



Zdravotně
sociální fakulta
Faculty of Health
and Social Sciences

Jihočeská univerzita
v Českých Budějovicích
University of South Bohemia
in České Budějovice

Moderní ozařovací techniky a frakcionace u vybraných diagnóz

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Studijní program: **RADIOLOGICKÁ ASISTENCE**

Autor: Zuzana Doudová

Vedoucí práce: doc. MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.

České Budějovice 2025

Prohlášení

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci s názvem „*Moderní ozařovací techniky a frakcionace u vybraných diagnóz*“ jsem vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby bakalářské práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé bakalářské práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích dne 28.4.2025

.....

Poděkování

Ráda bych poděkovala moji vedoucí práce paní doc. MUDr. Miladě Zemanové, Ph.D., za laskavou spolupráci, trpělivost a odborné vedení práce. Dále bych chtěla poděkovat pracovníkům nemocnice České Budějovice za vstřícný přístup a pomoc při sběru dat.

Obsah

Úvod.....	8
1 Radiobiologie.....	9
1.1 Účinky ionizujícího záření na buňku	9
1.2 Terapeutický index	10
1.3 Koncept 4R.....	11
2 Dávka a frakcionační režimy	13
3 Formy aplikované radioterapie	15
4 Moderní ozařovací techniky	16
4.1 Radioterapie řízená obrazem (IGRT)	16
4.2 Respiratory gating	17
4.3 Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT)	17
4.4 Volumetrická rotační IMRT (VMAT).....	19
4.5 Stereotaktická radioterapie (SRT).....	20
4.6 Tomoterapie.....	20
4.7 Protonová radioterapie	21
4.8 Flash radioterapie	22
5 Nádorová onemocnění	24
5.1 Dělení nádorů	24
5.2 TNM klasifikace.....	24
5.3 Ozařované objemy a kritické orgány	26
6 Karcinom prsu.....	28
6.1 Epidemiologie	28
6.2 Léčebná strategie.....	28
6.2.1 Chirurgická léčba.....	28
6.2.2 Chemoterapie.....	29

6.2.3 Hormonální léčba	29
6.2.4 Biologická léčba	29
6.3 Radioterapie ca prsu	29
7 Karcinom prostaty	32
7.1 Etiologie	32
7.2 Léčebné strategie	32
7.2.1 Watchful waiting	32
7.2.3 Chirurgická léčba	33
7.2.4 Chemoterapie	33
7.2.5 Hormonální léčba	33
7.3 Radioterapie ca prostaty	33
8 Praktická část	35
8.1 Stanovené cíle bakalářské práce	35
8.2 Výzkumná otázka	35
8.3 Metodika	36
9 Výsledky	38
10 Diskuse	47
11 Závěr	51
12 Seznam literatury	52
13 Seznam obrázků, tabulek a grafů	57
14 Seznam zkratk	58

Moderní ozařovací techniky a frakcionace u vybraných diagnóz

Abstrakt

Tato bakalářská práce se zabývá využitím moderních ozařovacích technik a frakcionačních režimů u dvou častých nádorových onemocnění: karcinom prsu a karcinom prostaty. V posledních letech dochází v radioterapii k výraznému technologickému pokroku, který umožňuje přesnější cílení dávky a tím i efektivnější a šetrnější léčbu. Hlavním cílem práce bylo zjistit, zda v důsledku těchto pokroků došlo ke zvýšení podílu pacientů léčených hypofrakcionačním režimem, který je časově úspornější a s rovnocennou efektivitou jako konvenční frakcionace. Pro analýzu byly vybrány dvě nemocnice, z nichž byla získána data o počtu pacientů léčených konvenční a hypofrakcionovanou radioterapií v letech 2017 a 2023/24. Data byla zpracována formou grafické analýzy a vzájemného porovnání obou pracovišť. Pro ověření statistické významnosti rozdílů mezi jednotlivými roky a režimy ozařování byl použit chí-kvadrát test nezávislosti. Tyto poznatky odrážejí aktuální trend zaměřující se na efektivnější a časově úspornější ozařování v léčbě nádorových onemocnění.

Klíčová slova

Radioterapie; ozařovací techniky; frakcionace; nádorová terapie; nádor prsu; nádor prostaty

Modern radiotherapy techniques and fractionation in selected diagnoses

Abstract

This bachelor's thesis focuses on the use of modern radiotherapy techniques and fractionation regimens in two common types of cancer: breast cancer and prostate cancer. In recent years, radiotherapy has undergone significant technological advancements, enabling more precise dose targeting and thereby providing more effective and less harmful treatment. The main objective of this thesis was to determine whether these advancements have led to an increased proportion of patients treated with hypofractionated regimens, which are more time-efficient while offering comparable effectiveness to conventional fractionation. For this analysis, data were collected from two hospitals regarding the number of patients treated with conventional and hypofractionated radiotherapy between 2017 and 2023/24. The data were processed using graphical analysis and mutual comparison of the two facilities. To assess the statistical significance of differences between individual years and treatment regimens, the chi-square test of independence was used. These findings reflect the current trend towards more efficient and time-saving radiation therapy approaches in the treatment of cancer.

