferlay a kol., 2019).

## 4.2 Rozdělení

Karcinom plic je na základě biologických vlastností možné dělit na malobuněčný bronchogenní karcinom a nemalobuněčný bronchogenní karcinom.

Asi jednu pětinu ze všech plicních nádorů tvoří malobuněčný plicní karcinom. Jeho velmi známou charakteristickou vlastností je rychlá tendence vytvářet vzdálené metastázy. To způsobuje omezení možností chirurgické léčby. Toto onemocnění je často senzitivní na radioterapii a chemoterapii (Skříčková a kol., 2017).

Nemalobuněčný bronchogenní karcinom (NSCLC) vykazuje oproti malobuněčnému karcinomu obecně pomalejší růst, což v praxi znamená příznivější prognózu a lepší možnosti pro chirurgickou resekci, pokud nádor ještě nevytvořil ložiska metastáz. V současné době, co se týče diagnostiky, se nelze spoléhat pouze na určení NSCLC, ale je podstatná bližší specifikace. Tudíž je potřebná morfologická klasifikace NSCLC a dále jeho přesné zařazení do konkrétního podtypu, jako je například velkobuněčný karcinom, spinocelulární karcinom nebo adenokarcinom. Dále je velmi podstatná genetická analýza a vyšetření biomarkerů. Následně, pokud se přesně stanoví molekulárně genetická a morfologická diagnóza, lze nemocným s NSCLC podat léčiva, či preparáty, které umožní delší přežití (Skříčková a kol., 2017).

TNM je klasifikace a jednotný systém pro zařazování do daných stádií plicních karcinomů. Tato klasifikace slouží k poměrně reprodukovatelnému a jednoduchému popisu velikosti zhoubného nádoru. Zároveň také informuje o možné prognóze a umožňuje tím objektivně posoudit výsledky léčby. Napomáhá tím také výměně vědeckých informací, a to konkrétně v klinickém výzkumu (Zatloukal a kol., 2001). Klinická TNM klasifikace pro klasifikaci nádorů je uvedena jako příloha A.

## 4.3 Rizikové faktory a projevy karcinomu plic

Souvislost mezi vznikem karcinomu plic a kouřením je jednoznačná. Avšak není možné opomíjet také ostatní rizikové faktory. Mezi nejzávažnější faktory patří dále nevhodný životní styl (nevhodné stravování), zánětlivá plicní onemocnění, chronická obstrukční plicní nemoc, pasivní kouření a genetické predispozice (Zatloukal a kol., 2001). Jelikož neexistují žádné včasné varovné signály, díky kterým by bylo možné zachytit tato onemocnění v počátečním stádiu, dělíme příznaky karcinomu plic do tří skupin na syndromy paraneoplastické, lokální a metastatické (Skříčková a kol., 2017).

Paraneoplastické syndromy nejsou způsobeny přímou invazí metastáz nebo primárního tumoru, ale jsou různorodou skupinou projevů a příznaků spojenou s maligním nádorem. Z tohoto důvodu jsou označeny jako projevy vzdálené. Mohou nastat dříve, než je diagnostikována rakovina, a ve své závažnosti mohou být nezávislé na stádiu primárního nádoru. Paraneoplastické syndromy jsou nejčastěji spojovány s rakovinou plic a jsou hlášeny přibližně v 10 % případů. Do této skupiny patří endokrinní syndromy, zejména syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu, Cushingův syndrom a maligní hyperkalcémie, které jsou nejčastějšími paraneoplastickými syndromy pozorovanými u rakoviny plic a souvisejí s histologickým typem rakoviny. Paraneoplastické neurologické syndromy jsou autoimunitní povahy. Na rozdíl od většiny paraneoplastických syndromů jsou nezávislé na lokálních nádorových nebo metastatických účincích (Anwar a kol., 2019).

Lokální syndromy jsou děleny na počáteční symptomy lokálního postižení, kterých výskyt je závislý především na lokalizaci nádoru. Mezi počáteční symptomy řadíme: hemoptýzu, opakované záněty plic, kašel. Do symptomů lokálně pokročilého karcinomu plic patří obtíže s polykáním, dušnost, bolesti na hrudníku, syndrom horní duté žíly, chraptot atd. (Skříčková a kol., 2017).

Poslední skupinou, skupinou metastatických syndromů, jsou symptomy, které nejčastěji vyvolávají metastázy do centrálně nervového systému (způsobují psychické a neurologické poruchy), do kostní dřeně (anémie) a do skeletu (patologické fraktury a bolesti). Tyto metastázy s jejich projevy je proto snadnější odhalit, na rozdíl od metastáz do jater, které bývají bezpříznakové (Skříčková a kol., 2017).

#### **4.4 Diagnostické metody**

Pacienti mohou v rámci své onkologické dráhy podstoupit řadu diagnostických zobrazovacích vyšetření, včetně výpočetní tomografie, magnetické rezonance a radioizotopového zobrazování, jako je jednofotonová emisní výpočetní tomografie a pozitronová emisní tomografie. (PET). Každá zobrazovací modalita poskytuje jedinečná diagnostická data a pro získání potřebných informací pro přesnou diagnózu je často nutný multimodální přístup (Duma a kol., 2019).

Společným rysem zobrazovacích metod založených na rentgenovém záření je nedostatečný kontrast mezi různými typy měkkých tkání. K překonání tohoto problému lze použít kontrastní látky, které využívají vlastnosti zesíleného rentgenového záření pomocí prvků s vysokým atomovým číslem (obvykle jódu nebo baria) k rozlišení mezi tkáněmi a zdůraznění dalších

anatomických detailů, jako je vaskulární tkáň. S každou generační evolucí v designu CT došlo obvykle také ke zvýšení rychlosti získávání obrazu. V současnosti jsou snadno dostupné skenery s rychlostí rotace portálu až 4 Hz. Kombinace této rychlosti akvizice s kontrastními látkami umožnila získání dalších funkčních informací pomocí CT (Duma a kol., 2019).

Magnetická rezonance je alternativní zobrazovací metoda používaná pravidelně při onkologických diagnostických vyšetřeních, protože je schopná generovat 3D anatomické informace s vynikajícím kontrastem měkkých tkání ve srovnání s CT. Vylepšené detaily poskytované prostřednictvím široké škály pokročilých protokolů pro získávání MR mohou klinikům umožnit sledovat odpověď pacientů po jejich příslušné léčbě. V závislosti na sledované tkáni lze kontrast obrazu magnetickou rezonancí také dále zvýšit použitím kontrastních látek. Kontrastní látky pro MR obsahují materiály, které ovlivňují lokální magnetická pole v okolní tkáni, a tím ovlivňují dobu nukleární relaxace používanou ke generování obrazů (Duma a kol., 2019).

Zatímco CT a MR mají schopnost poskytovat funkční informace, nejsou v současné době schopny poskytnout stejnou diagnostickou hodnotu jako radioizotopové zobrazování (např. PET) při identifikaci rakovinné tkáně. Studie PET s použitím radioaktivního značení fluorodeoxyglukózy se běžně používají při onkologických vyšetřeních k identifikaci potenciálních rakovinných tkání zvýrazněním oblastí s vysokou metabolickou aktivitou (Duma a kol., 2019).

Další možnosti pro diagnostiku plicní rakoviny jsou například bronchoskopie, ultrazvukové vyšetření, biopsie plic, mediastinoskopie a další (Zatloukal a kol., 2001).

## **4.5 Léčba**

Důležitým krokem před zahájením onkologické léčby je určení léčebného cíle a záměru. Záměry dělíme na paliativní a radikální (kurativní). Rozdíl mezi nimi je takový, že paliativní záměr má za cíl prodloužit délku a zlepšit kvalitu života a také dosáhnout zmírnění symptomů. Povinností lékaře je vybrat pro nemocného ten nejlepší léčebný postup, který je ovšem v onkologii mnohdy na hranici mezi toxicitou a léčebným účinkem. Při volbě daného léčebného postupu velmi často hraje významnou roli hlavní faktor, jímž je kvalita života. Základem je, aby nemocný byl obeznámen o svém zdravotním stavu a všech okolnostech, které souvisí s léčbou. Musíme brát na zřetel, že nemocný má právo navrhovaný léčebný postup nepřijmout (Zatloukal a kol., 2001).

#### **4.5.1 Léčba malobuněčného plicního karcinomu**

Malobuněčný karcinom plic (SCLC) je velmi agresivní formou rakoviny plic. Léčba SCLC vyžaduje multidisciplinární řízení a včasnou léčbu. Radioterapie je důležitou součástí léčby všech fází SCLC, v léčebném i paliativním prostředí. SCLC je chemosenzitivní nádor a často jsou pozorovány rychlé reakce. Chemoterapie je často zahájena jako první, aby se rychle potlačily příznaky a rychlý růst nádoru. Ukázalo se, že časná radioterapie (počínaje prvním nebo druhým cyklem chemoterapie) vede ke zlepšení celkového přežití ve srovnání s opožděnou radioterapií (Glatzer a kol., 2017). Radioterapii SCLC se dělí na RT extenzivního stádia a limitovaného stádia. Radioterapie extenzivního stadia se využívá spíše s paliativním cílem, tudíž lokální ozáření hrudníku nezlepšuje ve větší míře přežití, ale zmírní se lokalizace příznaků (zmenší se nádorové ložisko, ovlivní se symptomy syndromu horní duté žíly). Využívá se také i u léčby mozkových a kostních metastáz. Radioterapie limitovaného stádia by měla být nejpozději zahájena s druhým cyklem chemoterapie. Jsou ale pacienti, kterým tento postup nevyhovuje a nejsou vhodní ke konkomitantní léčbě. Zde je možná aplikace léčby sekvenční, kdy se radiační ozáření použije před aplikací radioterapie (Skřičková a kol., 2017).

#### **4.5.2 Léčba nemalobuněčného plicního karcinomu**

Léčba NSCLC je velmi specifická. Pacienti v I. nebo v II. stádiu by měli být, pokud je to možné, léčeni úplnou chirurgickou resekcí. Bohužel, pouze u 25 % pacientů je v čase stanovení diagnózy nádor operabilní. V případě, že je nádor inoperabilní, je indikována konvenční, nebo stereotaktická RT. Bylo zjištěno, že perkutánní termální ablační postupy, jako je kryoablace nebo radiofrekvenční ablace, jsou dalšími možnostmi léčby v případě terapie po chirurgickém zákroku, radioterapii nebo chemoterapii nebo pro paliaci u pokročilých NSCLC (Duma a kol., 2019).

