

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Markéta Doubková

Karcinom plic – srovnání 3D-konformní radioterapie a IMRT

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Yvona Klementová

Olomouc 2019

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 12. dubna 2019

podpis

Děkuji MUDr. Yvoně Klementové za odborné vedení při tvorbě bakalářské práce a za veškeré připomínky, které přispěly k jejímu vypracování.

ANOTACE

Typ závěrečné práce:	Bakalářská práce
Téma práce:	Karcinom plic – srovnání 3D RT a IMRT
Název práce:	Karcinom plic – srovnání 3D-konformní radioterapie a IMRT
Název práce v AJ:	Lung cancer – comparison between 3D-conformal radiotherapy and IMRT
Datum zadání:	2018-11-25
Datum odevzdání:	2019-04-12
Vysoká škola, fakulta, ústav:	Univerzita Palackého v Olomouci Fakulta zdravotnických věd Ústav radiologických metod
Autor práce:	Doubková Markéta
Vedoucí práce:	MUDr. Yvona Klementová
Oponent práce:	MUDr. Vlastislav Šrámek, Ph.D., MBA
Abstrakt v ČJ:	

Tato bakalářská práce se věnuje tématu léčby karcinomu plic se zaměřením na radioterapii a její ozařovací techniky 3D-konformní radioterapii a radioterapii s modulovanou intenzitou svazku. Shrnuje nejaktuálnější dohledané poznatky o strategii léčby karcinomu plic, o procesním provedení radioterapie, o principech 3D-CRT a IMRT a jejich využití v klinické praxi. V bakalářské práci je uvedeno srovnání těchto dvou ozařovacích technik jak z hlediska technického provedení, tak i z hlediska klinického využití se zaměřením na možné zvyšování dávky a současné šetření okolních zdravých tkání.

Abstrakt v AJ:

This bachelor thesis deals with the topic of lung cancer treatment focused on radiotherapy and its radiation techniques 3D-conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy. It summarizes the most recent findings on lung cancer treatment strategy, radiotherapy process performance, 3D-CRT and IMRT principles and their use in clinical practice. In the bachelor thesis there is a comparison of these 2 irradiation techniques both in terms of technical implementation and in terms of clinical use with a focus on potential dose escalation while sparing surrounding healthy tissues.

Klíčová slova v ČJ: karcinom plic, radioterapie, IMRT, 3D-konformní radioterapie

Klíčová slova v AJ: lung cancer, radiotherapy, IMRT, 3D-conformal radiotherapy

Rozsah: 38/0

Obsah

ÚVOD	7
1. KARCINOM PLIC	9
1.1 Etiologie	10
1.2 Příznaky	11
1.3 Vyšetřovací metody	12
2. STRATEGIE LÉČBY KARCINOMU PLIC	14
2.1 Nemalobuněčný karcinom (NSCLC)	14
2.2 Malobuněčný karcinom (SCLC)	17
3. RADIOTERAPIE	19
3.1 3D-konformní radioterapie (3D-CRT)	24
3.2 IMRT	26
3.3 Srovnání 3D-CRT s IMRT	29
4. ROLE RADIOLOGICKÉHO ASISTENTA V RADIOTERAPII KARCINOMU PLIC	30
ZÁVĚR	32
REFERENČNÍ SEZNAM	33
SEZNAM ZKRATEK	36
SEZNAM TABULEK	38

ÚVOD

Počátkem dvacátého století patřil karcinom plic mezi poměrně vzácná onemocnění. V průběhu dvacátého století byl v západních zemích zaznamenán poměrně výrazný vzestup výskytu tohoto onemocnění, zejména v mužské populaci. U žen došlo k vzestupu cca o třicet let později (Skříčková, 2018, s. 151). V současnosti patří karcinom plic celosvětově mezi nejčastější příčiny úmrtí na rakovinu. U nás na tento typ nádoru umírá přibližně 5 500 nemocných za rok (Zemanová, 2009, s. 281). Poměr mortalita/incidence je okolo 85 % (Zemanová, 2018, s. 156).

Mezi základní metody léčby karcinomu plic patří radioterapie společně s chirurgickým zákrokem a systémovou léčbou. Postavení radioterapie v komplexní léčbě se v posledních desetiletích změnilo, zejména s rozvojem diagnostických zobrazovacích metod a s technickým pokrokem. V rámci zobrazovacích metod se jedná o hybridní pozitronovou emisní tomografii kombinovanou s CT (PET/CT), magnetickou rezonanci (dokonalejší zobrazení mozku) a CT přístroj s možností 4D technologie (zahrnuje do zobrazení nádoru dýchací pohyby). Technický pokrok je spojený s rozvojem softwaru pro plánování radioterapie (včetně inverzního plánování), se zavedením MLC kolimátoru (automatizace tvarování svazku záření) a s doplněním lineárních urychlovačů o „cone beam“ CT (pro přesnější nastavování). Vlivem těchto inovací dochází k přesnějšímu ozáření cílového objemu, což vede k šetření okolních zdravých tkání (Ćwierotka, 2016, s. 42).

Radioterapie bývá indikována u cca 76 % pacientů, avšak ve skutečnosti je aplikována pouze u 25 % pacientů s bronchogenním karcinomem. Využívá se jak v radikální, tak i v paliativní léčbě (Zemanová, 2018, s. 155-156). Radioterapie karcinomu plic se snaží minimalizovat nežádoucí účinky léčby, zejména poradiační pneumonitidu, fibrózu, esofagitidu a poškození srdce, avšak tato snaha dosud není zcela dokonalá. Existuje řada případů, kdy vedlejší nežádoucí účinky zhoršily kvalitu života či zkrátily dobu přežívání po radioterapii (Ćwierotka, 2016, s. 43).

Tato bakalářská práce odpovídá na základní otázky:

1. Jaké jsou nejnovější poznatky o léčbě karcinomu plic?
2. Jaké jsou nejnovější poznatky o radioterapii s modulovanou intenzitou svazku, o 3D-konformní radioterapii a jaké jsou rozdíly v jejich využití při léčbě karcinomu plic?

Hlavním cílem práce bylo dohledat publikované poznatky o dané problematice. Dílčí cíle bakalářské práce byly stanoveny následovně:

Cíl 1: Předložit poznatky týkající se léčby karcinomu plic.

Cíl 2: Předložit poznatky o ozařovacích technikách využívaných v oblasti radioterapie karcinomu plic – 3D-CRT a IMRT.

Cíl 3: Srovnání ozařovací techniky IMRT s 3D-CRT.

Pro základní přehled před vlastním psaním bakalářské práce byla použita následující výchozí literatura:

1. ADAM, Zdeněk, Jiří VANÍČEK, Jiří VORLÍČEK a kol. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. 2., aktualiz. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0896-5.
2. NOVOTNÝ, Jan, Pavel VÍTEK a Luboš PETRUŽELKA. Klinická a radiační onkologie pro praxi. Praha: Triton, 2005. ISBN 80-7254-736-4.
3. ŠLAMPA, Pavel a kol. Radiační onkologie v praxi. 4. aktualiz. vyd. Brno: MOÚ, 2014. ISBN 978-80-86793-34-4.
4. ŠLAMPA, Pavel, Jiří PETERA et al. Radiační onkologie. Praha: Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-469-0.
5. ŠLAMPA, Pavel, Renata SOUMAROVÁ, Ilona KOCÁKOVÁ et al. Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů. Praha: Galén, 2005. ISBN 80-7262-276-5.

Rešeršní činnost byla provedena pomocí vyhledávačů Medvik, PubMed a Solen. K vyhledávání byla použita klíčová slova radioterapie, karcinom plic, IMRT, 3D-CRT a jejich anglické ekvivalenty. Z celkového počtu 87 dohledaných článků jsem využila 13 článků. Zbylé články nesplňovaly stanovená kritéria.

1. KARCINOM PLIC

Nádory plic patří mezi nejčastěji diagnostikované zhoubné novotvary společně s karcinomy kůže, kolorekta, prostaty a prsu u žen. V České republice bylo v roce 2016 zaznamenáno 6 782 případů tohoto onemocnění (došlo k nárustu o 3% oproti předchozímu roku, 2015). Tato diagnóza se vyskytuje téměř dvojnásobně častěji u mužů (4 478 případů) než u žen (2 304 případů). Většina plicních nádorů je objevena v pozdním stádiu (více než polovina až v posledním klinickém stádiu IV). V těchto případech bývá prognóza velmi špatná, o čemž svědčí i fakt, že v rámci zhoubných novotvarů zemřelo nejvíce pacientů právě na karcinom plic (ÚZIS, 2016, s. 8-10).