Keywords

Radiotherapy; radiation techniques; fractionation; cancer therapy; breast cancer; prostate cancer

Úvod

Radioterapie patří mezi důležité léčebné modalilty nádorových onemocnění a její vývoj v posledních desetiletích výrazně přispěl ke zlepšení výsledků onkologické léčby. Díky moderním ozařovacím technikám, jako je intenzitně modulovaná terapie, obrazem řízená radioterapie či stereotaktická radioterapie, je dnes možné cíleně zasahovat nádorové buňky s maximální účinností a přesností.

S technologickým pokrokem jsme schopni bezpečně podávat i vyšší dávky na frakci, s čímž souvisí využití hypofrakcionačních režimů. Frakce představuje jednotlivou dávku záření aplikovanou při jednom ozáření pacienta v rámci radioterapie. Frakcionací pak rozumíme způsob, jakým je celková dávka záření rozdělena do jednotlivých frakcí a rozložena v čase. Mírně hypofrakcionované režimy se v posledních letech prosazují zejména u karcinomu prsu a prostaty. Jejich přínos tkví především v celkovém zkrácení doby léčby právě díky vyšší dávce na frakci a celkově nižšímu počtu frakcí oproti konvenční frakcionaci.

Tato bakalářská práce je rozdělena na teoretickou a výzkumnou část. V teoretické části práce se zaměřím na přehled používaných moderních ozařovacích technik a jejich využití v klinické praxi. Dále se věnuji problematice frakcionace, jejímu biologickému základu a okrajově se zmíním o nádorech prsu a prostaty, zejména o možnostech radioterapeutické léčby. V praktické části na základě dostupných dat a studií zhodnotím, zda dochází k nárůstu využití hypofrakcionačních režimů a jaké faktory ovlivňují jeho indikaci.

1 Radiobiologie

Radiobiologie je vědní disciplína, která se zabývá studiem účinků ionizujícího záření na živé organismy, především na buňky, tkáně a orgány. Cílem radiobiologie je pochopit mechanismy poškození způsobené zářením, jak tyto procesy ovlivňují biologické funkce a jaké jsou dlouhodobé účinky na zdraví, včetně rizika vzniku rakoviny nebo jiných onemocnění.

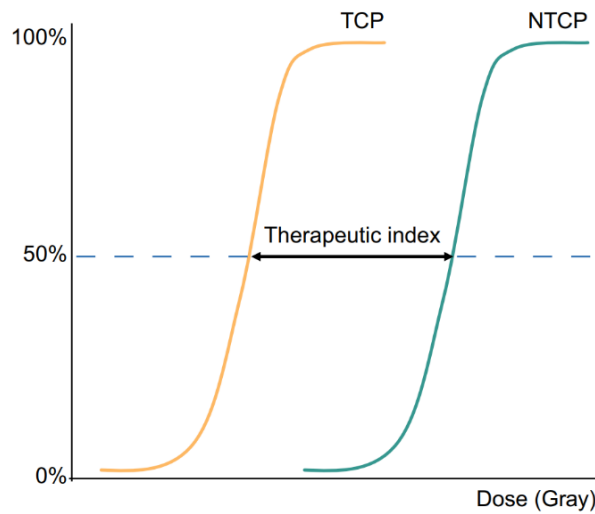
1.1 Účinky ionizujícího záření na buňku

Ozařování jakéhokoli biologického systému spouští řadu procesů, které se výrazně liší v časovém rámci. Z hlediska podstaty se tyto procesy rozdělí do několika fází. Iniciální **fyzikální stadium** zahrnuje interakci mezi nabitými částicemi a atomy tkáně. Představuje období, kdy atomy a molekuly biologického systému absorbují energii záření. Primární záření a následně i elektrony vyražené z atomů primárním zářením ionizují a excitují velké množství dalších atomů, čímž vzniká kaskáda ionizačních jevů.

Následuje **chemické stadium**, které popisuje období, ve kterém poškozené atomy a molekuly reagují s jinými buněčnými složkami v rychlých chemických reakcích. Ionizace a excitace vedou k přetržení chemických vazeb a vytváření rozbitých molekul známých jako volné radikály, které poškozují okolí biomolekuly.