Radioterapie se používá k léčbě NSCLC mnoha způsoby. Může se jednat o primární způsob léčby lokálně pokročilých neresekovatelných nádorů a obvykle se podává současně s chemoterapií. Dále se využívá radioterapie pro léčbu NSCLC III. stupně jako pooperační léčba s cílem zlepšit lokální kontrolu. Radioterapie se také často používá pro zmírnění pokročilého a metastatického karcinomu plic (Saadeddin, 2012).

Radioterapie pro NSCLC se obvykle provádí pomocí externího paprsku radioterapie přes lineární urychlovač. Novější techniky, jako například 3D CRT, zlepšily profil toxicity a umožnily eskalovat dávku lepší ochranou normálních tkání před zbytečným zářením. Nedávno objevené techniky plánování 4D-CRT, které zohledňují pohyb plic během

radioterapeutické léčby, zlepšují přesnost podávání dávky zamýšlenému cíli nádoru (Saadeddin, 2012).

#### **4.6 Karcinom jícnu**

Rakovina jícnu je jedním z nejznámějších a nejsmrtelnějších druhů rakoviny na celém světě, a to zejména kvůli její extrémně agresivní povaze a špatnému přežití. Rakovina jícnu je šestou (nejčastější) příčinou úmrtí na rakovinu a osmou (nejčastější) rakovinou na světě. Pětileté přežití se pohybuje kolem 15 – 25 %. Nejčastějším podtypem karcinomu jícnu je spinocelulární karcinom a adenokarcinom. Existují jasné rozdíly mezi rizikovými faktory obou histologických typů, které ovlivňují jejich výskyt a celosvětovou distribuci. Existují oblasti s vysokým výskytem spinocelulárního karcinomu (některé oblasti v Číně), které splňují požadavky na nákladovou efektivitu endoskopie pro včasnou diagnostiku u obecné populace těchto oblastí. V Evropě a Spojených státech je převládajícím histologickým podtypem adenokarcinom. Role včasné diagnostiky adenokarcinomu v Barrettově jícnu zůstává kontroverzní. Rozdíly v terapeutickém managementu časněho karcinomu jícnu (dysplázie vysokého stupně, T1a, T1b, N0) mezi různými částmi světa lze vysvětlit počtem diagnostikovaných rakovin v rané fázi. V oblastech s vysokou incidencí (mimo jiné v Číně a Japonsku) dochází častěji k včasné diagnóze, což umožnilo vývoj endoskopických technik pro definitivní léčbu, které dosahují velmi efektivních výsledků s minimálním počtem komplikací a zachování funkčnosti jícnu (Arnal, 2015).

#### **4.7 Karcinom žaludku**

Karcinom žaludku je čtvrtým nejčastějším typem rakoviny na světě, druhou nejčastější příčinou úmrtí na rakovinu. Nejčastějším typem karcinomu žaludku je adenokarcinom. Stádium nádoru určuje stupeň invaze stěny žaludku nádorem, rozšíření do lymfatických uzlin a přítomnost metastáz v distálních orgánech. Detekce karcinomu v raných fázích má velmi příznivou prognózu, avšak kvůli nespecifickým příznakům je často nádor v inoperabilním stádiu s lokálně pokročilým, nebo metastatickým onemocněním. Hlavní dostupnou léčbou je chirurgická excize, závisí však na stadiu onemocnění. V pokročilejších fázích bylo prokázáno, že adjuvantní a neoadjuvantní chemoterapie samotná, nebo v kombinaci s radioterapií zlepšuje přežití a využití 3D CRT, nebo IRMT je pro léčbu karcinomu žaludku velmi slibné (Hallinan a kol., 2013).

## 4.8 Maligní mezoteliom pleury

Prognóza u maligního mezoteliomu pleury je nepříznivá a střední doba přežití se pohybuje od 8 do 14 měsíců od diagnózy. Ženy mají příznivější výhled než muži, ale vzhledem k povaze nemoci z povolání existuje převaha mužů 4:1. Existují čtyři hlavní histologické podtypy; epitelioidní, sarkomatoidní, dvoufázové nebo smíšené a desmoplastické. Sarkomatoidní varianta je spojena s nejhorsími výsledky, se střední dobou přežití pouhých 4 měsíců. Naproti tomu epitelioid má nejpříznivější prognózu se střední dobou přežití 13,1 měsíce. Většina případů tohoto mezoteliomu je způsobena předchozí expozicí azbestu, která se často vyskytuje u pacientů do 40 let. Maligní mezoteliom pleury je klasifikován jako nemoc z povolání, protože expozice azbestu se vyskytuje hlavně na pracovišti. Může však dojít k para-pracovní expozici, například u manželek pracovníků s azbestem, které perou jejich oblečení. V raných stádiích onemocnění je dušnost obvykle způsobena pleurálním výpotkem, který se vyskytuje u 70 % pacientů. Jak však onemocnění postupuje, pleurální výpotky mají tendenci se zmenšovat, buď v důsledku lékařského zásahu, nebo vyhlazení pleurálního prostoru nádorem. Jak se nemoc šíří kolem pleurálního povrchu, dochází k dušnosti v důsledku omezeného respiračního pohybu a zapouzdření plic nádorem. Základní léčbou pro toto onemocnění je chemoterapie, bohužel tento druh nádoru je velmi málo senzitivní na léčbu (Bibby a kol., 2016).

## **5 PRAKTICKÁ ČÁST**

### **5.1 Metodika výzkumu**

K vypracování praktické části této práce byla zvolena metoda kvalitativního výzkumu. Výzkum byl prováděn do února 2020 ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové. Za použití retrospektivního šetření byla získána a dále zpracována data pacientů, kteří podstoupili radioterapii oblasti hrudníku a byly u nich použity metody kompenzace respiračního pohybu v letech 2015 – 2019 na Klinice onkologie a radioterapie. Povolení pro výzkum i zveřejnění názvu instituce se nalézají v přílohách, příloha B a C.

### **5.2 Výzkumné otázky**

V bakalářské práci byly stanoveny následující výzkumné otázky:

Jaké věkové kategorie jsou u zkoumaného vzorku?

Jaké metody doručení dávky a metody kompenzace respiračního pohybu se používají na klinice?

Jaký byl soubor pacientů, u kterého byl diagnostikován karcinom plic?

Jaké metody kompenzace respiračního pohybu byly používány při léčbě karcinomu plic?

Jaká je frekvence využití uvedených metod na klinice?

### **5.3 Výzkumný soubor**

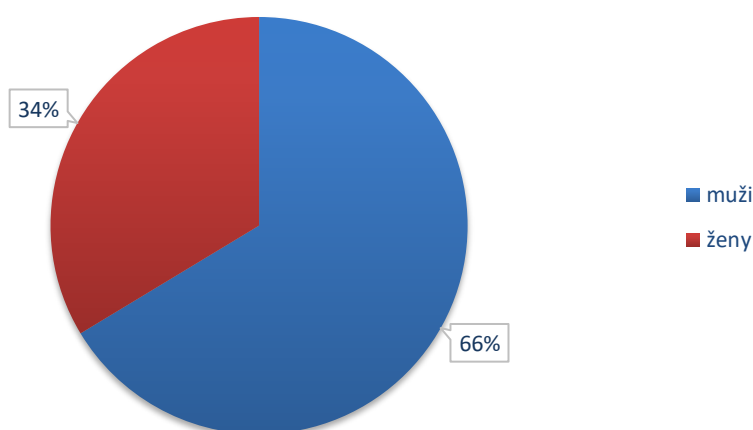
U každého z pacientů byly zjišťované parametry pohlaví, rok narození a věk v době radioterapie. Následně byla zjišťována data ohledně průběhu RT jako dávka, frakce, ozařovaná oblast, metody kompenzace dávky a metoda doručení dávky. Prvotně byla data z celého patientského souboru analyzována podle pohlaví a věku a následně dle charakteristik radioterapie, dávek a využitých metod. Následně zkoumaný soubor byl zúžen pouze na pacienty, u kterých došlo k ozáření oblasti plic. Soubor těchto pacientů je dále rozčleněn podle pohlaví, věku, metody kompenzace respiračního pohybu, metody doručení dávky a doručené dávky. Oba dílčí soubory byly následně porovnány. Data získaná z patientské databáze byla zpracována v programu MS Excel a Statistica<sup>12</sup> buď do formy tabulek, nebo grafů.

## 6 VÝSLEDKY

### 6.1 VÝSLEDKY CELÉHO ZKOUMANÉHO SOUBORU

#### 6.1.1 Charakteristika patientského souboru

Výzkumný soubor tvořilo 214 pacientů. Výsledky genderového rozdělení souboru jsou zobrazeny na obrázku 8. Ozáření v oblasti hrudníku v letech 2015 – 2019 podstoupilo 142 mužů (66%) a 72 žen (34%).

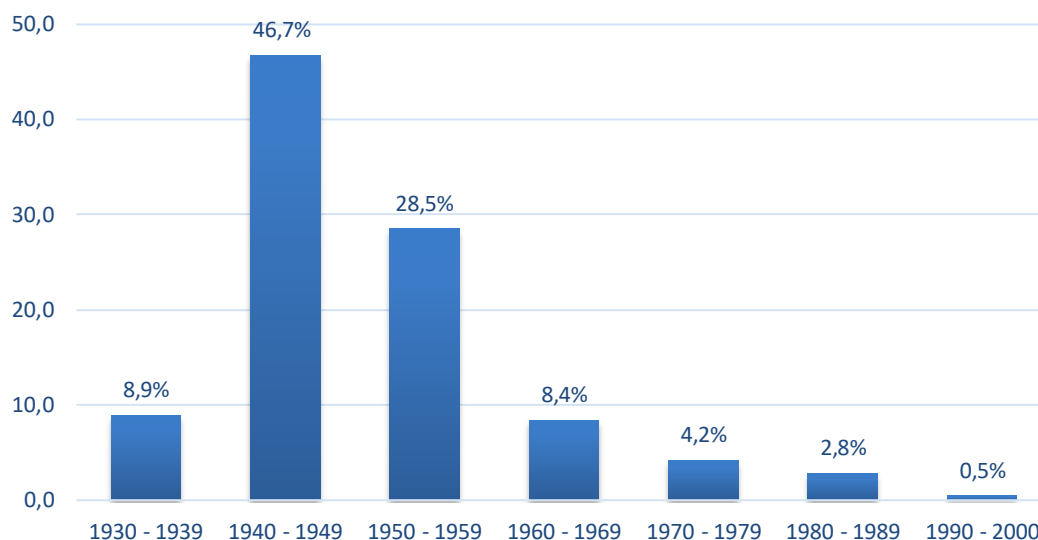


**Obrázek 8:** Grafické znázornění zastoupení pohlaví ve výzkumném vzorku.

Následně byl ve výzkumném souboru zjišťován rok narození všech pacientů a věk v době ozáření, což je uvedeno na obrázku 9.