Plicní nádory primárně rozdělujeme na benigní a maligní. Benigní nádory se vyskytují v necelých 5 %. Nejčastěji se popisují adenomy, chondromy, hamartomy, fibromy a hemangiomy (Šlampa, 2007, s. 171). Maligní nádory (karcinomy) mohou vyrůstat z kterékoliv struktury plic, přičemž nejčastěji vznikají z bronchů (Binarová, 2010, s. 213). Bronchogenní karcinomy se dále dělí podle biologického chování a strategie léčení na nemalobuněčné a malobuněčné karcinomy. **Nemalobuněčné bronchogenní karcinomy** (non-small-cell lung cancer – NSCLC) jsou nejčastěji se vyskytující (80 % případů). Pro tyto nádory je typický poměrně pomalejší lokální růst s regionálním šířením. Vzdálené metastázy zakládají až později. Základní léčebnou metodou prvotních stádií (stádia I a II) je chirurgický výkon, u následných stádií (III a IV) se využívá chemoterapie a radioterapie. Pětileté přežití se pohybuje okolo 50 % u počátečních stádií, méně než 15 % u pokročilejších stádií a u IV. stádia pouze výjimečně (Šlampa, 2007, s. 171). NSCLC se dále dělí na: adenokarcinom, skvamózní karcinom a velkobuněčný karcinom. Adenokarcinom se nejčastěji vyskytuje u žen a u nekuřáků. Pro tento typ nádoru je typická periferní lokalizace. Skvamózní karcinom je nejčastějším typem u mužů a u kuřáků. Pro jeho růst je charakteristické lokální šíření. Nádorové buňky se často nachází ve sputu. Velkobuněčný karcinom je tvořen primitivními, nediferencovanými buňkami s nejčastějším výskytem v periférii plic. Tento typ nádoru mívá vysoký sklon k zakládání metastáz (Pešek, 2009, s. 273).

Malobuněčné bronchogenní karcinomy (small-cell lung cancer – SCLC) se vyskytují ve 20 %. Tato skupina je charakterizována jako relativně rychle rostoucí nádory a je pro ně typické brzké zakládání vzdálených metastatických ložisek.

Jako základní léčba se u těchto nádorů využívá radioterapie a chemoterapie. Pětileté přežití se pohybuje okolo 10 %. Celkově přežití pacientů s bronchogenním karcinomem není vůbec uspokojivé, udává se okolo 15 % (Šlampa, 2007, s. 171-172).

Mimo výše uvedené nádory dochází v plicích i k záchyťování sekundárních metastatických ložisek solidních nádorů kvůli vysokému prokrvení plic a absenci anatomických překážek v šíření rakovinotvorných buněk (Pešek, 2009, s. 272). Tyto metastázy pocházejí nejčastěji z nádorů prsu, štítné žlázy, ledvin, prostaty, GIT, gynekologických a germinálních nádorů a osteosarkomů (Šlampa, 2007, s. 172).

1.1 Etiologie

Není objasněna příčina rakoviny, avšak existují rizikové faktory tohoto onemocnění. Zásadním faktorem, který odpovídá za vysoké procento nemocných, je kouření tabáku. Existuje vzájemný vztah mezi množstvím vykouřených cigaret, počtem let kouření, hloubkou vdechu cigaretového kouře a výskytem karcinomu plic. Při porovnání nekuřáka s kuřákem 40-ti cigaret za den po dobu 20-ti let je pro kuřáka 60krát vyšší riziko výskytu bronchogenního karcinomu. V cigaretovém kouři jsou obsaženy iniciátory a promotory kancerogeneze. Mezi další rizikové faktory patří znečištění vzduchu (SO_2 a NO_2), profesionální expozice chemickým kancerogenům (anorganickým sloučeninám arsenu, olova, mědi, chromu, niklu a organickým sloučeninám methyléterů a yperitu) a fyzikálním kancerogenům (jedná se převážně o azbest a izotopy uran-radiové rozpadové řady). V současnosti dochází k prudkému poklesu bronchogenního karcinomu u bývalých pracovníků v uranových dolech. Větší význam se přikládá uvolňování radioaktivity z podloží do obytných jednotek. Dalším rizikovým faktorem jsou i některá onemocnění plic, zejména CHOPN, silikóza a idiopatické intersticiální pneumonie (Pešek, 2009, s. 272).

Kouření je nejen významný rizikový faktor vzniku karcinomu plic, ale u pacientů s touto diagnózou pokračujících v kouření snižuje účinnost léčby. Pacienti mívají často přístup „teď už to nemá smysl“, ale takový přístup byl studii mnohonásobně vyvrácen. Kouření má za následek pomalejší pooperační hojení, zvýšené riziko výskytu komplikací, sníženou účinnost radioterapie, zvýšené riziko nežádoucích účinků v souvislosti s radioterapií a zvýšené riziko vzniku sekundárních malignit. Celkově zkracuje dobu přežití (Králiková et al., 2018, s. 244).

1.2 Příznaky

Pro bronchogenní karcinom je typické dlouhé bezpříznakové období. V době, kdy se objeví první příznaky onemocnění, je už karcinom většinou v pokročilejším stádiu (Skříčková, Kadlec, 2014, s. 30). Často se stává, že některé nespecifické příznaky (kašel a dušnost) pacienti často podceňují, jedná se zejména o dlouholeté silné kuřáky (Pešek, 2009, s. 273). Příznaky se dělí do tří skupin: intratorakální (lokální plicní příznaky, které souvisí s umístěním nádoru), extratorakální (metastatické) a paraneoplastické příznaky.

- **Intratorakální příznaky:**

- nově vzniklý dlouhotrvající kašel – u osob bez jakéhokoliv respiračního onemocnění, přetrvávající déle než 3-4 týdny.
- změna charakteru chronického kašle u kuřáků – vyšší intenzita a frekvence.
- hemoptýza – k vykašlávání krve dochází po narušení bronchiální cévy nádorem.
- opakované záněty plic – jedná se o pneumonie, které neustupují po léčbě antibiotiky, nebo recidivují neustále ve stejné lokalizaci. Jsou způsobeny útlakem bronchu nebo uzávěrem lumen nádorovou masou. Za překážkou dochází ke vzniku infekce.
- bolesti na hrudníku – objevují se v souvislosti s prorůstáním karcinomu do žeber, svalstva a parietální pleury. Vznik je vázaný na kašel či nádech.
- chrapot – je způsoben útlakem nervus laryngeus recurrens v levé polovině těla při invazi nádoru do mediastina.
- syndrom horní duté žíly – při prorůstání nádoru na pravou polovinu krku.
- polykací potíže – při zúžení jícnu.
- dušnost – způsobena útlakem parenchymu plic pomocí pleurálního výpotku.
- úporné bolesti horních končetin, enoftalmus, ptóza, mióza – vyskytují se u tzv. Pancoustova tumoru. Nádor je lokalizován v plicním hrotu. Prorůstání do plexus brachialis nebo krční sympatické pleteně způsobuje tyto obtíže.

- **Extratorakální příznaky:**

Nejvýraznější příznaky způsobují metastatická ložiska v CNS (psychické a neurologické obtíže), v kostech (patologické fraktury) a v kostní dřeni (anémie).

Metastázy v některých orgánech mohou zůstat po dlouhou dobu klinicky němé. Příkladem jsou metastázy v játrech, které se až později projeví ikterem.

- **Paraneoplastické syndromy:**

Zahrnují vzdálené příznaky, které nemají přímou souvislost se šířením primárního nádoru či s metastazováním. Jsou odpovědí organismu na tvorbu biologicky aktivních bílkovin a polypeptidů při onemocnění, někdy jde o autoimunitní projevy. Patří sem hematologické, kardiovaskulární, metabolické, endokrinologické a kožní projevy (Skřičková, Kadlec, 2014, s. 30-31).

1.3 Vyšetřovací metody

Při stanovení diagnózy se vychází z osobní, rodinné a pracovní anamnézy. Další důležitý krok je fyzikální vyšetření z hlediska symptomatologie (Pešek, 2009, s. 273). Často se můžeme setkat s normálním fyzikálním nálezem. V některých případech můžeme pozorovat slabé až vymizelé dýchání a zkrácený poklep, což značí výskyt pleurálního výpotku. Při poslechu se mohou objevit pískoty a vrzoty nad jednou či oběma plícemi. Pozornost se musí věnovat i lymfatickým uzlinám, zejména za kývači, nad klíční kostí a v podpaží. Dalším, méně častým nálezem mohou být zvětšená játra, která signalizují metastatická ložiska v játrech (Skřičková, Kadlec, 2014, s. 33). V rámci diagnostiky se provádí i základní laboratorní vyšetření včetně specifických onkomarkerů Cy21-1, CEA, NSE, TPS, Ca 72-4 a Ca 125. Ze zobrazovacích metod se využívá RTG hrudníku ve dvou projekcích, CT plic (v některých případech i mozku u SCLC), MRI, scintigrafie skeletu a PET (Kasan et al., 2016, s. 7). RTG plic se provádí v PA a bočné projekci z důvodu možné sumace nádoru se srdečním stínem či s vyklenutím bránice. Zhruba u 4% nemocných je snímek bez nálezu a zhruba u jedné pětiny nemocných je nádor na snímku přehlédnut. CT patří mezi nejužitečnější neinvazivní zobrazovací metody. Umožňuje poměrně přesně posoudit všechny tři parametry TNM klasifikace (velikost, umístění nádoru, postižení lokálních lymfatických uzlin a vzdálené metastázy), ale opět ne zcela ve všech případech. Z údajů získaných z CT vyšetření lze provést 3D rekonstrukci, tzv. virtuální bronchoskopii, která se využívá převážně u těžce nemocných nezvládajících normální bronchoskopii (Klein, 2006, s. 31-34). V současnosti byly do klinické praxe zavedeny i CT přístroje se 4D technologií,

které zachycují pohyb nádoru v závislosti na dýchacích pohybech. Magnetická rezonance se využívá převážně pro diagnostiku metastatických ložisek v mozku. V rámci PET/CT vyšetření se podává FDG (glukóza značená fluorem) a toto vyšetření se používá zejména pro diagnostiku šíření nádoru po těle, jak do regionálních lymfatických uzlin, tak i tvorbu vzdálených metastáz (Ćwierka, 2016, s. 43). Scintigrafie skeletu se provádí pro vyloučení metastáz v kostech u SCLC (Klein, 2006, s. 36). Na podkladě anamnézy, fyzikálního, laboratorního vyšetření a zobrazovacích metod lze stanovit pouze podezření na nádor plic. K určení konečné diagnózy se využívají invazivní metody (cytologické a histologické vyšetření), které představují zátěž na organismus pacienta (Skřičková, Kadlec, 2014, s. 33). Mezi invazivní metody patří diagnostická bronchoskopie (optické posouzení nádoru s odběrem materiálu), perkutánní plicní biopsie (u periferně uložených plicních lézí), mediastinoskopie, thorakoskopie (pro chirurgický staging) a diagnostická videothorakoskopie (peroperační vyšetření) (Šlampa, 2007, s. 174).