Na biochemické stadium navazuje **biologické stadium**. Poškozené biomolekuly vyvolávají patofyziologické procesy. Pokud buňka ihned nezemře, aktivuje komplexní buněčnou odpověď na ozáření. Většina poškození je úspěšně opravena díky buněčným mechanismům na opravu DNA, ale ne všechny poškozené DNA sekvence lze opravit. V případě závažného poškození, například dvojitého zlomu DNA, který nelze opravit, může buňka zahájit apoptózu, aby se zabránilo nekontrolovanému dělení poškozené buňky. Buňky, které přežijí s neopraveným poškozením, se mohou dále mitoticky dělit a způsobit vznik nádorů nebo jiných patologických stavů v důsledku genetických mutací, které se v těchto buňkách kumulují. Všechny tyto buněčné procesy se následně různým způsobem manifestují do tkání, orgánů a posléze celého těla. Zdravotní následky ozáření se projevují jako akutní a pozdní změny. Časový rámec pozorovaných změn může nastat i po několika letech od expozice. (Joiner & Kogej, 2025)

1.2 Terapeutický index



Obrázek 1. Terapeutický poměr mezi kontrolou nádoru (vlevo) a poškozením zdravé tkáně (vpravo). (Benson & Mallick, 2020)

Terapeutický index (TI) v radioterapii je klíčovým faktorem, který hodnotí efektivitu léčby v poměru k poškození zdravých tkání. Jedná o indikátor, který ukazuje, jaký poměr mezi účinkem na nádor a negativním dopadem na zdravé tkáně je dosažitelný při specifické dávce záření. Tento koncept je klíčový při hledání optimální dávky záření, která by vedla k efektivnímu zničení nádorových buněk při minimálním poškození okolní zdravé tkáně. Pokud je tento poměr vysoký, znamená to, že je možné efektivně ozařovat nádor s minimálním negativním dopadem na zdravé tkáně. Naopak nízký terapeutický index ukazuje na vyšší riziko závažného poškození zdravých buněk. (Joiner & Kogej, 2025)

1.3 Koncept 4R

Obecně úspěch nebo neúspěch standardní klinické radioterapie závisí na “čtyřech R” radiobiologie, týkajících se opravy poškození DNA, redistribuci buněk v buněčném cyklu, repopulaci a reoxygenaci hypoxických oblastí nádoru. Jedná se o biologické faktory, které ovlivňují odpověď nádorových i nenádorových tkání k frakcionované radioterapii.

Reparace

Zabití buněk ionizujícím zářením je založeno na produkci neopravitelných lézí, které zahrnují dvojité zlomy DNA. Většina radiací indukovaného poškození DNA je však subletální. Oprava subletálních poškození mezi frakcemi radiace je využívána v radioterapii, protože zdravé tkáně a nádory se často liší ve schopnosti opravovat poškození způsobené zářením. V rámci frakcionace je důležité zohlednit délku intervalů mezi jednotlivými dávkami, neboť oprava poškozených struktur, musí probíhat v dostatečném čase před dalším ozařováním, jinak může následná dávka záření reparaci přerušit.

Repopulace

Po ozaření dochází k úbytku kmenových klonogenních buněk, následně ubývají dceřinné efektorové buňky, což vede k poklesu funkce ozařované tkáně. Pokud expozice pokračuje a dojde k poklesu počtu klonogenních buněk pod kritickou mez, spustí se regulační mechanismus zrychlené repopulace kmenových buněk pro zachování regenerace tkáně. V případě, že nebyla překročena toleranční dávka záření pro danou tkáň, může dojít k rovnovážnému stavu, který zmírní nebo eliminuje akutní obtíže. U nádorové tkáně je pro efektivní radioterapii nezbytné aplikovat takovou dávku záření, která překoná repopulaci klonogenních nádorových buněk.

Redistribuce

Redistribuce je založena na skutečnosti, že buňky vykazují rozdílnou citlivost na radiaci v různých fázích buněčného cyklu. Buňky v mitóze jsou nejcitlivější vůči DNA poškozujícím látkám a buňky v pozdní S-fázi jsou nejodolnější. Proces redistribuce buněk během ozařování podléhá složité časové dynamice, která se liší u nádorových a zdravých tkání. Díky postupu buněčného cyklu přeživších buněk mezi jednotlivými frakcemi

radiace umožňuje frakcionování dávky redistribuci radiorezistentních S-fázových nádorových buněk do citlivější fáze buněčného cyklu, což přináší terapeutický přínos pro normální buňky s pomalým cyklem.