Pacienti výzkumného souboru byli narozeni v letech 1933 až 1992. Věkové kategorie byly nastavené s intervalem 10 let. Průměrný věk pacientů byl 65,3 let. Nejčastější věk u pacientů podstupujících radioterapii byl 69 let, který se v souboru vyskytl u 15 jedinců (32,1 %). Nejzastoupenější kategorií s lety narození byla 1940 – 1950 (n = 100, 46,7 %). Druhou nejčastější byla kategorie s rozpětím let 1950 – 1960 (n = 61, 28,5 %). Méně často se jednalo o pacienty narozené v letech 1930 – 1940 (n = 19, 8,9%) a nejméně častou věkovou kategorií pacientů byla kategorie období let 1990 – 2000, zastoupená pouze jedním pacientem (0,5 %).

Nejmladšímu pacientovi podstupujícímu RT bylo 25 let, byl narozen v roce 1992, zatímco nejstarší pacient, který podstoupil ozáření hrudníku ve sledovaném období, byl ve věku 85 let a narodil se v roce 1930.

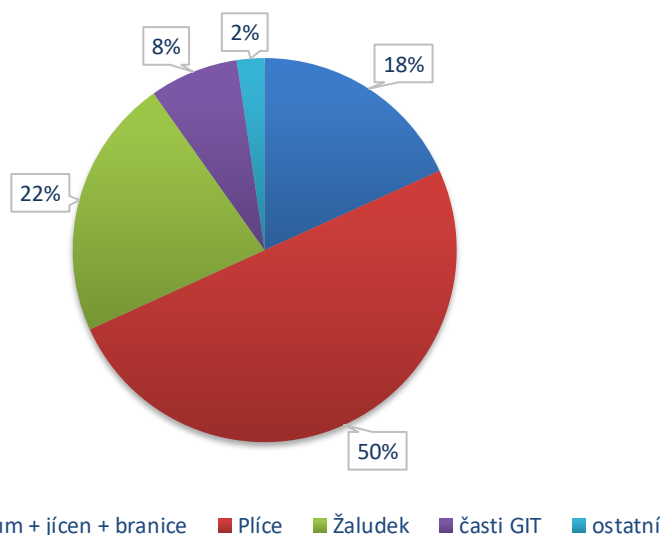


**Obrázek 9:** Grafické znázornění let narození pacientů.

### 6.1.2 Radioterapie oblasti hrudníku

Následně byl u celého patientského souboru analyzován průběh radioterapie, kde byly sledovány diagnózy, kvůli kterým podstoupili léčbu, dále dávky a metody radioterapie.

Prvotně byly zjišťované diagnózy, kvůli kterým pacienti podstoupili radioterapii oblasti hrudníku, obrázek 10. Největší podíl z celého zkoumaného souboru tvořila skupina pacientů s nádorem plic s celkovým počtem 107 z 214, což činí rovných 50 % z celého zkoumaného souboru. Druhé největší zastoupení je u skupiny pacientů, kteří podstoupili ozáření v oblasti žaludku, ozářených bylo 47 pacientů (22 %). Třetí skupinu tvoří pacienti (n = 39, 18 %) s indikací radioterapie v oblasti jícnu, mediastina a bránice. Do skupiny RT pro oblast GIT patří radioterapie žlučníku, žlučovodu, jater nebo pankreatu. Do skupiny ostatní byli zařazeni pacienti, kteří podstoupili radioterapii v oblasti prsu nebo s lymfomy. Detailnější přehled jednotlivých ozářených orgánů jsou uvedeny v tabulce 1.



**Obrázek 10:** Grafické znázornění ozařované oblasti.

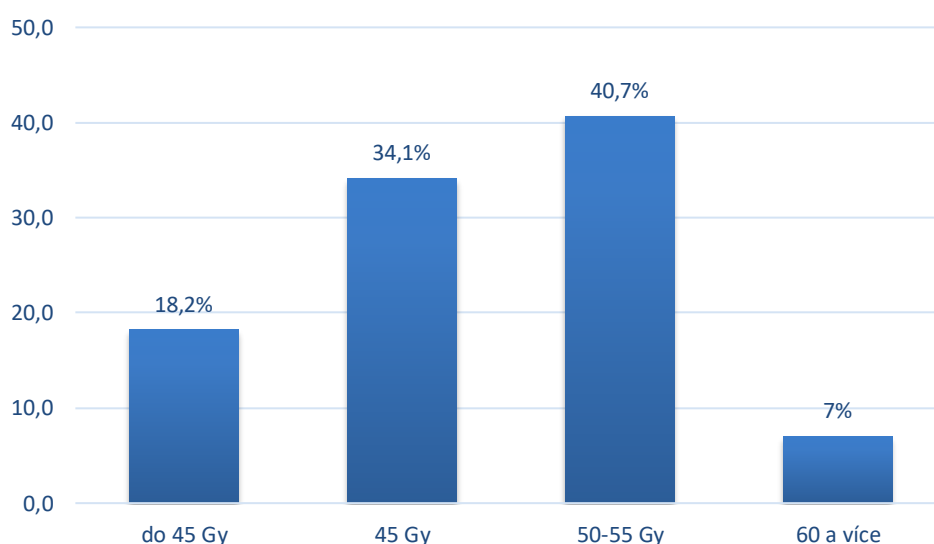
**Tabulka 1:** Detailní přehled ozařovaných orgánů u celého patientského souboru.

Ozařovaná oblast	Absolutní četnost	Kumulativní (četnost)	Rel.četnost (%)	Kumulativní rel.četnost (%)
<b>Mediastinum</b>	12	12	5,6	5,6
<b>Plíce</b>	107	119	50,0	55,6
<b>Žaludek</b>	47	166	22,0	77,6
<b>Lymfom</b>	2	168	0,9	78,5
<b>Bránice</b>	1	169	0,5	79,0
<b>Prso</b>	3	172	1,4	80,4
<b>Jícen</b>	26	198	12,1	92,5
<b>Žlučník + žlučovod</b>	7	205	3,3	95,8
<b>Jiná část GIT</b>	9	214	4,2	100,0
<b>Celkem</b>	<b>214</b>		<b>100</b>	

## Dávky záření použité při radioterapii

Na obrázku 11 jsou zobrazeny zjištěné informace o dávkách ionizujícího záření, kterému byli vystaveni pacienti v rámci ozáření hrudníku.

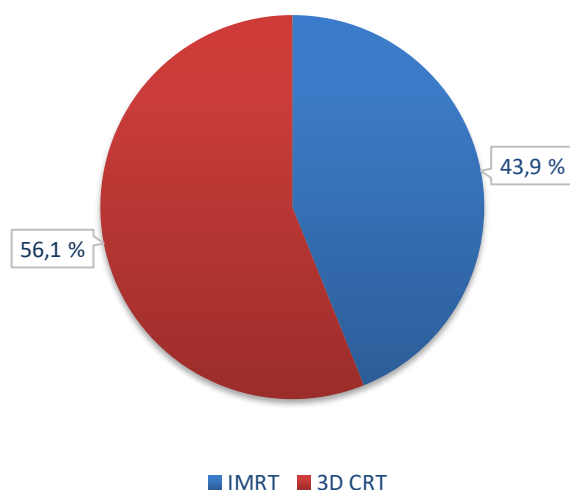
Průměrná dávka byla 46,9 Gy. Modální hodnota byla dávka 45 Gy, která byla použita u 73 pacientů (34,1 %). Následně byly dávky rozděleny do dalších 3 kategorií; dávka do 45 Gy (n = 39, 18,2 %), 50 – 55 Gy (n = 87, 40,7 %) a kategorie 60 a více Gy (n = 15, 7 %). V oblasti mediastina byla nejčastěji použita dávka 50 Gy. V oblasti žaludku a jícnu byla nejčastější dávka 45 Gy a pro ozáření plic byla nejčastěji využita dávka 50 Gy. Nejčastější frakcionace byla 25 frakcí / terapii.



**Obrázek 11:** Grafické znázornění velikosti obdržených dávek.

## Metody doručení dávky

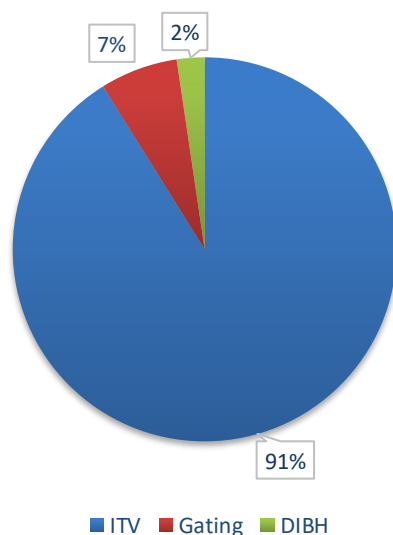
V rámci praktické části závěrečné práce bylo dále zjišťované využití nových metod doručení radioterapie, obrázek 12. U 120 pacientů (56,1 %) byla využita metoda 3D CRT, zatímco metoda IMRT byla využita u 94 pacientů (43,9 %).