2. STRATEGIE LÉČBY KARCINOMU PLIC

Léčebná strategie se u nemalobuněčných a malobuněčných karcinomů plic významně liší. U počátečních stádia NSCLC se primárně volí chirurgický výkon, u pokročilejších stádií radioterapie a chemoterapie. U SCLC se standardně využívá chemoterapie a radioterapie (Šlampa, 2007, s. 175).

2.1 Nemalobuněčný karcinom (NSCLC)

Jednotlivá klinická stádia NSCLC se určují podle mezinárodní klasifikace TNM (tumor – nodus – metastasis) (Skříčková et al., 2018, s. 226). V současnosti se využívá 8. vydání TNM klasifikace, které ve světě vešlo v platnost v roce 2017 (Skříčková a kol., 2017, s. 108).

Tabulka 1: TNM klasifikace karcinomu plic

T	TX	Tumor nelze posuzovat, protože nebyl nalezen ani pomocí diagnostických zobrazovacích metod ani bronchoskopicky, avšak o přítomnosti nádoru svědčí výskyt nádorových buněk ve sputu či bronchiálním výplachu.
	T0	Primární nádor není přítomen.
	Tis	Tzv. karcinom in situ.
	T1	Primární nádor je ≤ 3 cm a okolo něj se vyskytuje plicní tkáň či viscerální pleura. Z hlediska bronchoskopie je rozsah výskytu nádoru ohraničen pouze po lobární bronchy, nesmí se vyskytovat v hlavním bronchu. T1 nádor se dělí na podtypy T1a(mi), T1a, T1b a T1c.
		T1a(mi) je minimálně invazivní adenokarcinom (solitární nádor velikosti ≤ 3 cm lepidického růstu s ≤ 5 mm šířením).
		T1a je nádor velikosti < 1 cm.
		T1b je nádor velikosti > 1 cm a současně ≤ 2 cm.
	T1c je nádor velikosti > 2 cm a současně ≤ 3 cm.	
	T2	Velikost nádoru je > 3 cm a současně ≤ 5 cm anebo musí splňovat alespoň jednu z vyjmenovaných podmínek: <ul style="list-style-type: none"> • vyskytuje se v hlavním bronchu, jakkoliv daleko od bifurkace trachey (karina), • prorůstá do viscerální pleury, • je příčinou atelektázy či obstrukční pneumonie, která postihuje pouze část plíce. T2 nádor se dělí na podtypy T2a a T2b.
		T2a: Velikost nádoru je > 3 cm a zároveň ≤ 4 cm
T2b: Velikost nádoru je > 4 cm a zároveň ≤ 5 cm		

Tabulka 1: TNM klasifikace karcinomu plic - pokračování

T	T3	Velikost nádoru je > 5 cm a současně < 7 cm nebo nádor může mít jakoukoliv velikost, ale musí splňovat alespoň jednu z následujících podmínek: <ul style="list-style-type: none"> • prorůstá do hrudní stěny, nervus phrenicus a parietálního perikardu, • vytváří alespoň jedno samostatné nádorové ložisko, tzv. satelitní uzel, v téže plicním laloku.
	T4	Nádor velikosti > 7 cm nebo může mít jakoukoliv velikost s podmínkou prorůstání do mediastina, bránice, těl obratlů, nervus laryngeus recurrens, velkých cév, srdce, jícnu a trachey. Nebo nádor vytváří alespoň jeden satelitní uzel v jiném laloku téže plíce.
N	NX	Regionální lymfatické uzliny nelze posuzovat.
	N0	Regionální lymfatické uzliny nejsou postiženy nádorem.
	N1	Jsou postiženy peribronchiální, hilové a/nebo intrapulmonální lymfatické uzliny na stejné polovině těla, ve které se vyskytuje nádor.
	N2	Nádor se rozšířil do mediastinálních či subkarinních lymfatických uzlin na stejné polovině těla.
	N3	Jsou postiženy mediastinální či hilové lymfatické uzliny na protilehlé polovině těla nebo skalenové či supraklavikulární lymfatické uzliny na stejné či protilehlé polovině těla.
M	M0	V těle se nevyskytují žádná metastatická ložiska.
	M1	M1a se udává u nádorů, které zakládají samostatné nádorové uzly v protilehlé plíci nebo které způsobují maligní pleurální či perikardiální výpotek (přítomnost nádorových buněk).
		M1b značí přítomnost jednoho metastatického ložiska, které postihuje jeden orgán mimo oblast hrudníku (nebo postižení jedné lymfatické uzliny mimo regionální).
M1c značí přítomnost více než jedné metastázy v jednom či více orgánech mimo oblast hrudníku.		

Zdroj: SKŘIČKOVÁ, Jana a kol. *Základy moderní pneumoonkologie*. 2. vyd. Praha: Maxdorf, 2017, s. 111 - 112. ISBN 978-80-7345-551-4.

Klinické stádium IA, IB

Chirurgický výkon se považuje za jednoznačnou metodu volby (Skřičková et al, 2018, s. 226). Provádí se buď plicní segmentární resekce nebo lobektomie (Pešek, 2009, s. 274). Výjimku tvoří pouze pacienti, u kterých je kontraindikován radikální chirurgický zákrok. U takových pacientů se využívá radioterapie, zejména stereotaktické. U klinického stádia IB, v případě, že je velikost nádoru větší než 4 cm,

se doporučuje adjuvantní chemoterapie. Pětileté přežití pacientů, léčených v klinickém stádiu I, se udává v 70 % případů.

Klinické stádium IIA, IIB

Standardním léčebným postupem je chirurgické radikální řešení s následnou adjuvantní léčbou (Skříčková et al., 2018, s. 226). Při operaci se odebere buď jednotlivý plicní lalok nebo v případě nutnosti i celá plíce, tzv. pneumonektomie (Pešek, 2009, s. 274). Pacienti, u kterých je kontraindikována operace, jsou léčeni pomocí chemoradioterapie. Pokud u nemocných nemůže být aplikována chemoterapie, využívá se pouze radioterapie.

Klinické stádium IIIA

Pokud je nádor operabilní, základní indikací je chirurgický výkon s adjuvantní chemoterapií (Skříčková et al., 2018, s. 226). Pokud není možná operace, využívá se chemoradioterapie (Pešek, 2009, s. 274). Při rozšíření nádoru do lymfatických uzlin v mediastinu je nezbytné využít pooperační radioterapii. Předoperační chemoradioterapie se u klinického stádia IIIA indikuje méně často, převážně u Pancoastova tumoru. Pětileté přežití pacientů po výše uvedené léčbě se udává okolo 50 %.

Klinické stádium IIIB

U stádia IIIB nelze provést chirurgický výkon. Uplatňuje se pouze chemoterapie se zevní radioterapií (souběžnou či následnou) pro zmenšení velikosti nádoru a zlepšení místní kontroly. Souběžná chemoradioterapie by se měla provádět zejména u pacientů s dobrým zdravotním stavem. Léčba karcinomu plic ve stádiu IIIB má za následek nejčastěji jen prodloužení života, existuje pouze malá naděje na úplné vyléčení.

Klinické stádium IV

Stádium IV je charakterizováno tvorbou vzdálených metastáz. Uplatňuje se pouze paliativní léčba. Prvním krokem je systémová chemoterapie. Následuje radioterapie, která se používá pro zmírnění příznaků, vzniklých v souvislosti s onemocněním (Skříčková et al., 2018, s. 226-228). U pacientů s obstrukcí dýchacích cest se využívá endobronchiální laserová koagulace či brachyradioterapie (Pešek, 2009,

s. 274). Někteří pacienti (s mutací genu EGFR, EML4-ALK a ROS) mohou být léčeni pomocí cílené biologické léčby (Skříčková et al., 2018, s. 228).