Reoxygenace

Při ozařování tkáně radioaktivním zářením jsou v buňkách indukovány kyslíkové radikály a peroxidy, které efektivně poškozují DNA. U nádorové tkáně, která vykazuje rychlý růst, se často nedostatečně vytváří kapilární síť. Následkem nedokonalého cévního zásobení dochází k hypoxii a k poklesu koncentrace kyslíkových radikálů. Tento proces zvyšuje radioprotektivitu nádorové tkáně. Radioterapie může však také zlepšit kyslíkové zásobení hypoxických nádorů, čímž se zvýší i radiosenzitivita. Ozářením těchto tkání dojde k usmrcení části nádorových buněk, což následně zlepšuje prokrvení přežívajících buněk. Vliv kyslíkové koncentrace na radiosenzitivitu tkáně, označovaný jako kyslíkový efekt, je vyjadřován faktorem OER (oxygen enhancement ratio). Tento faktor charakterizuje závislost biologické účinnosti záření na parciálním tlaku kyslíku. Je však důležité zdůraznit, že hodnota OER se může u různých typů nádorů výrazně lišit. Kyslík je jedním z nejsilnějších modifikátorů citlivosti na radiaci a hypoxické buňky byly opakovaně prokázány jako 2–3krát odolnější vůči radiaci.

Radiosenzitivita

Někdy se v kontextu k výše zmiňovaným biologickým faktorům označuje jako “5.R”. Radiosenzitivita označuje citlivost buněk na ionizující záření. Buňky s vysokou radiosenzitivitou jsou citlivější na poškození ionizujícím zářením, zatímco buňky s nízkou radiosenzitivitou jsou vůči radiaci rezistentnější. Radiosenzitivita se liší nejen mezi různými typy nádorů, ale i mezi různými pacienty a mezi jednotlivými buňkami téhož nádoru. To je důvod, proč je důležité přizpůsobit dávkování a metody radiační léčby konkrétním podmínkám pacienta a typu nádoru. (Havránková, 2020) (Joiner & Kogej, 2025)

2 Dávka a frakcionační režimy

Léčebné plány radiační terapie se opírají o dvě hlavní složky, kterými jsou dávka záření, vyjádřená v jednotkách Gray (Gy) a počet frakcí, které jsou během léčby podány. Jeden Gray odpovídá energii 1 joulu na kilogram hmotnosti (1 J/kg). Zásadními faktory jsou dávka záření připadající na jednu frakci a celková dávka, přičemž účinky záření na cílovou tkáň závisí i na jejím typu. Vyšší dávky záření obecně zvyšují biologický účinek jak pro jednotlivé frakce, tak pro celkovou dávku. Tento vztah je popsán relativní biologickou účinnou dávkou (BED), jejíž výpočet závisí na dávce na frakci, počtu frakcí a radiosenzitivitě tkáně nebo nádoru. (Lapen & Yamada, 2023)

Frakcionací se rozumí rozdělení celkové dávky do jednotlivých menších dávek podaných s odstupem několika hodin či dní. Vychází z radiobiologických poznatků, kdy hlavní význam hraje rozdíl v reparaci DNA mezi nádorovou a zdravou tkání. Zdravé buňky disponují efektivním mechanismem reparace DNA. Rozdělením dávky do několika frakcí se šetří normální tkáň díky opravě subletálního poškození mezi jednotlivými dávkami a také dochází k repopulaci buněk, pokud je celkový čas trvání léčby dostatečně dlouhý. Naopak nádorové buňky mívají tyto reparační mechanismy narušené důsledkem jejich vyšší mutační zátěže a rychlejšího dělení. Pro ně znamená rozdělení dávky do několika frakcí zvýšené poškození nádoru díky reoxygenaci a ideálně se dosáhne přeskupení buněk do radiosenzitivních fází cyklu mezi dávkami. Z tohoto důvodu se zpravidla zdravé tkáň zotavují rychleji oproti tkáním nádorovým. Výhody frakcionačních režimů spočívají ve zmírnění časných reakcí a umožnění adekvátní reoxygenerace v nádorech. Nadměrné prodloužení doby mezi frakcemi však umožňuje proliferaci přeživších nádorových buněk během léčby. (Mariam et al., 2021), (Büchler 2023)

Frakcionační režimy v radioterapii představují klíčový aspekt plánování léčby, který ovlivňuje nejen účinnost terapie, ale také míru vedlejších účinků na zdravé tkáň. Výběr vhodného režimu závisí na typu nádoru, jeho biologických vlastnostech, lokalizaci a celkovém zdravotním stavu pacienta.

Normofrakcionace – Tento režim zahrnuje ozařování jednou frakcí denně, obvykle 5 dní v týdnu, po dobu přibližně 5–7 týdnů. Jednotlivá dávka v jedné frakci se pohybuje v rozmezí 1,8–2 Gy, což umožňuje postupné, kontrolované dodání celkové dávky při minimalizaci vedlejších účinků na zdravé tkáň. Celková dávka bývá obvykle v rozmezí

56-70 Gy. Normofrakcionace je standardní metodou používanou zejména v případech, kdy je kladen důraz na zachování funkce okolních struktur.