**Obrázek 12:** Grafické znázornění metod doručení dávky.

### Využití metody pro kompenzaci respiračního pohybu

Na Klinice onkologie a radioterapie ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové využívají 3 metody kompenzace respiračního pohybu: „respiratory gating“, ITV a DIBH. Výsledky jsou zobrazeny na obrázku 13. Nejčastěji používanou metodou, využitou u 195 pacientů, byla metoda ITV (91 %). Druhou využívanou metodou byla metoda „respiratory gating“, využitá u 14 pacientů (7 %). Minimálně využívanou metodou, pouze u 5 pacientů, byla metoda DIBH (2%).

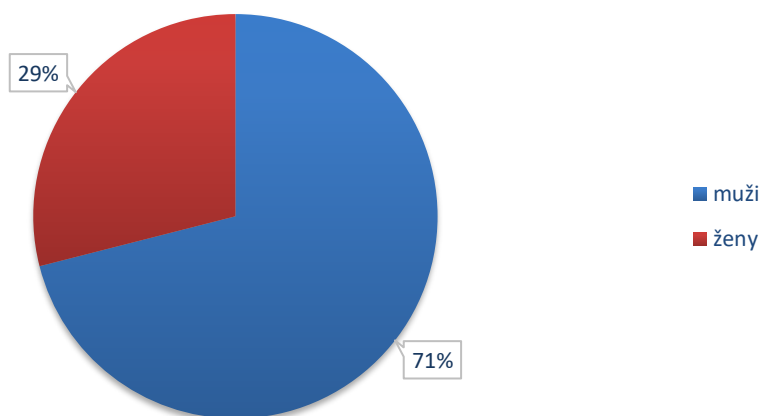


**Obrázek 13:** Grafické znázornění metod kompenzace respiračního pohybu.

## 6.2 VÝSLEDKY SOUBORU PACIENTŮ S NÁDOREM PLIC

### 6.2.1 Charakteristika patientského souboru

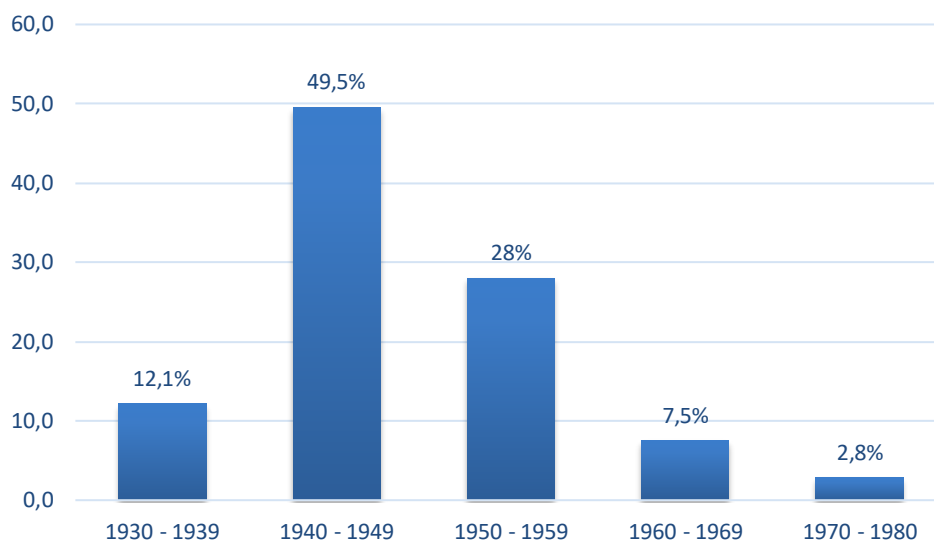
Následně byli pro detailnější přehled analyzováni pouze pacienti s nádorem plic. Tuto část výzkumného souboru tvořilo 107 pacientů. Výsledky patientského souboru podle pohlaví jsou zobrazeny na obrázku 14. Ozáření v oblasti plic v letech 2015 – 2019 podstoupilo 76 mužů (71 %) a 31 žen (29 %).



Obrázek 14: Grafické znázornění rozdělení podle pohlaví.

Poté byl také v tomto souboru zjišťován rok narození pacientů a věk. Výsledky jsou uvedeny na obrázku 15. Pacienti byli narozeni v letech 1930 – 1980. Věkové kategorie byly nastavené s intervalem 10 let. Průměrný věk pacientů podstupujících ozáření nádoru plic byl v porovnání s celkovým souborem nižší, pacientů bylo průměrně 67 let. Nejzastoupenější kategorie byla shodná jako u předchozího souboru, kategorie s lety narození 1940 – 1950, ( $n = 53$ , 49,5 %). Druhou nejčetnější byla kategorie s rozpětím let 1950 – 1960 ( $n = 30$ , 28%). Méně často se jednalo o pacienty narozené v letech 1930 – 1940 ( $n = 13$ , 12,1 %) a nejméně častou věkovou kategorií pacientů byla kategorie let 1970 – 1980, v které byli pouze 3 pacienti (2,8 %).

Nejmladšímu pacientovi podstupujícímu radioterapii plicního nádoru, bylo 39 let, narodil se v roce 1976. Nejstarší pacient, který podstoupil radioterapii plic ve sledovaném období, byl pacient ve věku 85 let, narozen v roce 1933.

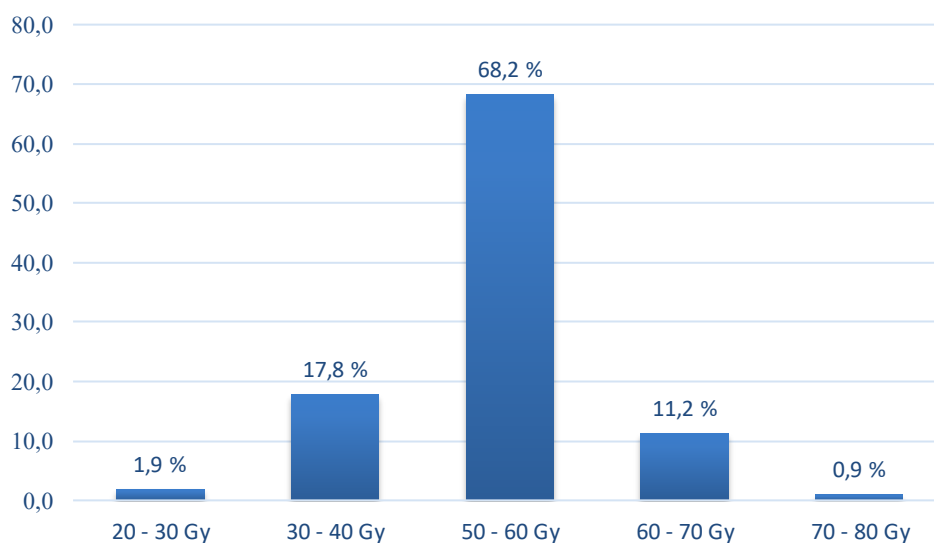


**Obrázek 15:** Grafické znázornění let narození pacientů.

## 6.2.2 Radioterapie plicních nádoru

### Dávky

Dále jsou na obrázku 16 uvedeny výsledky o dávce ionizujícího záření, kterému byli vystaveni pacienti v rámci ozáření plic. Průměrná dávka byla 49,7 Gy. Celková obdržaná dávka byla rozdělena do kategorií 20 – 30 Gy, (n = 2, 1,9 %), 30 – 40 Gy, (n = 19, 17,8 %). Nejčastější kategorií byla kategorie 50 – 60 Gy, (n = 73, 68,2 %). Dále byla kategorie 60 – 70 Gy (n = 12, 11,2 %) a nejméně častou kategorií byl interval 70 – 80 Gy, kterou obdržel pouze jeden pacient (0,9 %).



**Obrázek 16:** Grafické znázornění doručených dávek u RT plic.

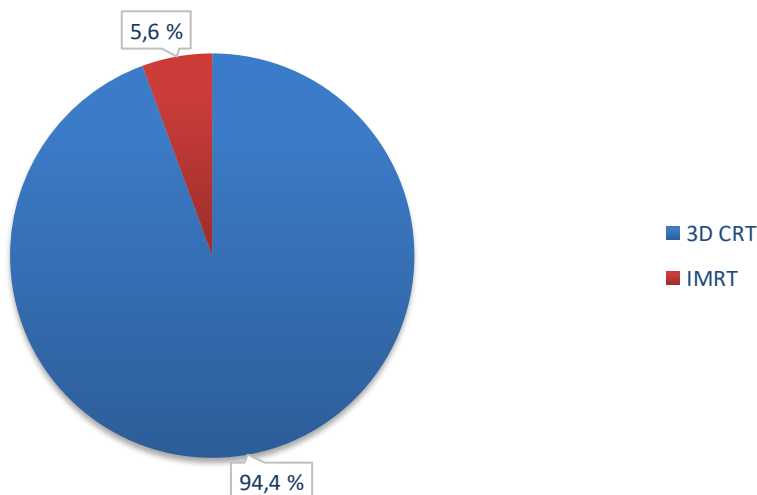
Výhradně při radioterapii nádorů plic byly použité vyšší dávky záření než u celkového souboru pacientů. Nejnižší obdržená dávka byla 20 Gy, která byla použita pouze u 2 pacientů (1,9 %) a nejvyšší dávkou, kterou obdržel pouze jeden pacient (0,5 %), byla dávka 70 Gy. V tabulce 2 je uveden detailní přehled obdržených dávek u pacientů, kteří podstoupili ozáření plic

**Tabulka 2:** Detailní přehled obdržených dávek při ozáření plic.

Dávka	Četnost	Kumulativní (četnost)	Rel.četnost	Kumulativní (rel.četnost)
20 Gy	2	2	1,9	1,9
30 Gy	13	15	12,1	14,0
39 Gy	6	21	5,6	19,6
50 Gy	36	57	33,6	53,3
54 Gy	4	61	3,7	57,0
55 Gy	33	94	30,8	87,9
60 a více Gy	13	107	12,1	100,0
<b>Celkem</b>	<b>107</b>		<b>100</b>	

### Metoda doručení dávky u RT plic

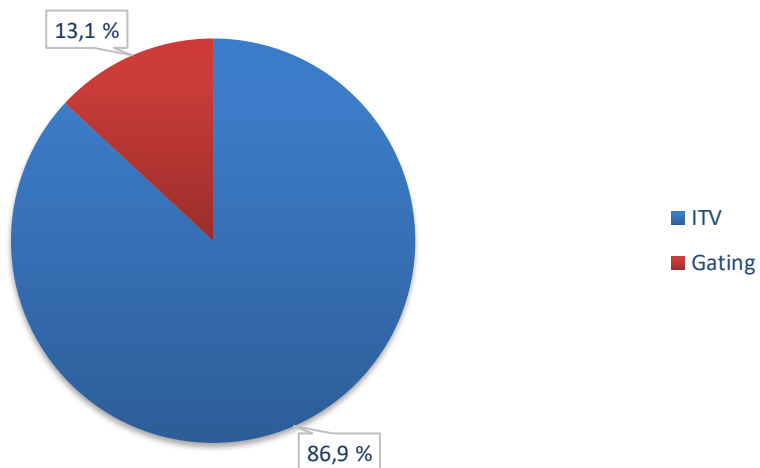
Pro kompenzaci respiračního pohybu se u pacientů s karcinomem plic využívaly metody 3D CRT a IMRT, výsledky o jejich využití jsou na obrázku 17. U n=101 (94,4 %) pacientů byla využita metoda 3D CRT, zatímco pouze u 6 pacientů (5,6%) byla využita metoda IMRT.