2.2 Malobuněčný karcinom (SCLC)

V praxi se SCLC dělí na dvě skupiny podle zjednodušené klasifikace. Tato klasifikace stále zachovává princip TNM. U **limitovaného stádia** (LD – limited disease) je postižena vždy jen jedna plíce. Nádor tohoto stádia může infiltrovat lokální uzliny či mít za následek pleurální výpotek, ale nebývá to pravidlem. Pod **extenzivní stádium** spadají veškeré další formy onemocnění.

Malobuněčný karcinom plic se liší od nemalobuněčného vyšší citlivostí k chemoterapii a radioterapii (Skříčková et al., 2018, s. 234). Léčba pomocí chirurgického zákroku se využívá pouze výjimečně, zejména u tzv. velmi limitované nemoci, u které nebyly postiženy regionální lymfatické uzliny (Pešek, 2009, s. 274). Malobuněčný karcinom plic často metastazuje do mozku. Metastatická ložiska v mozku se vyskytují u 10 - 15 % nemocných už při určování diagnózy a u dalších 20 – 30 % se objeví v průběhu léčby. U pacientů, kteří podstoupí standardní léčbu, se ve většině případů provádí profylaktické ozáření mozku. Vlivem tohoto léčebného postupu dochází k 25 % snížení výskytu metastáz do 3 let od léčby a celkově k prodloužení dlouhodobého přežívání.

Limitované stádium (LD)

Limitované stádium se vyskytuje ve 30 % případů onemocnění malobuněčným karcinomem. Z důvodu citlivosti k chemoterapii a radioterapii se u pacientů do 65 – 70-ti let s dobrým zdravotním stavem využívá konkomitantní (souběžné) chemoradioterapie. Ozařovat se začíná souběžně s 1. - 2. cyklem chemoterapie. Mezi běžně využívaná cytostatika v rámci konkomitantní chemoradioterapie patří cisplatina v kombinaci s etoposidem. Spolupůsobení cytostatik s radioterapií je pro organismus toxické, může způsobovat esofagitidu či hematologickou toxicitu. U pacientů starších 70-ti let nebo u pacientů s horším zdravotním stavem se jako první provede chemoterapie a až následně radioterapie. V případě dosažení remise vlivem léčby následuje profylaktické ozáření neurokrania. K remisi dochází u 70 – 90 % nemocných. Chirurgické odstranění nádoru se provádí pouze v případě stanovení rozsahu onemocnění T1-2N0M0. Po operaci vždy následuje

chemoterapie. Při pozitivním nálezu rozsevu nádoru do regionálních uzlin po operaci následuje konkomitantní chemoradioterapie. Medián přežití nemocných se udává přibližně 14 – 20 měsíců. 2-leté přežití je zaznamenáno u méně než 40 % nemocných.

Extenzivní stádium (ED)

Standardní metodou léčby je chemoterapie, která výrazně prodlužuje přežívání pacientů. Používají se stejná cytostatika jako u limitovaného stádia, tedy cisplatina s etoposidem. Rozdílem ale je, že u extenzivního stádia lze v některých případech zaměnit cisplatinu za karboplatinu. Radioterapie se běžně nevyužívá, protože nemá vliv na přežívání pacientů. Používá se pouze při léčbě syndromu horní duté žíly nebo jako paliativní léčba (Skřičková et al., 2018, s. 234).

3. RADIOTERAPIE

Radioterapie se využívá u nemalobuněčných a malobuněčných plicních karcinomů jako potenciálně léčebná či paliativní metoda. Radioterapie může nahrazovat chirurgickou resekci u pacientů s inoperabilním NSCLC ve stádiu I a II nebo u pacientů, kteří odmítají operaci. Modernizace léčebných systémů umožňuje pomalé, avšak znatelné zlepšování v oblasti kurativní léčby. Optimalizace léčby se v současnosti provádí pomocí obrazem řízené radioterapie (IGRT), která ale stále není zcela dokonalá při srovnávání s plánovacím CT a 3D zobrazení při ozařování (Skříčková et al., 2018, s. 228).

Ozařovací podmínky

Plánování radioterapie se zahajuje provedením plánovacího CT. Výsledné CT řezy dávají vznik ozařovacímu plánu, který se připravuje v trojrozměrném plánovacím systému. U limitovaného stádia SCLC se při plánování konkomitantní chemoradioterapie doporučuje využití PET/CT, přičemž CT by se mělo provádět v nádechu a výdechu, tzv. 4D-CT (MZ ČR, 2016, s. 167, 170).

Přístrojové vybavení

V radioterapii se k léčbě využívají vysokofrekvenční lineární urychlovače. Oproti lineárním urychlovačům, které se používají v oblasti fyziky, lze u lékařských lineárních urychlovačů zvolit různou geometrii ozařování. K ozařování dochází z různých úhlů z důvodu snížení rizika poškození zdravé tkáně. Poprvé byly použity v roce 1930 (Podzimek, 2013, s. 168). V současnosti jsou tyto přístroje dodávány zejména dvěma výrobci: Varian a Elekta (Ullmann, 2013, s. 135).

Lineární urychlovač je tvořen vakuovou komorou, uvnitř které se nachází zdroj nabitých částic (elektronů), vysokofrekvenční elektrody a terč. Elektrody jsou napojené na vysokofrekvenční generátor. Zdroj nabitých částic emituje elektrony, které postupně prochází mezi elektrodami. Při výskytu elektronu uvnitř elektrody, nelze tuto částici žádným způsobem ovlivnit. Následně dojde k přepólování elektrod a elektron začne být odpuzován elektrodou, ve které se zrovna nachází, na druhou elektrodu, která jej přitahuje. Tímto způsobem je elektrostaticky ovlivňován a dochází k jeho urychlení. Elektrony jsou uvnitř lineárních urychlovačů urychlovány na kinetickou energii od 4 MeV do 25 MeV (Podzimek, 2013, s. 168-169). Takto

urychlené elektrony dopadají na brzdny terčik, vyrobený z těžkého kovu (nejčastěji wolframu). Terčik je tvořen destičkou, 2 - 3 cm širokou, která je ztenčena v místě dopadu svazku elektronů na 3 mm. Šíře destičky je podstatná z důvodu odvádění tepla, protože přibližně 99 % kinetické energie elektronů se zde mění v teplo. Pouze 1 % kinetické energie se přemění principem transmise na brzdny záření, které vychází ve stejném směru jako původní elektronový svazek. U urychlovačů využívajících vyšší energie (okolo 20 MeV) bývá lineární urychlovač v poloze kolmo na gantry a pomocí vychylovacího elektromagnetu je elektronový paprsek směřován do transversálního směru ozařování. Urychlovače využívající nižší energie neobsahují elektromagnet a vše u nich probíhá přímočaře.

Svazek brzdny záření γ je při výstupu z terčiku kuželovitého tvaru. Kuželovitý svazek není homogenní, tzn. nemá stejnou intenzitu záření ve všech místech (v centru je mnohonásobně vyšší). Proto urychlovače obsahují homogenizační filtr, který je ve tvaru disku, uprostřed kuželovitě ztlustělý. Uprostřed filtru se absorbuje nejvíce záření, což směrem k okrajům klesá a tím se vyrovnává intenzita svazku záření. K úpravě záření se dále využívají kolimátory. Jedná se o soustavu clon, která odstíní záření v nežádoucím směru a upraví tak svazek do výsledného tvaru. Nejdokonalejší úpravu svazku zajišťuje MLC kolimátor, jenž je tvořen soustavou pohyblivých lamel. Clonění pomocí kolimátoru ale není zcela dokonalé, vysokoenergetické záření částečně prochází skrz okraj lamel a vytváří tzv. **polostín**. Uvnitř těla pacienta dochází k částečnému **rozptylu** γ -záření. Tyto dva efekty, projevující se na periférii svazku záření, dávají vznik tzv. dávkovému polostínu. Dávkový polostín má vliv na isodósní křivky, a proto je potřeba jej zahrnout do plánování radioterapie (Ullmann, 2013, s. 134-139).

Při ozařování karcinomu plic se přednostně využívá nižších energií svazku. V případě paliativního ozáření fotonovými svazky lze využít i kobaltový ozařovač (MZ ČR, 2016, s. 167).

Cílové objemy

Cílové objemy jsou definovány podle mezinárodního doporučení ICRU Reportu 50 (Šlampa, 2005, s. 34). U radikální a neoadjuvantní chemoradioterapie se definují cílové objemy GTV, CTV, ITV a PTV. **GTV** neboli nádorový objem je vymezen celým rozsahem nádoru i s infiltrovanými lymfatickými uzlinami. Nejlépe se GTV stanovuje pomocí PET/CT. **CTV** neboli klinický cílový objem tvoří objem GTV společně s okolní

oblastí možného mikroskopického šíření (MZ ČR, 2016, s. 167). Tento lem nelze stanovit diagnostickými metodami. V praxi se určuje pomocí zkušeností s lokálním šířením nádoru (Šlampa, 2005, s. 34-35). Rozsah lemu je obvykle 6 – 8 mm od okraje nádoru. **ITV** neboli interní cílový objem je tvořen objemem CTV společně s bezpečnostním lemem, který je potřeba vzít v úvahu v důsledku dýchacích pohybů. ITV se zakresluje pomocí 4D-CT, ale existuje i možnost použití respiratory gatingu. **PTV** neboli plánovací cílový objem je tvořen objemem ITV s lemem, který zahrnuje nepřesnost při nastavení. Velikost lemu je na každém pracovišti různá z důvodu odlišnosti technického vybavení, obvykle bývá okolo 5 mm.