Hypofrakcionace – V rámci tohoto režimu je aplikován celkově menší počet frakcí a menší celková dávka než u normofrakcionace, přičemž jednotlivá denní dávka přesahuje 2 Gy. Hypofrakcionace se dále dělí na střední hypofrakcionaci, při které aplikovaná dávka činí 2–5 Gy na frakci a ultrahypofrakcionaci, která je často využívána v režimech stereotaktické radioterapie s frakční dávkou nad 5 Gy. Obecně platí, že s vyšší jednotlivou dávkou, roste i riziko nežádoucích účinků. Tato hypofrakcionace (pokud radioterapie probíhá méně než 5krát týdně) nebo akcelerovaná hypofrakcionace (pokud radioterapie probíhá 5krát týdně) byla dlouho používána především pro paliativní léčbu.

Hyperfrakcionace – Tento režim zahrnuje aplikaci více než jedné frakce během jednoho dne, přičemž jednotlivé dávky jsou menší než v normofrakcionaci. Cílem je zvýšit účinnost léčby zejména u rychle se dělících nádorových buněk, aniž by došlo k nadměrnému poškození zdravé tkáně.

Akcelerovaná frakcionace – Tento přístup spočívá ve zkrácení celkové doby léčby ozařováním, aniž by byla snížena celková dávka. Zkrácením intervalu mezi jednotlivými frakcemi je cílem minimalizovat schopnost nádorových buněk regenerovat mezi ozařovacími cykly, což může vést ke zvýšení léčebné účinnosti. (Büchler 2023)

Simultánní integrovaný boost (SIB) – Jedná se o metodu, která umožňuje zvýšení dávky záření v menším objemu cílové tkáně při současném ozařování širšího objemu nižšími dávkami. Boostem se rozumí navýšení dávky záření cíleně aplikované na oblast s vyšším rizikem recidivy tumoru. Běžně se v radioterapii boostová dávka podává až po ukončení základního ozáření, tedy v podobě sekvenčního boostu. U SIB však dochází k podání rozdílných dávek do různých částí ozařovaného objemu současně, v rámci stejné frakce a léčebného plánu. To znamená, že celý průběh radioterapie je kratší, protože není nutné přidávat další fázi s boostem zvlášť. Boost se obecně využívá k aplikaci vyšší dávky záření na oblast s vyšším rizikem recidivy, jako je například makroskopický nádor nebo tumorem postižené lůžko nádoru. (Šlampa, 2020)

3 Formy aplikované radioterapie

Radioterapií se rozumí použití směřovaného fotonového svazku nebo dalších subatomárních částic pro léčbu rakoviny nebo jiných patologických procesů, a to jak v kurativních, tak paliativních indikacích. Může být podávána buď externě nebo interně. Externí radioterapie, známá také jako "teleterapie", zahrnuje použití radioaktivního zdroje, který je umístěn mimo tělo pacienta. Vyzařovaná energie je zaměřena a tvarována na cílovou oblast.

Brachyterapie je specifický druh radioterapie, při kterém se zdroj ionizujícího záření umísťuje přímo do nádoru nebo jeho těsné blízkosti. Hlavní výhodou této metody je aplikace vyšších dávek v místě nádoru se současným šetřením okolních zdravých tkání. Příklady různých způsobů aplikace brachyterapie zahrnují intrakavitární procedury, jako je zavedení uterovaginální sondy a ovoidů při léčbě rakoviny děložního čípku, intersticiální zavedení radioaktivních zrn, která se běžně používají při léčbě rakoviny prostaty, nebo povrchové umístění na kožní nádor. (V. Maani & V. Maani, 2025)

Teleterapie využívá k léčení pacientů nejčastěji lineární urychlovač. Lineární urychlovač (LINAC) je radioterapeutický přístroj využívaný k zevnímu ozařování ionizujícím zářením širokého spektra nádorových onemocnění. Přístroj se skládá z pěti základních částí: modulátoru, zdroje elektronů, vysokofrekvenčního zdroje, urychlovací struktury a kolimačního systému. Základní funkcí tohoto přístroje je produkce elektronů a jejich urychlení na požadovanou energii. Tyto elektrony dopadají na kovový terčík, kde dochází při srážce s atomy terčíku ke vzniku fotonového záření. Rovněž je možné použít k ozáření přímo urychlené elektrony o různých energiích. V obou případech svazek záření prochází soustavou magnetů a kolimačním systémem s MLC (multileaf collimator). Ozáření postižené tkáně takovýmto svazkem vyvolá radiobiologický efekt potřebný k léčbě pacienta.