**Obrázek 17:** Grafické znázornění metod doručení dávky.

### Využité metody pro kompenzaci respiračního pohybu

V případě karcinomu plic byly využity pouze dvě metody kompenzaci respiračního pohybu, ITV a „respiratory gating“. Výsledky využití těchto metod jsou na obrázku 18. Nejzastoupenější metodou byla metoda ITV, která byla použita u většiny pacientů (n = 93, 86,9 %). Druhou metodou s minimálním využitím byla metoda „respiratory gating“, využita pouze u 14 pacientů (13,1 %).

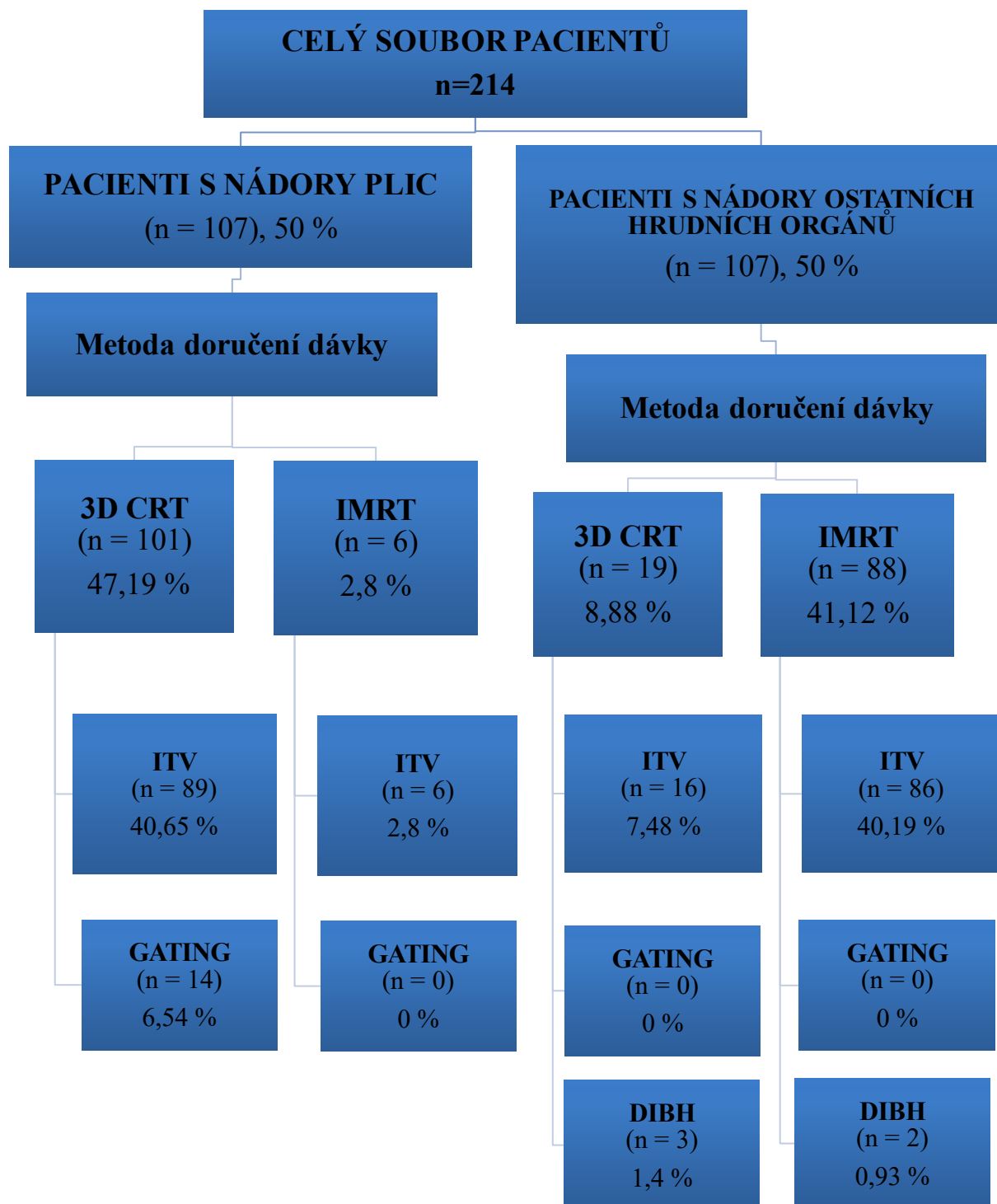


**Obrázek 18:** Grafické znázornění metod kompenzace respiračního pohybu.

### 6.3 VYUŽÍVÁNÍ MODERNÍCH METOD

Poslední část praktické části přináší přehled četnosti využívání jednotlivých metod u pacientů s radioterapií hrudníku. Kompletní grafické zobrazení využívání moderních metod RT v kombinaci s kompenzací respiračního pohybu je přehledně sumarizované na obrázku 19. Pro ozařování plic byla nejčastěji využita metoda doručení dávky pomocí 3D CRT. Tato metoda byla použita celkově u 47,19 % ze všech léčených pacientů v souboru (n = 101). Druhá z používaných metod, metoda IMRT, byla využita velice výjimečně, pouze u 6 pacientů s rakovinou plic a celkově je její četnost využití pouze 2,8 %. Oproti tomu k ozařování ostatních hrudních orgánů byla metoda IMRT využívána mnohem častěji a tuto terapii podstoupilo 88 pacientů, což činí relativní četnost 41,12 % v celém patientském souboru. Tuto terapii nejvíce podstoupili pacienti s karcinomem žaludku (n = 46) a jícnu (n = 24). Doručení dávky ionizujícího záření pomocí 3D CRT bylo u pacientů s nádory ostatních hrudních orgánů využito poměrně s malou frekvencí, pouze 19 pacientům byla indikovaná daná metoda pro ozáření. Výsledně bylo zjištěno, že využití 3D CRT bylo 8,88 % v soubore pacientů s jiným typem nádoru než karcinom plic. Nejčastěji se jednalo o pacienty, kteří měli nádorové onemocnění mediastina, jater nebo pankreatu.

Následně bylo zjišťováno, jaké metody kompenzace pohybu byly využity při zmíněných metodách doručení dávky. Metoda ITV byla nejčastěji využita pro všechny ozařované oblasti. Pro ozáření plic s metodou doručení dávky 3D CRT, byla tato metoda kompenzace respiračního pohybu využita u 87 pacientů (40,65 %). Však při IMRT radioterapii se využila pouze pro 6 pacientů (2,8 %). ITV metoda, v rámci ozáření ostatních hrudních orgánů, byla nejvíce využita pro ozáření žaludku (n = 46) a jícnu (n = 24), v obou těchto případech byla použita pro metodu doručení dávky IMRT. V kombinaci s metodou 3D CRT se ITV nejvíce využívalo pro mediastinum (n = 5, 2,34 %). Celkem byla metoda ITV v celém souboru použita pro 195 pacientů, což činí relativní četnost 91,12 %. Metoda „respiratory gating“ byla využita pouze u 14 pacientů, kterým byla ozářena oblast plic, výhradně při doručení dávky 3D CRT metodou. Celkové využití této metody je tedy 6,54 %. Metoda DIBH se v celém souboru využívala pouze ojediněle (2,34 %). V kombinaci s 3D CRT metodou byla použita pouze pro 3 pacienty, jednalo se o ozáření levého prsu (n = 1) a o ozáření mediastina (n = 2). IMRT byla s DIBH kombinována pouze pro ozáření 2 pacientů, u nichž se jednalo o RT oblasti mediastina, s relativní četností pouhých 0,93 %.



**Obrázek 19:** Zobrazení využití moderních metod u celého patientského souboru.

## 7 DISKUZE

Dýchací pohyb způsobuje významnou nejistotu při plánování radioterapie hrudníku. Hlavním cílem radioterapie je vymýtit, nebo zmenšit nádorové buňky, bez poškození okolní tkáně dodáním vysoké dávky záření do oblasti nádoru. Splnění tohoto požadavku zůstává výzvou zejména v případě plicních nádorů díky dýchání a pohybu orgánů, kvůli čemuž mohou pohybové amplitudy měřit až několik centimetrů. Pomocí 4D zobrazovacích technik lze získat časoprostorové obrazové sekvence ke zkoumání dynamických procesů v těle pacienta. Dále registrace obrazu umožňuje odhadnout pohyb vyvolaný dýcháním a popsat časovou změnu polohy a tvaru sledovaných struktur vytvořením korespondence mezi obrazy získanými v různých fázích dýchacího cyklu. V radioterapii se tyto odhady pohybu používají k definování přesných okrajů léčby, např. k výpočtu distribuce dávky a k vývoji predikčních modelů pro řízenou radioterapii (Ehrhardt a kol., 2013). V této práci bylo v praktické části posuzováno využití 4D metod, bylo zjištěno využití metod DIBH, „respiratory gating“ a ITV.