U pooperační radioterapie se GTV určuje jen při R2 resekci. V případě paliativní radioterapie jsou definice objemů pro každého pacienta naprosto individuální. Stanovují se podle zdravotního stavu pacienta a podle rozsahu a umístění nádoru. U SCLC se v některých případech provádí preventivní ozáření mozku, kdy CTV je tvořen celým nitrolebím a PTV je tvořen CTV společně s 0,5 cm lemem.

Ozařovací techniky

V současnosti se pro ozařování karcinomu plic využívají techniky 3D-konformní radioterapie a radioterapie s modulovanou intenzitou svazku. Při paliativní radioterapii se používají techniky konvenční radioterapie s využitím kombinace dvou protilehlých polí AP/PA. Při ozařování mozkovny u SCLC se obvykle používá technika dvou protilehlých LL polí.

Frakcionace a dávka záření

Při radikální a konkomitantní chemoradioterapii je ozařování běžně rozloženo do 30 – 35-ti frakcí (MZ ČR, 2016, s. 167, 170). Standardně se ozařuje pomocí jednotlivé dávky 1,8 – 2 Gy, která se aplikuje jednou denně, pětkrát za týden (Šlampa, 2005, s. 114). Celková dávka se udává v rozmezí 60 – 70 Gy. V případě použití jiných frakcionačních režimů se aplikuje biologicky ekvivalentní dávka.

Při předoperační radioterapii se používá celková dávka 45 – 50 Gy v průběhu 5-ti týdnů. Celková dávka u pooperační radioterapie se pohybuje v rozmezí 50 – 70 Gy podle velikosti pooperačního rezidua nádoru. V případě paliativní radioterapie se velikosti dávek záření a frakcionace stanovují zcela individuálně podle zdravotního stavu pacienta a rozsahu nádoru (MZ ČR, 2016, s. 167). Využívají se jak zkrácené, tak i prolongované formy frakcionace (Skřičková a kol., 2017, s. 252).

Frakcionace a dávky záření jsou u malobuněčných karcinomů odlišné. Využívají se hyperfrakcionační nebo normofrakcionační režimy. V rámci hyperfrakcionačního režimu se aplikuje celková dávka 45 Gy ve 30-ti frakcích po dobu 3 týdnů. Jednotlivá dávka 1,5 Gy se aplikuje dvakrát denně s minimálním rozestupem 6-ti hodin mezi jednotlivými frakcemi. Normofrakcionační režim odpovídá režimu u NSCLC, tedy se používá celková dávka 60 – 70 Gy. U preventivního ozáření mozku se aplikuje celková dávka 25 Gy v průběhu 10-ti frakcí, lze využít i varianty aplikace 30 Gy za 15 frakcí nebo 20 Gy za 5 frakcí (MZ ČR, 2016, s. 171).

Kritické orgány

V průběhu ozařování dochází nejen k ozáření samotného nádoru, ale současně i k ozáření okolních zdravých orgánů a tkání. Dávky záření, které se nachází mimo toleranční rozmezí ozařovaných okolních struktur, způsobují poškození daných orgánů. U každého orgánu se udává jiná toleranční dávka (Binarová, 2010, s. 196). Pro sériové kritické orgány je doporučeno udávat maximální dávku (D_{max}). Pro paralelní kritické orgány je doporučeno udávat průměrnou dávku (D_{mean}) nebo objemovou dávku (V_D). V_D se rovná objemu orgánu v procentech, který obdrží dávku D a vyšší (SÚJB, 2014, s. 14).

Mezi kritické orgány při ozařování plic v oblasti hrudníku patří mícha, srdce, plíce, jícen a brachiální plexus. V případě míchy se udává maximální toleranční dávka $D_{max} \leq 50$ Gy s rizikem myelopatie 0,2 %. V případě celého srdce se udává objemová dávka $V_{25} < 10$ %. U rizika perikarditidy se udává průměrná dávka $D_{mean} < 26$ Gy a objemová dávka $V_{30} < 46$ %. U plic se doporučuje $V_{20} \leq 25$ % a $D_{mean} \leq 20$ Gy pro obě plíce současně. U pacientů po pneumonectomii se doporučuje $V_5 < 60\%$, $V_{20} < 4-10\%$ a $D_{mean} < 8$ Gy. Pro jícen jsou doporučené hodnoty $D_{mean} < 34$ Gy a $V_{50} < 40$ %, pro brachiální plexus $D_{max} < 66$ Gy (MZ ČR, 2016, s. 168).

Stereotaktická radioterapie

Stereotaktická radioterapie (SBRT) je technika, která umožňuje ozářit nádor s milimetrovou přesností, s využitím nižšího počtu frakcí (nejčastěji 1 – 5), s možností aplikace vyšší jednotlivé dávky a s prudkým poklesem dávky mimo ozařovaný objem (Ćwierotka, 2016, s. 43). Stereotaxe se využívá k ozařování malých cílových objemů, nepřesahujících průměr 4 cm. V oblasti plic se využívá převážně pro ozařování NSCLC malých rozměrů v klinickém stádiu I, u kterých nelze použít operaci. V těchto

indikacích SBRT operaci konkuruje. Běžně se aplikuje celková dávka 54 Gy ve 3 frakcích nebo lze použít i 48 Gy ve 4 frakcích. U centrálně uložených nádorů, které se nachází blíže než 2 cm od hlavních či lobárních bronchů, je potřeba snížit jednotlivou dávku na 5 – 8 Gy z důvodu vyššího rizika toxicity (Zemanová, 2018, s. 156). Stereotaktickou radioterapii lze použít i v případě malého počtu metastáz v mozku, může tak významně prodloužit přežívání těchto pacientů (Ćwierka, 2016, s. 44).

Brachyterapie

Brachyterapie u karcinomu plic spočívá v umístění zářiče do lumen bronchu, tzv. intraluminální brachyterapie. Indikuje se u stenóz bronchu způsobených útlakem či prorůstáním nádoru nejčastěji jako paliativní řešení (MZ ČR, 2016, s. 168). V současnosti se v brachyterapii běžně využívají zářiče s vysokým dávkovým příkonem, tzv. HDR (high dose rate). Jedná se především o ^{192}Ir , které se zavádí intrabronchiálně do místa stenózy pomocí intrabronchiálních aplikátorů. Tyto aplikátory se zavádí pomocí bronchoskopu pod vizuální kontrolou pneumologa (Skřičková a kol., 2017, s. 152, 253).

Brachyterapii lze používat buď samostatně, nebo souběžně se zevní radioterapií (Skřičková et al., 2018, s. 228). U SCLC se využívá velmi vzácně (MZ ČR, 2016, s. 171). V rámci samostatné brachyterapie se aplikuje jednotlivá dávka 6 – 8 Gy ve 2 – 3 frakcích nebo lze využít i jednorázovou dávku 10 Gy. Při souběžném použití se zevní radioterapií lze aplikovat jednotlivou dávku 5 Gy ve 3 – 4 frakcích nebo 7 – 8 Gy ve 2 frakcích (Skřičková a kol., 2017, s. 253).

Sledování po radioterapii

Pacienti po dokončené radioterapii dochází na pravidelné kontroly k pneumologovi, radiačnímu nebo klinickému onkologovi, kde se sleduje možný výskyt nežádoucích účinků po ozařování (MZ ČR, 2016, s. 168). Dále se sleduje potenciální progresse onemocnění. Při těchto klinických vyšetřeních bývá často zachycena recidiva onemocnění. Frekvence kontrol po ukončené radioterapii se v prvním roce doporučuje co 3 měsíce, v 2. a 3. roce co 4 měsíce, ve 4. a 5. roce po půl roce a v dalších letech pouze jednou ročně (Skřičková a kol., 2017, s. 327-328).

3.1 3D-konformní radioterapie (3D-CRT)

Trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT), zkráceně jen konformní radioterapie, patří mezi moderní ozařovací techniky. Předchůdce konformní radioterapie, rotační technika, se poprvé objevila v 60. letech 20. století. Plnohodnotná 3D-CRT se objevila v 70. letech v souvislosti s vynálezem CT, avšak do klinické praxe byla zavedena v 80. – 90. letech 20. století (Šlampa, 2007, s. 56-57).

Cílem konformní radioterapie je aplikovat vysokou radiační dávku, která dokáže zničit nádor, co nejpřesněji do oblasti nádoru a současně co nejméně poškodit okolní zdravé tkáně (Šlampa, 2005, s. 33). Dávka záření mimo oblast nádoru prudce klesá, čímž se minimalizuje riziko ozáření okolních zdravých tkání (Ullmann, 2013, s. 145). Jak už plyne z názvu konformní radioterapie (conform = přizpůsobit), tato ozařovací technika má snahu co nejvíce přizpůsobit tvar cílového objemu nepravidelnému tvaru nádoru. Důsledkem toho je možnost zvýšit dávky záření bez rizika dalšího poškození zdravých struktur (Šlampa, 2005, s. 33). V souvislosti se zvyšováním dávky se zvyšuje i lokální kontrola nádoru. Lokální kontrola ovlivňuje celkové přežívání nemocných s karcinomem plic, čím je vyšší, tím déle se pacienti dožívají (Šlampa, 2007, s. 57).