Ke kontrole polohy pacienta a zobrazení anatomických struktur bývá lineární urychlovač vybaven detektorem pro megavoltážní (MV) a kilovoltážní (kV) zobrazování. Tento systém lze využít i pro výpočetní tomografie s kuželovým svazkem (CBCT). Díky tomuto vybavení lze provádět techniku radioterapie naváděné obrazem. ("Pracoviště radioterapie onkologického oddělení", Říjen 2023)

4 Moderní ozařovací techniky

Během několika desítek let prošla radioterapie výrazným vývojem technologií, který umožnil inovativní způsoby, jak poskytovat bezpečnou a účinnou léčbu. Jednou z důležitých změn je přechod od používání nízkoenergetického ionizujícího záření v kobaltové nebo cesiové radioterapii na využívání vysokoenergetického megavoltážního ionizujícího záření. Tento přechod umožňuje svazku záření pronikat hlouběji do tkáně při minimalizaci dávky na kůži a omezení vedlejších účinků. Nyní se již nepoužívá tradiční stínění a tvarování svazku pomocí bloků, protože je nahrazeno vícelamelovými kolimátory. Tyto kolimátory umožňují intenzitně modulovanou radioterapii (IMRT). (Abshire & Lang, 2018)

4.1 Radioterapie řízená obrazem (IGRT)

Jakékoliv odchylky od původní plánované polohy, které mohou vzniknout například pohybem pacienta, změnami v naplnění orgánů nebo dýchacími pohyby, mohou ovlivnit účinnost léčby. IGRT (image-guided radiation therapy) umožňuje přesnou kontrolu zaměření svazků na ozařovači, a tím zajišťuje správnou polohu pacienta před ozařováním nebo během něj. Pro kontrolu se pořizují rentgenové snímky zobrazovacím systémem, který je součástí lineárního urychlovače. Pořízené snímky se následně porovnávají s CT snímky z plánované léčby. U moderních přístrojů je možné CT vyšetření pacienta pod ozařovacím přístrojem pomocí CBCT nebo přímé zobrazení megavoltážním svazkem. Pokud je zjištěna odchylka mezi původním a nově pořízeným snímkem, provede se korekce srovnávacích značek umístěných na pacientovi či fixační masce, aby se zajistila maximální přesnost ozařování. IGRT představuje další dávku záření pro pacienta. (Šlampa, 2017), (Šimoničová & Procházka, 2018)

CT již dlouhodobě představuje standardní zobrazovací techniku v radiační terapii. V posledních letech však přichází do popředí zobrazování magnetickou rezonancí. To přináší výrazné výhody. Magnetická rezonance nabízí lepší kontrast měkkých tkání a nezahrnuje ionizující záření. Poskytuje nejen anatomické, ale i funkční informace a zlepšuje řízení pohybu během léčby. V tomto směru se koncept MRI řízené radiační terapie (MRgRT), která je nyní dostupná na trhu, stává předmětem mnoha diskuzí. Někteří odborníci považují MRI-linac za technologii, která by měla v budoucnu IGRT

nahradit, zatímco jiní jsou přesvědčeni, že tento přístup je stále v rané fázi vývoje a IGRT zůstane dominujícím standardem v klinické praxi. (Bayouth et al., 2019)

4.2 Respiratory gating

Respiratory gating je účinná metoda používaná při radioterapii k zohlednění pohybu nádorů během dýchání. Principem je přerušované ozařování cílového objemu během specifických fází dýchacího cyklu. Pro synchronizaci dýchacího cyklu je potřeba vnitřní nebo vnější systém pro sledování pohybu. Respiratory gating se obvykle provádí dvěma způsoby.

Prvním způsobem je tzv. fázový gating. Dechový cyklus je rozdělen do několika fází (gates) a ozařování probíhá jen v požadovaných fázích cyklu.

Druhou možností je gating založený na amplitudě. Definuje se prahová hodnota respiračního signálu. Pokud dechový signál spadne pod tuto hodnotu, svazek se zapne.

Na rozdíl od techniky DIBH (Deep Inspiration Breath Hold), při které pacient zadržuje dech, u respiratory gatingu pacient během ozařování volně dýchá. To zvyšuje komfort pacienta, což je důležité zejména při delších procedurách. (Piruzan et al., 2021)

Různé studie prokázaly, že respiratory gating snižuje radiační zátěž na srdce a plíce. To je velmi přínosné při léčbě nádorů prsu. Například Qi et al. ukázali, že u pacientek s nádory na levé straně prsu bylo významně sníženo ozáření koronárních tepen a srdečního objemu z 19,2 % při volném dýchání na 2,8 % při ozařování ve fázi nádechu. (Qi et al., 2012)

4.3 Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT)