Doposud se nejvíce využívaly metody 3D radioterapie, 4D metody jsou však ve vývoji a jsou postupně zaváděny klinické praxe. Z tohoto důvodu jsou prováděny studie pro zjištění možností využití těchto metod. Valdes a kol. (2015) provedli studii za účelem zjištění, zda mezi 3D a 4D technikami existují klinicky významné rozdíly v kontrole nádoru, s cílem poukázat na nové možnosti pro plánování léčby a výpočet dávky. Cílem studie bylo ověřit, zda by se měly rutinně používat 4D techniky. Byly pozorovány rozdíly až 5 Gy mezi 3D a 4D výpočty pro PTV s vysoce nepravidelným tvarem. Když byla vypočítána pravděpodobnost kontroly nádoru pomocí výsledných histogramů dávka / objem pro frakcionační plány, bylo zjištěno, že 4D a 3D případy se lišily maximálně o 5 % a ve většině případů to bylo o méně než 1 %. Závěr tedy byl, že výpočty 4D dávky nejsou nutné pro většinu případů léčených SBRT, ale mohou být užitečné pro nepravidelně tvarované cílové objemy (Valdes a kol., 2015).

Metoda ITV byla nejčastěji využívanou metodou kompenzace a tvořila se o 91,12 % z všech metod. Cusumano a kol. (2020) provedli studii za cílem zkoumání spolehlivosti přístupu ITV s ohledem na čas frakce léčby břišních a hrudních lézí. Bylo analyzováno celkem 12 hrudních a 15 břišních lézí. Před léčbou byl získán 10- fázový 4D CT a byly odhadnuty okraje ITV s ohledem na okraje léze konturované v různých 4D CT fázích. Na základě analyzovaných případů se přístup ITV jeví jako spolehlivý pro oblast hrudníku, pro oblast břicha jsou jeho výsledky méně uspokojivé, kvůli vyšší nejistotě v definici ITV a pozorované větší variabilitě pohybu mezi frakcemi (Cusumano a kol., 2020).

Další metoda, která byla do roku 2020 využívaná, byla metoda „respiratory gating“. Byla využita pouze pro ozařování karcinomu plic, a to pouze v 6,54 % pacientů z celého zkoumaného souboru. U metod „respiratory gating“ je základem ozařování v předem stanovené fázi dýchacího cyklu. Na základě dostupné vědecké literatury se metoda „respiratory gating“ jeví jako přínosná pro pacienty s karcinomem plic. Giraud a kol. (2015) provedli studii za účelem porovnání dopadu respiračních pohybů během ozáření u metody „respiratory gating“ oproti 3D CRT. Konečné výsledky založené na 401 hodnotitelných pacientech potvrzují proveditelnost a dobrou reprodukovatelnost různých systémů „respiratory gating“. Výsledky této studie prokázaly výrazné snížení dozimetrických parametrů pro oblast plic, srdce a jícnu. Tyto teoretické dozimetrické přínosy klinicky korelovaly s významným snížením plicní akutní toxicity a pozdní toxicity plic, srdce a jícnu, v porovnání s jinými technikami (Giraud a kol., 2015).

Rouabhi a kol. (2019) provedli studii za cílem vyhodnocení dozimetrických a časových účinků vysoko-dávkové RT metodou „respiratory gating“ u pacientů s rakovinou plic. Byly retrospektivně hodnoceny plány léčby 5 pacientů. Dávka pro tyto pacienty se pohybovala od 8 do 18 Gy / frakce, se 3 až 5 léčebnými frakcemi. Za použití stejných kritérií plánování léčby byly pro každého pacienta vygenerovány 4 nové plány léčby. Pro hodnocení dozimetrických účinků byla použita průměrná dávka do nádoru a do plic. Radiační terapie pomocí techniky „respiratory gating“ u pacientů s rakovinou plic může snížit dávku na plíce při zachování dávky do nádoru. Vzhledem k tomu, že léčba je přerušovaná, může se celková doba léčby prodloužit. Toto prodloužení doby léčby však lze vyrovnat zvýšením rychlosti podávání dávky záření. Odhad doby léčby může být užitečný při výběru pacientů pro „respiratory gating“ (Rouabhi a kol., 2019).

V této práci bylo zjištěné, že metoda DIBH byla použita do roku 2020 pouze u 2,34 % a to především pro nádory prsu a mediastina. DIBH je metoda, při které se paprsek záření aktivuje v hlubokém nádechu pacienta. Borm a kol. (2017) provedli studii za účelem posoudit rozdíly v nezamýšleném ozařování regionálních uzlin technikou DIBH a technikou volného dýchání během ozařování tangenciálního pole. Bylo náhodně vybráno 32 pacientů, kteří podstoupili plánování léčby DIBH a technikou volného dýchání. DIBH vedlo k významnému snížení dávky (na úrovni I., u úrovní II. a III. byly zaznamenány pouze malé změny v distribuci dávky). Zdá se tedy, že DIBH má ve srovnání s metodou volného dýchání pozitivní dopad na nezamýšlené regionální uzlinové ozáření (Borm a kol., 2017).

Sakka a kol. (2017) provedli studii za účelem zjištění, zda je metoda VMAT účinnější metodou pro doručení dávky než metoda IMRT pro ozařování levého prsu. Jednalo se o celkem 25 osobě jdoucích pacientů s levostranným karcinomem prsu. Tito pacienti podstoupili CT simulaci v poloze pro metodu kompenzace respiračního pohybu DIBH a metodu volného dýchání. Pro každého pacienta byly vygenerovány čtyři různé plány léčby. Pro porovnání plánu byly použity následující parametry: (průměrná) dávka do srdce, do levé koronární tepny, do kontralaterální plic a do kontralaterálního prsu. Každému pacientovi byl podle každého léčebného plánu vypočítán a porovnán procentní podíl snížení dávky pro rizikové orgány dosažený DIBH jak pro plány IMRT, tak pro VMAT. Výsledkem je, že levostranné ozařování prsu se nejlépe provádí metodou kompenzace pohybu DIBH, protože šetří srdce. Tohoto lze dosáhnout použitím metody doručení dávky IMRT, ale rovněž VMAT. Ve srovnání s VMAT bylo pozorováno významné další snížení dávky do srdce pomocí IMRT při využití metody volného dýchání, ale také DIBH (Sakka a kol., 2017). Plné zavedení těchto metod do klinické praxe, by mohlo být díky snížení dávky okolní zdravé tkáně, velkým přínosem pro pacienty.

Podle dostupných zdrojů se 4D MR pro plánování radioterapie u nás prozatím nevyužívá. Perspektiva využití je však vysoká v důsledku vysoké kvality rozlišení měkkých tkání a eliminací dávky ionizujícího záření. Zhang a kol. (2019) provedli studii, kde hodnotí klinickou použitelnost 4D MR pro vymezení a stanovení pohybu plic ve srovnání se současným 4D CT. Byla sbírána data 14 pacientů s karcinomem plic. Klinická simulace CT a 4DCT byly získány během 2 hodin. Byl použit interní navigátor ke spuštění akvizice 4D MR s amplitudou, zatímco při rekonstrukci 4D CT byla použita správa polohy v reálném čase. Šest radiačních onkologů ručně určilo hrubý a vnitřní objem nádoru ve 399 3D obrazech pomocí naprogramovaných klinických pracovních postupů podle směrnice pro vymezení nádoru. ITV bylo spojeno s GTV v dýchacím cyklu bez rozpětí. Průměrné hodnoty GTV jsou podobné mezi T2 sekvencí 4D MR a 4DCT, ale menší o 25% v T1 sekvenci MR. Pro snížení variability ITV mezi 4D MR a 4D CT může být nutné školení lékařů a trénink dýchání. Čtyřrozměrné zobrazování magnetickou rezonancí je slibnou a životaschopnou technikou pro klinické vymezení plicního nádoru a hodnocení pohybu (Zhang a kol., 2019).

Na základě dostupné literatury se 4D metody radioterapie jeví jako velmi perspektivní. V důsledku využívání těchto moderních metod, jak doručení dávky, jako i kompenzace fyziologického pohybu orgánu byl dosažen individuální přístup a optimální protokol léčby pro každého pacienta. Další pokroky v možnostech radioterapie mohou být velkým přínosem pro pacienty s nádorovým onemocněním nejen hrudních orgánů.

## 8 ZÁVĚR

Díky dnešní vyspělé a moderní době, se nádorová onemocnění dají snadněji a lépe diagnostikovat, než tomu bylo dříve. I když je osvěta a informovanost mnohem lepší a propracovanější, incidence nádorových onemocnění stále roste. Tato práce se zabývala konkrétně karcinomy hrudníku, různými vyšetřovacími metodami a léčbou těchto onemocnění. Právě jedním z nejčastějších nádorových onemocnění u žen a u mužů, vyznačující se v celosvětovém měřítku nejvyšší úmrtností, je karcinom plic. Jak bylo již několikrát zmíněno, pro léčbu tohoto onemocnění je využívána řada terapeutických metod. Základní metodou pro léčbu plicního karcinomu je radioterapie. Její účinnost v léčbě se zvýšila díky modernímu technickému vybavení. Mezi nejnovější se řadí metody kompenzace pohybu, kam patří metoda DIBH a „respiratory gating“.

V rámci celé bakalářské práce došlo k naplnění cílů. V teoretické části této bakalářské práce byla popsána historie radioterapie od počátku, až po současné možnosti 4D metody. Historický vývoj radioterapie začal již v roce 1895 objevem rentgenových paprsků. A nyní, v současnosti je možné eliminovat pohyb nádorů ale také i tvarovat paprsek záření.

Pro vypracování praktické části byly zpracovány údaje o využití 4D metod na Klinice onkologie a radioterapie ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové. Pro praktickou část byly stanoveny výzkumné otázky. Bylo zjištěno, že průměrný věk pacientů byl 65,3 let. Nejvíce používaná metoda na klinice, která se využívá pro doručení dávky je 3D CRT. Další využívanou metodou je metoda IMRT, která se však využívá méně. Nejvíce používaná metoda kompenzace pohybu byla metoda ITV, dále se na klinice využívá metoda DIBH a „respiratory gating“. Soubor pacientů ozářených v oblasti plic byl tvořen převážně muži, jejich průměrný věk byl 67 let. Pro léčbu karcinomu plic byla nejvíce využívána metoda kompenzace pohybu ITV. Na klinice se využívají obě zmíněné metody doručení dávky, tedy 3D CRT i IMRT. Z metod kompenzace pohybu byla pro celý zkoumaný vzorek nejvíce využívána metoda ITV, metoda „respiratory gating“ se využívá pouze pro ozařování plic a metoda DIBH pro ozařování prsu a mediastina.