Mezi hlavní příčiny lokální recidivy nádoru po ukončené radioterapii patří: nedokonalá lokalizace cílového objemu a nedostatečná aplikovaná dávka. Tyto nedokonalosti dokáže konformní radioterapie eliminovat. Základem pro 3D-CRT je **trojrozměrné (3D) plánování**. 3D plánování je založeno na přesném vymezení nádoru pomocí CT. V některých případech se využívá i pozitronové emisní tomografie (PET), která je schopná detekovat hranici nádoru na mikroskopické úrovni (Šlampa, 2005, s. 34). U plánovacího CT je potřeba zajistit snadno reprodukovatelnou polohu pacienta pomocí fixačních pomůcek, která je důležitým předpokladem pro maximálně úspěšnou léčbu (SÚJB, 2014, s. 12). Běžně se využívají CT řezy s co nejmenšími rozestupy (2 – 8 mm) pro velmi přesné zobrazení (Šlampa, 2007, s. 57). Následně se CT řezy převedou pomocí plánovacího systému z 2D do 3D a vzniká tak léčebný plán v prostoru (Binarová, 2010, s. 94). 3D plánování se provádí z pohledu svazku záření (BEV), což slouží k ideálnímu tvarování svazku. Často se využívá ozařovací techniky s více poli (Šlampa, 2007, s. 57). V rámci tvorby ozařovacího plánu je potřeba zvolit a zakreslit veškeré objemy,

kritické orgány a předepsat potřebné dávky. Na podkladě zkušeností s frakcionovanou konformní radioterapií byla vytvořena doporučení na dávkově-objemová kritéria (DVH) u kritických orgánů, která se doporučuje nepřekračovat kvůli možnému vzniku komplikací v souvislosti s léčbou (SÚJB, 2014, s. 14). Dávkově-objemový histogram (DVH) vyjadřuje grafické znázornění statistického výpočtu D_{min} , D_{max} a D_{mean} v kritických orgánech vyjádřených v procentech jejich objemu. Na ose x je znázorněna dávka v Gy a na ose y objem orgánu v procentech (Binarová, 2010, s. 96). Izodózový plán lze vytvořit ve více rovinách: transversální, frontální i sagitální (Šlampa, 2007, s. 57). Důležitým kritériem pro organizaci svazků záření je porovnání léčeného objemu (TV) s plánovacím cílovým objemem (PTV), který by měl prostorově odpovídat (konformovat). Míru shody udává tzv. index konformity (IC), který by se v ideálním případě měl rovnat 1 (Šlampa, 2005, s. 35). Optimalizace ozařovacího plánu se provádí na podkladě zhodnocení dávkové distribuce a DVH nejen vizuálně, ale i podle kritérií daných jednotlivými pracovišti (SÚJB, 2014, s. 15).

DRR neboli digitálně rekonstruované rentgenogramy se používají jak při simulaci, tak i při verifikaci (Šlampa, 2007, s. 57). Na DRR lze vidět celou oblast zájmu vymezenou pomocí CT včetně vykresleného tvaru ozařovacího pole, ve kterém se nachází cílové struktury (Binarová, 2010, s. 95). Verifikace se provádí pravidelně za pomoci elektronického portálového zobrazovacího systému, EPID (Šlampa, 2007, s. 57). Verifikace léčby spočívá zejména v pořízení verifikačních snímků před vlastním ozářením (SÚJB, 2014, s. 18). Tyto snímky se srovnávají se snímky ze simulátoru nebo s DRR pro stanovení geometrických odchylek při ozařování (Šlampa, 2007, s. 57).

Ozařovací pole se tvaruje pomocí kolimačních systémů. Dříve se využíval kolimační systém, který tvaroval svazek záření do čtverce nebo obdélníku s rozměry 4 - 40 cm. Dokonalejší byl systém, který upravoval tvar svazku záření vykrývacími bloky. Tyto bloky se vyráběly ze speciálních slitin těžkých kovů naprosto individuálně pro každého nemocného na podkladě plánovacího CT. Bloky dokázaly vytvarovat svazek záření tak, aby kopíroval nepravidelný tvar nádoru. Připevňovaly se na speciální polykarbonátovou desku mezi hlavici lineárního urychlovače a pacienta. Vykrývací bloky se musely upevňovat pro každé ozařované pole zvlášť. V dnešní době se využívají tzv. mnoholistové (multileaf) kolimátory. Systém je tvořený z mnoha tenkých lamel, které se pohybují na sobě nezávisle. Jednotlivá lamela

dokáže pomocí počítače změnit svou polohu, aniž by se změnila poloha jakékoliv jiné lamely. Vše je tedy plně automatizované a není potřeba asistence personálu jak u výše popsaných kolimačních systémů (Šlampa, 2005, s. 36). Pohyb MLC kolimátoru a gantry by měl být graficky znázorněn na monitoru počítače (SÚJB, 2014, s. 19).

V porovnání s konvenční radioterapií má 3D-CRT mnoho výhod. Hlavní výhodou je možnost zvyšování dávky záření v cílovém objemu, aniž by došlo k většímu poškození okolních zdravých struktur. S tím souvisí lepší lokální kontrola a snížení vzniku nežádoucích účinků léčby. Nevýhodou avšak zůstává potřeba kvalitního přístrojového a personálního vybavení pracoviště (Šlampa, 2005, s. 38).

Klinické využití

3D-konformní radioterapie se v současnosti používá jako standardní ozařovací technika u bronchogenního karcinomu (Zemanová, 2015, s. 17).

3.2 IMRT

Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT) je ozařovací technika, která je založena na úpravě intenzity záření napříč celým svazkem. V důsledku je v cílovém objemu rozložena intenzita dopadajícího záření nestejně, což má za následek lepší prostorovou dávkovou distribuci než u konformní radioterapie.

Nejjednodušší metoda IMRT se provádí pomocí konvenčního plánování, což by odpovídalo více 3D-CRT, avšak vlastní provedení již plně odpovídá technice IMRT. Její princip je založen na rozdělení jednoho pole na několik dílčích polí vytvářených kolimátorem, zároveň nejméně jedno z nich by mělo být vymezeno tak, aby minimalizovalo iradiaci okolních zdravých tkání. Při ozařování se postupně za sebou ozáří jednotlivá dílčí pole. Výslednou dávkovou distribuci celého ozařovacího pole poté určuje superpozice dílčích polí.

Při ozařovací technice IMRT je běžně používáno **inverzní plánování**. V rámci konvenčního plánování se postupuje spíše metodou „pokus – omyl“, kdy se prvně zvolí počet, vzájemné uspořádání a modifikace polí. Plánovací software poté vypočítá prostorovou distribuci dávky a vygeneruje objemové histogramy. Následně lékař hodnotí celkové pokrytí dávkou v cílovém objemu a míru ozáření kritických orgánů. Výše uvedený postup se opakuje do doby, než lékař získá požadovaný

ozařovací plán. Při inverzním plánování se postupuje v opačném pořadí. Lékař v první řadě zadá požadované parametry ozařovacího svazku a cílového objemu, včetně kritických orgánů. Tyto parametry se zadávají buď pomocí čísel nebo graficky, pomocí DVH. Pro jednotlivé cílové orgány lze zadat minimální a maximální dávky a taktéž tzv. koeficienty priority. V poslední fázi plánovací systém každému svazku záření vypočítá vyhovující intenzitu. Plánovací software do procesu vypočítávání intenzity svazku zahrnuje elektronovou denzitu tkání, získanou z CT vyšetření (Šlampa, 2007, s. 63). Elektronová denzita je vyjádřena pomocí Hounsfieldových jednotek, které odpovídají stupním šedi jednotlivých tkání (Binarová, 2010, s. 94). Plánovací software pracuje cca 10 – 20 minut a po celou dobu respektuje parametry zadané lékařem (Šlampa, 2007, s. 63).

Tvarování a modulace svazku záření a tedy i výsledného ozařovacího pole se provádí pomocí moderního kolimačního systému MLC, který je umístěn na výstupu fotonového svazku z lineárního urychlovače. MLC neboli mnoholamelový kolimátor je tvořen z cca 60 – 120-ti jednotlivých lamel o tloušťce 5 – 10 mm, které se nezávisle na sobě pohybují. Jejich pohyb zajišťují elektromotorky řízené počítačem. Elektronicky lze vytvarovat jakýkoliv otvor, v případě potřeby i více otvorů, které dokáží rozdělit svazek záření. Kraje lamel jsou vytvarovány tak, aby kopírovaly rozbíhavost svazku záření pro redukci polostínu. Princip modulace intenzity svazku u techniky IMRT spočívá v ozařování z různých směrů, kdy se zároveň neustále mění polohy jednotlivých lamel. Svazek záření se v podstatě rozdělí na několik paprsků, které mají odlišnou intenzitu (Ullmann, 2013, s. 142). Relativní intenzity jednotlivých paprsků se převedou do pohybů lamel (Binarová, 2010, s. 78). S modulací intenzity ozařovacího svazku souvisí regulace dávky v cílovém objemu (Ullmann, 2013, s. 143).