IMRT spadá do konformní radioterapie, kdy spolu s tvarováním ozařovaného pole je modulována i intenzita svazku. Technika využívá mnoholistový kolimátor, někdy též zvaný vícelamelový (multileaf colimator – MLC), který umožňuje pohyb jednotlivých lamel během ozařování, čímž se dosahuje změny intenzity záření v různých místech ozařovaného objemu. Tento pohyb je programovatelný a nezávislý pro každý pár lamel. K přesnosti a preciznosti umístění těchto lamel je kladen velký důraz. V konvenční konformní radioterapii jsou lamely MLC používány k definici otvoru ozařovacího svazku, čímž se svazek přizpůsobuje anatomickému cíli léčby. V tomto případě může být

tolerována určitá nejistota v poloze lamel, v řádu 1 až 2 mm, protože tato chyba má jen minimální vliv na výstup záření a na celkový rozptyl dávky. Situace se však výrazně mění v IMRT. V tomto případě jsou segmenty paprsku často velmi úzké, a i malé odchylky v umístění lamel o několik desetin milimetru mohou způsobit chyby, které mohou mít významný vliv na dodanou dávku. IMRT totiž zahrnuje použití mnoha segmentů ozařovacího pole, což znamená, že jakýkoli posun lamel MLC může vést k výrazným změnám v dávkovém rozdělení. Dále je nutné brát v úvahu, že kumulativní dávkový profil v IMRT je složen z příspěvků od mnoha segmentů, které se mohou během ozařování posouvat na různá místa. Proto jsou kladeny vysoké nároky na přesnost pozice lamel, přičemž tolerance je zde menší než 1 mm. (Nishimura & Komaki, 2015)

Nádor může být v některých místech tenčí či silnější v závislosti na úhlu pod kterým je ozařován. U IMRT se intenzita přizpůsobuje právě rozdílnému tvaru a tloušťce cílového objemu. Tam, kde je nádor viděn jako silnější, je dodávána silnější intenzita, a tam, kde je tenčí, intenzita slábne. Součtem všech modulovaných paprsků, které se setkávají uprostřed cílového objemu, vzniká oblak energetického záření, který přesně odpovídá tvaru a tloušťce nádoru. (Lapen & Yamada, 2023)

Modulace intenzity se dosáhne užitím tzv. metody step-and-shoot nebo metody sliding window.

V případě, že se používá metoda step-and-shoot, modulace intenzity je dosažena pomocí několika statických segmentů MLC. Algoritmus pro sekvenci lamel převádí optimalizované intenzity na diskrétní úrovně, které se následně převedou na jednotlivé segmenty MLC. Tento přístup vede k lepšímu pokrytí cíle, ale současně zvyšuje počet segmentů, a tedy i složitost terapie. Jelikož mezi jednotlivými segmenty musí být svazek vypnut, aby se lístky mohly přesunout na nové pozice, může to prodloužit dobu trvání ozařování.

Při použití metody sliding window se lamely MLC pohybují kontinuálně přes cílový objem, zatímco je záření stále aktivní. V tomto režimu se rychlost pohybu MLC a velikost mezery mezi protilehlými lamelami neustále mění. Dávková rychlost může být dynamicky upravována v závislosti na aktuálním rozložení lamel. Když jsou lamely od sebe vzdáleny, dodávaná dávka je vyšší, když se přiblíží, dávka klesá. Hlavní výhody metody sliding window zahrnují rychlejší dodání dávky oproti metodě step-and-shoot. (Nishimura & Komaki, 2015)

Metoda IMRT se používá v souvislosti s tzv. inverzním plánováním, které se v některých ohledech liší od plánování konvenčního. V úvodu plánování zadáváme požadavky na rozložení dávky v cílovém objemu a okolí. Můžeme definovat maximální a minimální dávky a současně dávky v určitém procentu objemu. Plánovací systém následně v několika opakovatelných krocích mění intenzitu svazku záření tak, aby se co nejvíce přiblížila požadované dávce ve všech bodech ozařovaného objemu. Po vytvoření plánu se jeho kvalita hodnotí na základě CT snímků a pomocí parametrů jako je DVH (dávkový objemový histogram). IMRT oproti klasické konformní radioterapii nabízí mnohem větší možnosti optimalizace plánu, i když tento proces je složitější a méně intuitivní. (Odrážka et al., 2010)

Vysoká konformita dávky činí IMRT náchylnější ke geometrickým chybám ve srovnání s technikami 3D-CRT, což vyžaduje důraz na imobilizaci pacienta, plánování okrajů a řešení denních změn objemu nádoru. (Koka et al., 2022)

4.4 Volumetrická rotační IMRT (VMAT)

Objemově modulovaná radioterapie kyvem či volumetric – modulated arc therapy (VMAT), představuje pokročilou formu IMRT, při níž je modulace intenzity záření pomocí lamel kolimátoru rozšířena o další prvky, jako je modulovaný pohyb ramene lineárního urychlovače, změna dávkového příkonu a dynamická úprava polohy clon. Expozice probíhá při současném pohybu ramene lineárního urychlovače.