Popsané 4D metody mohou výrazně zlepšit případnou toxicitu na okolní zdravé tkáň. Využití těchto metod by proto umožňovalo omezit riziko nežádoucích účinků a zlepšit tak kvalitu života pacientů. Tyto metody jsou v současné době již vyvinuté, je tedy potřeba je pouze plně zavést do praxe. Moderní technologie se v dnešní době posouvají rychlým tempem kupředu, uvidíme tedy, kam se postupně vyvine radioterapie za dalších 30 let.

## 9 POUŽITÁ LITERATURA

ADJEMIAN, Sandy, Teodora OLTEAN, Sofie MARTENS, et al., 2020. Ionizing radiation results in a mixture of cellular outcomes including mitotic catastrophe, senescence, methuosis, and iron-dependent cell death. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2016-08-24, 11(11), 51-60 [cit. 2021-02-21]. ISBN 978-3-319-29377-6. ISSN 2041-4889. Dostupné z: doi:10.1038/s41419-020-03209-y

ANWAR, Asad, Firas JAFRI, Sara ASHRAF, Mohammad Ali S. JAFRI a Michael FANUCCHI, 2019. Paraneoplastic syndromes in lung cancer and their management. *Annals of Translational Medicine* [online]. 7(15), 359-359 [cit. 2021-04-20]. ISSN 23055839. Dostupné z: doi:10.21037/atm.2019.04.86

ARAS, Serhat, Turkan IKIZCELI a Meryem AKTAN, 2019. Dosimetric Comparison of Three-Dimensional Conformal Radiotherapy (3D-CRT) and Intensity Modulated Radiotherapy Techniques (IMRT) with Radiotherapy Dose Simulations for Left-Sided Mastectomy Patients. *European Journal of Breast Health* [online]. 15(2), 85-89 [cit. 2021-04-20]. ISSN 25870831. Dostupné z: doi:10.5152/ejbh.2019.4619

ARNAL, María José Domper, Turkan IKIZCELI a Meryem AKTAN, 2015. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World Journal of Gastroenterology* [online]. 21(26), 85-89 [cit. 2021-03-11]. ISSN 1007-9327. Dostupné z: doi:10.3748/wjg.v21.i26.7933

BASKAR, Rajamanickam, Kuo Ann LEE, Richard YEO a Kheng-Wei YEOH, 2012. Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions. *International Journal of Medical Sciences* [online]., 9(3), 193-199 [cit. 2021-02-18]. ISSN 1449-1907. Dostupné z: doi:10.7150/ijms.3635

BELLEÇ, J., F. ARAB-CESCHIA, J. CASTELLI, C. LAFOND a E. CHAJON, 2020. ITV versus mid-ventilation for treatment planning in lung SBRT: a comparison of target coverage and PTV adequacy by using in-treatment 4D cone beam CT. *Radiation Oncology* [online]. 15(1), 193-199 [cit. 2021-04-18]. ISSN 1748-717X. Dostupné z: doi:10.1186/s13014-020-01496-5

BERGOM, Carmen, Adam CURREY, Nina DESAI, et al., 2018. Deep Inspiration Breath Hold: Techniques and Advantages for Cardiac Sparing During Breast Cancer Irradiation.

*Frontiers in Oncology* [online]. 8(1), 193-199 [cit. 2020-02-26. ISSN 2234-943X. Dostupné z: doi:10.3389/fonc.2018.00087

BEWLEY, D. K., Adam CURREY, Nina DESAI a et al., 1985. The 8 MeV linear accelerator at the MRC Cyclotron Unit Hammersmith Hospital, London: Techniques and Advantages for Cardiac Sparing During Breast Cancer Irradiation. *The British Journal of Radiology* [online]. 58(687), 213-217 [cit. 2021-04-20]. ISSN 0007-1285. Dostupné z: doi:10.1183/16000617.0063-2016

BIBBY, Anna C., Selina TSIM, Nikolaos KANELAKIS a Hannah BALL, 2016. Malignant pleural mesothelioma: an update on investigation, diagnosis and treatment. *European Respiratory Review* [online]. 25(142), 472-486 [cit. 2021-04-20]. ISSN 0905-9180. Dostupné z: doi:10.1183/16000617.0063-2016

BLASCO, Alejandro Santini, Cristian Valdez CORTES, Veronica Sepúlveda ARCUCH a Ricardo Baeza LETELIER, 2018. Radiation Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer in the Twenty-First Century: an update on investigation, diagnosis and treatment. *Cancer Management and Therapy* [online]. InTech, 2018-06-20, 25(142), 472-486 [cit. 2020-05-12]. ISBN 978-1-78923-298-1. ISSN 0905-9180. Dostupné z: doi:10.5772/intechopen.76513

BORM, Kai Joachim, Markus OECHSNER, Stephanie E. COMBS a et al., 2018. Deep-Inspiration Breath-Hold Radiation Therapy in Breast Cancer: A Word of Caution on the Dose to the Axillary Lymph Node Levels. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics* [online]. 100(1), 263-269 [cit. 2021-03-14]. ISSN 03603016. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijrobp.2017.09.026

BURNET, Neil G., 2004. Defining the tumour and target volumes for radiotherapy. *Cancer Imaging* [online]. 4(2), 153-161 [cit. 2021-03-19]. ISSN 1470-7330. Dostupné z: doi:10.1102/1470-7330.2004.0054

CHINNECK, CD., MCJURY, M., & HOUNSELL, A. R., 2010. The potential for undertaking slow CT using a modern CT scanner. *The British journal of radiology*, 83(992), 687–693. <https://doi.org/10.1259/bjr/31551018>

CONNELL, Philip P. a Samuel HELLMAN, 2009. Advances in Radiotherapy and Implications for the Next Century: A Historical Perspective. *Cancer Research* [online].

69(2), 383-392 [cit. 2020-01-26]. ISSN 0008-5472. Dostupné z: doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-6871

CUSUMANO, Davide, Jennifer DHONT, Luca BOLDRINI, et al., 2020. Reliability of ITV approach to varying treatment fraction time: a retrospective analysis based on 2D cine MR images. *Radiation Oncology* [online]. 15(1), 153-161 [cit. 2021-03-28]. ISSN 1748-717X. Dostupné z: doi:10.1186/s13014-020-01530-6

DHONT, J., S.V. HARDEN, L.Y.S. CHEE, et al., 2020. Image-guided Radiotherapy to Manage Respiratory Motion: Lung and Liver. *Clinical Oncology* [online]. 32(12), 792-804 [cit. 2021-04-18]. ISSN 09366555. Dostupné z: doi:10.1016/j.clon.2020.09.008

DILALLA, V., G. CHAPUT, T. WILLIAMS, et al., 2020. Radiotherapy Side Effects: Integrating a Survivorship Clinical Lens to Better Serve Patients. *Current Oncology* [online]. 27(2), 107-112 [cit. 2021-02-21]. ISSN 1718-7729. Dostupné z: doi:10.3747/co.27.6233

DONOVAN, Elysia, Anand SWAMINATH, T. WILLIAMS, et al., 2018. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) in the management of non-small-cell lung cancer: Clinical impact and patient perspectives. *Lung Cancer: Targets and Therapy* [online]. 9(2), 13-23 [cit. 2020-05-12]. ISSN 1179-2728. Dostupné z: doi:10.2147/LCCT.S129833

DOROTÍK, Jan, 2006. *Radioterapeutické přístroje*. Ostrava: Ostravská univerzita, Zdravotně sociální fakulta. ISBN 80-736-8220-6.

DUMA, Narjust, Rafael SANTANA-DAVILA a Julian R. MOLINA, 2019. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings* [online]. 94(8), 1623-1640 [cit. 2021-03-07]. ISSN 00256196. Dostupné z: doi:10.1016/j.mayocp.2019.01.013

EHRHARDT, Jan a Cristian LORENZ, et al., 2013. 4D Modeling and Estimation of Respiratory Motion for Radiation Therapy [online]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, [cit. 2021-03-27]. Biological and Medical Physics, Biomedical Engineering. ISBN 978-3-642-36440-2. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-642-36441-9

FOX, Timothy, Edmund L. SIMON, Eric ELDER, Robert H. RIFFENBURGH a Peter A.S. JOHNSTONE, 2007. Free breathing gated delivery (FBGD) of lung radiation therapy: Analysis of factors affecting clinical patient throughput. *Lung Cancer* [online]. 56(1), 69-75 [cit. 2021-03-28]. ISSN 01695002. Dostupné z: doi:10.1016/j.lungcan.2006.11.019