Technika IMRT využívá kombinování více ozařovacích polí. Každé pole je rozděleno na více dílčích polí, vytvarovaných MLC kolimátorem (Binarová, 2010, s. 78-79). Vlivem ozařování z různých směrů dochází k minimalizování ozáření okolních zdravých tkání (Ullmann, 2013, s. 143). Na podkladě technického provedení se ozařovací technika IMRT v klinické praxi nejčastěji dělí na dvě metody. **Step-and-shoot** technika neboli technika mnoha statických polí využívá k modulaci intenzity svazku několik polí, každé z nich se dělí na 5 – 10 rozdílně tvarovaných segmentů (Šlampa, 2007, s. 63). Provedení metody spočívá v pohybu lamel MLC pouze v pauzách mezi jednotlivými ozářeními. V pauze se pohybem lamel v MLC

vytváří potřebný otvor (Ullmann, 2013, s. 143). Přes tento otvor se ozáří první segment, lamely se přesunou do jiné pozice a ozáří se další segment a to se opakuje do doby, než se ozáří všechny segmenty daného pole. Poté se pootočí gantry o potřebný úhel a pokračuje se ve stejném postupu u dalšího pole. Druhou možnou metodou je **sliding-windows** technika neboli technika s dynamickým MLC kolimátorem (Šlampa, 2007, s. 63). Princip této metody spočívá v neustálém pohybu lamel kolimátoru, které svým plynulým přemísťováním tvarují svazek v průběhu ozařování. Vytváří „klouzavá posuvná okénka“. Lamely se pohybují synchronizovaně s otáčením gantry. Tento synchronizovaný pohyb je řízený elektronicky pomocí softwaru (Ullmann, 2013, s. 143). Software řídí nejen pohyb, ale i rychlost posunu jednotlivých lamel (Šlampa, 2007, s. 63-64). V souvislosti s otáčením gantry se mění dávkový příkon, což vede k modulaci svazku záření. Proto se v některých publikacích tato metoda uvádí jako IMAT (Intensity Modulated Arc Therapy neboli intenzitou modulovaná úhlová radioterapie) (Ullmann, 2013, s. 143).

Výhody IMRT odpovídají výhodám u konformní radioterapie. Hlavní výhodou je možnost ozářit nádory poblíž kritických orgánů (lze vytvořit konkávní tvary plánovacích cílových objemů). Technika IMRT ale přináší poměrně velké množství nevýhod. Patří sem potřeba kvalitního technického vybavení, včetně speciálního plánovacího softwaru pro inverzní plánování, dále pak potřeba kvalifikovaného a zkušeného personálu a časová náročnost na přesné stanovení veškerých objemů, na inverzní plánování a verifikaci. Velkou nevýhodou jsou i vysoké finanční náklady spojené s přístrojovým, fixačním a dozimetrickým vybavením (Binarová, 2010, s. 79-80).

Klinické využití

I když neexistuje dostatečné množství dat, které by prokazovaly klinické přínosy techniky IMRT, za poslední desetiletí se začala využívat čím dál častěji při léčbě pokročilejších stádií NSCLC (Ling, 2016, s. 22). IMRT se využívá převážně u cílových objemů konkávních tvarů, které se nacházejí v blízkosti rizikových orgánů (SÚJB, 2014, s. 11). U techniky IMRT se předpokládá potenciál dalšího možného navýšování dávky v cílovém objemu za současného šetření rizikových orgánů – srdce, míchy a jícnu (Ling, 2016, s. 22). Dozimetrické studie prokázaly možné snížení dávek pro kritické orgány (jícen, srdce, mícha, plicní D_{mean} a plicní V_{20}),

ale nevýhodou zůstává fakt, že dojde k ozáření vyššího objemu plic nižší dávkou (Ćwierka, 2016, s. 43).

3.3 Srovnání 3D-CRT s IMRT

První je potřeba zmínit rozdíly v technickém provedení: plánování radioterapie (3D-CRT – 3D plánování, IMRT – inverzní plánování) a modulace svazku záření (3D-CRT – modulace tvaru, IMRT – modulace intenzity svazku) (Šlampa, 2007, s. 56-57, 63-64). Technika IMRT je oproti 3D-CRT technicky i časově náročnější (SÚJB, 2014, s. 11). Při konformní radioterapii je průměrná doba ozařování cca 4 minuty, u techniky IMRT se čas strávený v ozařovně pro pacienta prodlužuje na 10 – 18 minut v závislosti na počtu ozařovacích polí a jednotlivých segmentů v polích. Toto kritérium je potřeba zohlednit u pacientů s horším zdravotním stavem (Binarová, 2010, s. 81).

Výsledky studií, které porovnávají techniky IMRT a 3D-CRT z hlediska toxicity u pokročilejších stádií NSCLC jsou rozporuplné. Existuje studie, která se shoduje s některými dřívějšími retrospektivními studii, jejíž výsledky poukazují na nižší riziko výskytu poradiační pneumonitidy u techniky IMRT ve srovnání s 3D-CRT (Ling, 2016, s. 22-23). Podle výsledků jiné metaanalýzy u techniky IMRT ve srovnání s 3D-CRT se výrazně snížilo riziko poradiační pneumonitidy, ale současně se zvýšilo riziko poradiační esofagitidy (Hu et al., 2016, s. 1).

Zatím nebyly provedeny prospektivní randomizované studie, které by srovnávaly techniku IMRT s 3D-CRT z hlediska přežívání pacientů po dokončené radioterapii. Výsledky jedné provedené studie ukázaly, že přežití pacientů s NSCLC v klinickém stádiu III bylo u IMRT srovnatelné nebo mírně lepší oproti 3D-CRT, avšak tyto výsledky je stále potřeba potvrdit prospektivní randomizovanou studií (Kong, Hong, 2016, s. 7233-7234).

4. ROLE RADIOLOGICKÉHO ASISTENTA V RADIOTERAPII KARCINOMU PLIC

Před vlastním ozáření je potřeba provést plánovací CT. Prvně se musí zvolit stabilní a snadno reprodukovatelná poloha pacienta (SÚJB, 2014, s. 12-13). Radiologický asistent pacienta uloží do standardní polohy na zádech s rukama za hlavou s použitím fixačních pomůcek (tzv. wingstep). V případě paliativního ozáření se obvykle využívá poloha na zádech s rukama podél těla. Další využívanou fixační pomůckou je maska, která se používá při profylaktickém ozáření krania u SCLC (MZ ČR, 2016, s. 167, 170). Použité fixační pomůcky musí radiologický asistent zaznamenat do dokumentace, která musí být dostupná na ozařovnách. Radiologický asistent následně zakreslí orientační značky na tělo pacienta. Konečné značky jsou zakresleny až při prvním ozáření, které stanoví lékař po srovnání DRR snímků se snímky z CT simulátoru. Poté se provede plánovací CT ve stanovené ozařovací poloze s fixačními pomůckami (SÚJB, 2014, s. 13-16). Rozsah CT u plic je doporučován od nadklíčkové oblasti po dolní póly ledvin (Klein, 2006, s. 33). Na pořízených snímcích by neměly být žádné výrazné artefakty.

Následně lékař zakreslí cílové objemy, kritické orgány a předepíše potřebné dávky. Vznikne tak ozařovací plán. Při prvním ozáření radiologický asistent společně s lékařem provedou korekci nastavení pacienta (on-line a off-line korekci). On-line korekce spočívá v pořízení verifikačních snímků a vypočítání odchylky těsně před ozářením. Následuje off-line korekce, při které dojde k zablokování stolu ve třech směrech (předozadním, bočním a vertikálním). Toho se využívá u dalších frakcí ozáření pro redukci systematické chyby nastavení. Off-line vyhodnocení zajišťuje případné překreslení značek pro lasery na těle pacienta v průběhu dalších ozáření, např. při změně hmotnosti pacienta. Před každým ozářením je doporučeno, aby radiologický asistent v ozařovně zkontroloval všechny pohyby ozařovače okolo pacienta pro vyloučení možné kolize ozařovače s pacientem. Jde o poslední možné zachycení případné chyby (SÚJB, 2014, s. 13-19).

Při nastavení pacienta do ozařovací polohy směřují veškeré paprsky do středu cílového objemu (izocentra) pod povrchem těla pacienta, tzv. nastavování na ISO (SAD – source axis distance). Zdroj a izocentrum jsou u lineárního urychlovače od sebe vzdálené 100 cm. Při tomto nastavování se promítají 3 poziční lasery do značek, zakreslených na těle pacienta. Následuje ozáření, které probíhá podle

ozařovacích podmínek: kvalita záření a jeho filtrace, ozařovací vzdálenost, ozařované pole, ozařovaný objem a ozařovací čas (Binarová, 2010, s. 44-45).