- GIANFALDONI, Serena, Roberto GIANFALDONI, Uwe WOLLINA, et al., 2017. An Overview on Radiotherapy: From Its History to Its Current Applications in Dermatology. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences* [online]. 5(4), 521-525 [cit. 2021-04-20]. ISSN 1857-9655. Dostupné z: doi:10.3889/oamjms.2017.122
- GIRAUD, Philippe, Esra MORVAN, Line CLAUDE, et al., 2011. Respiratory Gating Techniques for Optimization of Lung Cancer Radiotherapy: From Its History to Its Current Applications in Dermatology. *Journal of Thoracic Oncology* [online]. 6(12), 2058-2068 [cit. 2021-03-28]. ISSN 15560864. Dostupné z: doi:10.1097/JTO.0b013e3182307ec2
- GLATZER, Markus, Sabine SCHMID, Marco RADOVIC, et al., 2017. The role of radiation therapy in the management of small cell lung cancer: From Its History to Its Current Applications in Dermatology. *Breathe* [online]. 13(4), e87-e94 e94 [cit. 2021-03-07]. ISSN 1810-6838. Dostupné z: doi:10.1183/20734735.009617
- GLIDE-HURST, C. K., & CHETTY, I. J., 2014. Improving radiotherapy planning, delivery accuracy, and normal tissue sparing using cutting edge technologies. *Journal of thoracic disease*, 6(4), 303–318. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.11.10>
- HALLINAN, James Thomas Patrick Decourcy, Sudhakar Kundapur VENKATESH, Marco RADOVIC, et al., 2013. Gastric carcinoma: imaging diagnosis, staging and assessment of treatment response. *Cancer Imaging* [online]. 13(2), 212-227 [cit. 2021-04-08]. ISSN 14707330. Dostupné z: doi:10.1102/1470-7330.2013.0023
- HOYER, Morten, Maria THOR, Sara THORNQVIST, et al., 2011. Advances in radiotherapy: from 2D to 4D. *Cancer Imaging* [online]. 11(1A), S145-S152 [cit. 2021-03-27]. ISSN 14707330. Dostupné z: doi:10.1102/1470-7330.2011.9036
- HUNJAN, Sandeep, George STARKSCHALL, Isaac ROSEN, et al., 2008. Comparison of breath-hold and free-breathing positions of an external fiducial by analysis of respiratory traces: from 2D to 4D. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* [online]. 9(3), 34-42 [cit. 2021-04-18]. ISSN 15269914. Dostupné z: doi:10.1120/jacmp.v9i3.2768
- HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA, 2012. *Základy radiační onkologie*. Brno: Masarykova univerzita. ISBN 978-80-210-6061-6.
- FERLAY, J., M. COLOMBET, I. SOERJOMATARAM, et al., 2019. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International*

- Journal of Cancer* [online]. 144(8), 1941-1953 [cit. 2021-04-20]. ISSN 0020-7136. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.31937
- KEALL, Paul J., Gig S. MAGERAS, James M. BALTER, et al., 2006. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76a). *Medical Physics* [online]. 33(10), 3874-3900 [cit. 2020-02-26]. ISSN 00942405. Dostupné z: doi:10.1118/1.2349696
- KRŠKA, Zdeněk, David HOSKOVEC a Luboš PETRUŽELKA, 2014. *Chirurgická onkologie*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-4284-7.
- LEE, Minsik, KyoungJun YOON, Byungchul CHO, et al., 2019. Comparing phase- and amplitude-gated volumetric modulated arc therapy for stereotactic body radiation therapy using 3D printed lung phantom. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* [online]. 20(2), 107-113 [cit. 2020-05-25]. ISSN 15269914. Dostupné z: doi:10.1002/acm2.12533
- MOHAN, Radhe, Linda J. BREWSTER, Glenn D. BAREST a Chen S. CHUI, 1989. Computer graphics tools for radiation treatment planning. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* [online]. 28(3), 157-170 [cit. 2021-02-19]. ISSN 01692607. Dostupné z: doi:10.1016/0169-2607(89)90145-4
- MORE, Niteen B. a Vijay Anand P. REDDY, 2012. Radiation Oncology in 21st century – Changing the paradigms. *Apollo Medicine* [online]. 9(2), 115-125 [cit. 2021-03-27]. ISSN 09760016. Dostupné z: doi:10.1016/j.apme.2012.05.006
- ROUABHI, Ouided, Brandie GROSS, John BAYOUTH a Junyi XIA, 2019. The Dosimetric and Temporal Effects of Respiratory-Gated, High-Dose-Rate Radiation Therapy in Patients With Lung Cancer: A Historical Perspective. *Cancer Research* [online]. 18(2), 383-392 [cit. 2021-03-28]. ISSN 1533-0346. Dostupné z: doi:10.1177/1533033818816072
- SAADEDIN, Ahmed, Brandie GROSS, John BAYOUTH a Junyi XIA, 2012. Radiotherapy for NSCLC: Review of conventional and new treatment techniques. *Journal of Infection and Public Health* [online]. 5(2), S45-S49 [cit. 2021-03-07]. ISSN 18760341. Dostupné z: doi:10.1016/j.jiph.2012.09.002
- SAKKA, Mazen, Leonie KUNZELMANN, Martin METZGER a Gerhard G. GRABENBAUER, 2017. Cardiac dose-sparing effects of deep-inspiration breath-hold in left breast irradiation: Review of conventional and new treatment techniques.

*Strahlentherapie und Onkologie* [online]. 193(10), 800-811 [cit. 2021-03-28]. ISSN 0179-7158. Dostupné z: doi:10.1007/s00066-017-1167-0

SANTORO, Joseph P., Ellen YORKE, Karyn A. GOODMAN a Gig S. MAGERAS, 2009. From phase-based to displacement-based gating: a software tool to facilitate respiration-gated radiation treatment. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* [online]. 10(4), 132-141 [cit. 2021-04-16]. ISSN 15269914. Dostupné z: doi:10.1120/jacmp.v10i4.2982

SCHMIDT, Maria A, Geoffrey S PAYNE, Karyn A. GOODMAN a Gig S. MAGERAS, 2015. Radiotherapy planning using MRI: a software tool to facilitate respiration-gated radiation treatment. *Physics in Medicine and Biology* [online]. 60(22), R323-R361 [cit. 2021-02-28]. ISSN 0031-9155. Dostupné z: doi:10.1088/0031-9155/60/22/R323

SIMONE, Charles B., 2017. Thoracic Radiation Normal Tissue Injury. *Seminars in Radiation Oncology* [online]. 27(4), 370-377 [cit. 2021-03-29]. ISSN 10534296. Dostupné z: doi:10.1016/j.semradonc.2017.04.009

SKŘIČKOVÁ, Jana a Vítězslav KOLEK, 2017. *Základy moderní pneumoonkologie*. Maxdorf. Jessenius. ISBN 978-80-7345-551-4.

STEMKENS, B, E S PAULSON, R H N TIJSSEN a Gig S. MAGERAS, 2018. Nuts and bolts of 4D-MRI for radiotherapy: a software tool to facilitate respiration-gated radiation treatment. *Seminars in Radiation Oncology* [online]. 63(21), 370-377 [cit. 2021-03-28]. ISSN 1361-6560. Dostupné z: doi:10.1088/1361-6560/aae56d

STERZING, Florian, Rita ENGENHART-CABILLIC, Michael FLENTJE a Jürgen DEBUS, 2011. Image-Guided Radiotherapy: a software tool to facilitate respiration-gated radiation treatment. *Deutsches Aerzteblatt Online* [online]. 63(21), 370-377 [cit. 2021-03-20]. ISSN 1866-0452. Dostupné z: doi:10.3238/arztebl.2011.0274

TAYLOR, A, 2004. Intensity-modulated radiotherapy - what is it? *Cancer Imaging* [online]. 4(2), 68-73 [cit. 2021-03-20]. ISSN 1470-7330. Dostupné z: doi:10.1102/1470-7330.2004.0003

TEOH, M, C H CLARK, K WOOD, S WHITAKER a A NISBET, 2011. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. *The British Journal of Radiology* [online]. 84(1007), 967-996 [cit. 2020-02-26]. ISSN 0007-1285. Dostupné z: doi:10.1259/bjr/22373346

THARIAT, Juliette, Jean-Michel HANNOUN-LEVI, Arthur SUN MYINT, Te VUONG a Jean-Pierre GÉRARD, 2013. Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients: a review of current literature and clinical use in practice. *Nature Reviews Clinical Oncology* [online]. 10(1), 52-60 [cit. 2020-01-26]. ISSN 1759-4774. Dostupné z: doi:10.1038/nrclinonc.2012.203

THIYAGARAJAN, Rajesh, SujitNath SINHA, Ramamoorthy RAVICHANDRAN, et al., 2016. Respiratory gated radiotherapy-pretreatment patient specific quality assurance: a review of current literature and clinical use in practice. *Journal of Medical Physics* [online]. 41(1), 52-60 [cit. 2020-02-26]. ISSN 0971-6203. Dostupné z: doi:10.4103/0971-6203.177279

VALDES, Gilmer, Clifford ROBINSON, Percy LEE, et al., 2015. Tumor control probability and the utility of 4D vs 3D dose calculations for stereotactic body radiotherapy for lung cancer: a review of current literature and clinical use in practice. *Medical Dosimetry* [online]. 40(1), 52-60 [cit. 2021-03-06]. ISSN 09583947. Dostupné z: doi:10.1016/j.meddos.2014.10.002

VOSPER, Martin, Clifford ROBINSON, Percy LEE, et al., 2016. Principles of CT: a review of current literature and clinical use in practice. *CT Colonography for Radiographers* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2016-08-24, 40(1), 25-39 [cit. 2021-02-28]. ISBN 978-3-319-29377-6. ISSN 09583947. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-319-29379-0\_4

ZATLOUKAL, Petr a Luboš PETRUŽELKA, 2001. *Karcinom plic*. Praha: Grada. ISBN 80-716-9819-9

ZHANG, Jingjing, Shreya SRIVASTAVA, Chunyu WANG, et al., 2019. Clinical evaluation of 4D MRI in the delineation of gross and internal tumor volumes in comparison with 4DCT: a review of current literature and clinical use in practice. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2016-08-24, 20(9), 51-60 [cit. 2021-03-28]. ISBN 978-3-319-29377-6. ISSN 1526-9914. Dostupné z: doi:10.1002/acm2.12699

## **PŘÍLOHY**

Příloha A – TNM klasifikace.....	60
Příloha B - Žádost o provedení výzkumu I.....	61
Příloha C - Žádost o provedení výzkumu II.....	62

**Příloha A: TNM klasifikace** (Adam a kol., 2011, str. 92)

<b>T-primární nádor:</b>	
TX	primární nádor není možno zhodnotit
T0	žádná informace o přítomnosti primárního nádoru
Tis	carcinoma in situ
T1-4	postupně se zvětšující nádor
<b>N- regionální uzliny:</b>	
XN	regionální uzliny nelze posoudit (nebyla provedena dostatečná vyšetření)
N0	regionální uzliny nepostíženy
N1-3	postupně se zvětšující postižení regionálních uzlin, přímé přesahování primárního nádoru do lymfatických uzlin se vyjadřuje jako metastazování do uzlin; metastázy do jiných, než regionálních uzlin jsou hodnoceny jako vzdálené metastázy
<b>M- vzdálené metastázy</b>	
MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit (neprovedena dostatečná vyšetření)
M0	žádné vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy přítomné