ZÁVĚR

Tato přehledová bakalářská práce se věnuje tématu radioterapie karcinomu plic se zaměřením na techniky 3D-konformní radioterapii a IMRT. Téma jsem zvolila z důvodu významnosti problematiky, protože karcinom plic v současnosti stále patří mezi nejčastější onkologická onemocnění. Výskyt bronchogenního karcinomu na území České republiky má stále vzrůstající tendenci. Smutným faktem zůstává, že pacienti s karcinomem plic přicházejí k lékaři až s pokročilejšími stádii onemocnění, kdy už bývá prognóza velmi špatná. Proto je potřeba této problematice věnovat pozornost, zejména z hlediska prevence, která by se měla snažit o eliminaci nejzásadnějšího rizikového faktoru karcinomu plic, a to kouření tabáku.

Radioterapie hraje významnou roli v léčbě karcinomu plic, společně s chirurgickým řešením a chemoterapií. Výsledky léčby ale stále nejsou uspokojivé kvůli vysoké úmrtnosti pacientů s karcinomem plic. V souvislosti s rozvojem medicíny se objevují nové možnosti léčby. V případě radioterapie u karcinomu plic se jedná o metodu IMRT. V současnosti se za standardní ozařovací techniku v léčbě karcinomu plic považuje 3D-konformní radioterapie, při které se aplikuje vysoká homogenní dávka do cílového objemu za snahy co nejméně poškodit okolní zdravé tkáně. Technika IMRT v sobě skýtá potenciál pro navyšování dávek v cílovém objemu za současného šetření kritických orgánů, avšak pro velké obavy z toxicity, zejména poradiační pneumonitidy, nebývá v současnosti tak často využívána.

Tato bakalářská práce předkládá dohledané poznatky o dané problematice, čímž se podařilo splnit stanovené cíle. Dohledané poznatky by mohly být přínosné pro studenty či radiologické asistenty pro seznámení se s danou problematikou.

REFERENČNÍ SEZNAM

1. BINAROVÁ, Andrea. *Radioterapie*. 1. vyd. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, 2010, 253 s. ISBN 978-80-7368-701-4.
2. ČWIERTKA, Karel. Význam radioterapie v léčbě karcinomu plic. In: *Jak se vyvíjí léčba karcinomu plic*. Olomouc: Solen, 2016, 42 - 45. ISBN 978-80-7471-165-7.
3. HU, Xingsheng et al. Is IMRT Superior or Inferior to 3DCRT in Radiotherapy for NSCLC? A Meta-Analysis. *PloS ONE*. 2016, 11(4), 1 - 15. doi: 10.1371/journal.pone.0151988
4. KASAN, Peter et al. *Národní směrnice pro optimální diagnostiku a terapii bronchogénneho karcinómu*. 5. vyd. Praha: Farmakon Press, 2016, 36 s. ISBN 978-80-906589-2-9.
5. KLEIN, Jiří. *Chirurgie karcinomu plic*. 1. vyd. Praha: Grada, 2006, 220 s. ISBN 80-247-1384-5.
6. KONG, Moonkyoo a Seong Eon HONG. Comparison of survival rates between 3D conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Onco Targets and Therapy*. 2016, 9, 7227 - 7234. ISSN 1178-6930. doi: 10.2147/OTT.S124311
7. KRÁLÍKOVÁ, Eva et al. Léčba závislosti na tabáku jako standardní součást onkologické péče. *Časopis lékařů českých* [online]. Praha: ČLS JEP, 2018, 157(5), 244 – 247 [cit. 2019-03-30]. ISSN 1805-4420. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/casopis-lekaru-ceskych/2018-5-3/download?hl=cs>
8. LING, Diane C. et al. Comparison of Toxicity Between Intensity- Modulated Radiotherapy and 3-Dimensional Conformal Radiotherapy for Locally Advanced Non-small-cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer*. 2016, 17(1), 18 - 23. doi: 10.1016/j.dlc.2015.07.006

9. Ministerstvo zdravotnictví ČR. Národní radiologické standardy – radiční onkologie. *Věstník MZ ČR*. 2016, 2, 62 - 202. ISSN 1211-0868.
10. PEŠEK, Miloš. Současná situace a pokroky v diagnostice a léčbě bronchogenního karcinomu. *Interní medicína pro praxi* [online]. Olomouc: Solen, 2009, 11(6), 272 – 275 [cit. 2019-02-10]. ISSN 1803-5256. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2009/06/05.pdf>
11. PODZIMEK, František. *Radiologická fyzika: fyzika ionizujícího záření*. 1. vyd. Praha: České vysoké učení technické, 2013, 334 s. ISBN 978-80-01-05319-5.
12. SKŘIČKOVÁ, Jana. Nenalobuněčný karcinom plic – pokroky v léčbě. *Onkologie* [online]. Olomouc: Solen, 2018, 12(4), 151 [cit. 2019-02-11]. ISSN 1803-5345. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/xon/2018/04/01.pdf>
13. SKŘIČKOVÁ, Jana a Bohdan KADLEC. Příznaky a rizika karcinomu plic. *Medicína pro praxi* [online]. Olomouc: Solen, 2014, 11(1), 30 – 33 [cit. 2019-01-30]. ISSN 1803-5310. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2014/01/07.pdf>
14. SKŘIČKOVÁ, Jana a kol. *Základy moderní pneumoonkologie*. 2. vyd. Praha: Maxdorf, 2017, 561 s. ISBN 978-80-7345-551-4.
15. SKŘIČKOVÁ, Jana et al. Karcinom plic. *Časopis lékařů českých* [online]. Praha: ČLS JEP, 2018, 157(5), 226 – 236 [cit. 2019-03-30]. ISSN 1805-4420. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/casopis-lekaru-ceskych/2018-5-3/download?hl=cs>
16. ŠLAMPA, Pavel et al. *Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů*. 1. vyd. Praha: Galén, 2005, 167 s. ISBN 80-7262-276-5.

17. ŠLAMPA, Pavel et al. *Radiační onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2007, 457 s. ISBN 978-80-7262-469-0.
18. ULLMANN, Vojtěch. *Aplikace ionizujícího záření v radiologických oborech*. 1. vyd. Ostrava: Ostravská univerzita, 2013, 182 s. ISBN 978-80-7464-211-1.
19. ÚZIS. Novotvary ČR. *Zdravotnická statistika: Novotvary ČR* [online]. 2016 [cit. 2019-04-04]. ISSN 1210-857X. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/publikace/novotvary-2016>.
20. *Zavedení systému jakosti při využívání významných zdrojů ionizujícího záření v radioterapii: Bezpečné používání moderních radioterapeutických metod*. Praha: SÚJB, 2014, 67 s. Dostupné také z: https://www.sujb.cz/fileadmin/sujb/docs/radiacni-ochrana/lekarske_ozareni/doporuceni_RT/Doporuceni_Bezpecnost_2014.pdf
21. ZEMANOVÁ, Milada. Konkomitantní chemoradioterapie u plicních nádorů. In: *Dny profesora Vladimíra Staška: sborník témat a přednášek*. Praha: Galén, 2015, 14 – 21. ISBN 978-80-87339-17-6.
22. ZEMANOVÁ, Milada. Místo radioterapie v léčbě karcinomu plic. *Onkologie* [online]. Olomouc: Solen, 2009, 3(5), 281 – 284 [cit. 2019-02-19]. ISSN 1803-5345. Dostupné z: https://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-200905-0004_Misto_radioterapie_v_lecbe_karcinomu_plic.php
23. ZEMANOVÁ, Milada. Pokroky v radioterapii karcinomu plic. *Onkologie* [online]. Olomouc: Solen, 2018, 12(4), 155 – 160 [cit. 2019-03-25]. ISSN 1803-5345. Dostupné z: https://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-201804-0002_Pokroky_v_radioterapii_karcinomu_plic.php

SEZNAM ZKRATEK

3D-CRT	Trojrozměrná konformní radioterapie
AP	předožadní
cm	centimetr
CNS	centrální nervová soustava
CT	Výpočetní tomografie
CTV	Klinický cílový objem
D_{max} , D_{mean} , D_{min}	dávka maximální, průměrná, minimální
DVH	Dávkově-objemový histogram
DRR	Digitálně rekonstruované rentgenogramy
ED	extenzivní stádium
FDG	glukóza značená fluorem
GIT	gastrointestinální trakt
GTV	Nádorový objem
Gy	Gray
CHOPN	Chronická obstrukční plicní nemoc
IGRT	Obrazem řízená radioterapie
IMRT	Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku
^{192}Ir	Iridium s nukleonovým číslem 192
ITV	Interní cílový objem
LD	limitované stádium
LL	laterolaterální
MeV	megaelektronvolt
mm	milimetr
MLC	Mnoholistový kolimátor
MRI	Magnetická rezonance
NO_2	Oxid dusičitý
NSCLC	Nemalobuněčný bronchogenní karcinom
PA	zadopřední
PET/CT	Hybridní pozitronová emisní tomografie spojená s výpočetní tomografií
PTV	Plánovací cílový objem
RTG	Rentgen

SBRT	Stereotaktická radioterapie
SCLC	Malobuněčný bronchogenní karcinom
SO ₂	Oxid siřičitý
TNM	tumor – nodus – metastasis
V _D	objemová dávka

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: TNM klasifikace karcinomu plic.....	14
Tabulka 1: TNM klasifikace karcinomu plic – <i>pokračování</i>	15