Významnou výhodou této techniky je rychlejší dodání dávky záření díky vysokému dávkovému příkonu. Zvyšuje komfort pacienta a zároveň snižuje riziko pohybu během ozařování, a tím i riziko nepřesného zacílení. Rychlejší aplikace dále přispívá ke zkrácení čekacích dob a zvyšuje efektivitu využití přístroje.

Ještě pokročilejší variantou VMAT je HyperArc radioterapie, která kombinuje synchronizovaný pohyb ozařovacího stolu s pohybem ramene urychlovače. Tato metoda nabízí ještě lepší ochranu zdravých tkání v okolí cílového objemu a je zvláště vhodná pro stereotaktickou radioterapii a radiochirurgii. (Šlampa, 2020)

Zatímco IMRT využívá omezený počet fixních úhlů (obvykle 5–9) a mezi jednotlivými úhly se záření vypíná, VMAT umožňuje kontinuální aplikaci záření během rotace gantry po oblouku. (Dursun et al., 2019)

4.5 Stereotaktická radioterapie (SRT)

Stereotaktická radioterapie (SRT – stereotactic radiotherapy) označuje radioterapii, která využívá vysoké dávky na frakci v rozsahu dvou až pěti frakcí - například 3 x 18–20 Gy, 5 x 11–12 Gy. Může být také označována jako stereotaktická ablativní tělová radioterapie (SABR). Když je celkový léčebný postup podán v jediné frakci, označuje se jako stereotaktická radiochirurgie (SRS). Jednorázově se ozařuje dávkou 10 – 30 Gy.

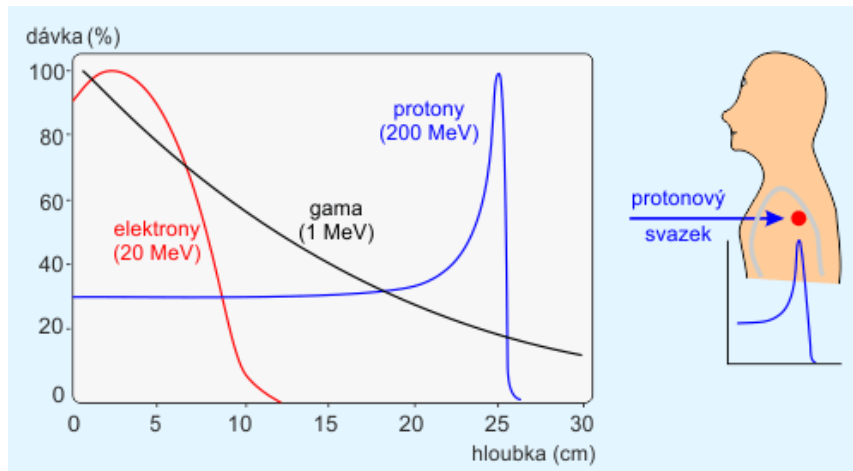
SRT je podávána stejnou technikou jako IMRT, což je nezbytné pro minimalizaci dávky dodané do zdravých tkání. Další klíčovou součástí je možnost obrazové navigace, tedy užití metody IGRT. Metoda je vhodná pro menší cíle, protože dávky do okolní zdravé tkáně musí být pečlivě kontrolovány. Proto je SRT často používána k léčbě mozkových metastáz, plicních nádorů, nádorů páteře, jaterních nádorů a diskrétních nádorů v břiše, pánvi a kostech. (Šlampa, 2017), (Lapen & Yamada, 2023)

4.6 Tomoterapie

Tomoterapie kombinuje diagnostickou a terapeutickou ozařovací technologii v jednom systému. Na rotující gantry je umístěn malý megavoltážní lineární urychlovač. Díky tomu byla tomoterapie jednou z prvních technologií, která nabídla moderní třírozměrnou IGRT. Její výhody se objevují zvláště při ozařování velkých objemů.

Tomoterapie pracuje na principu sekvenční aplikace dávky, kdy jsou jednotlivé části nádoru ozařovány postupně. Tento proces je založen na využití vysoce modulovaných svazků, které kontinuálně pokrývají celý cílový objem. (Šlampa, 2020)

4.7 Protonová radioterapie



Obrázek 2: Vlevo dávkové křivky v závislosti na použité ionizující částici. Vpravo princip využití Braggova vrcholu při léčbě protonovým svazkem. (Ullmann)

Protony se urychlují na terapeutické energie v rozmezí od 70 do 250 MeV, obvykle pomocí cyklotronu nebo synchrotronu. Počáteční tenké svazky protonů jsou šířeny laterálně a longitudinálně a tvarovány tak, aby umožnily aplikaci léčby. Šíření a tvarování lze dosáhnout elektromechanickými prostředky pro ošetření pacientů pomocí „pasivně rozptýlené protonové terapie“ (PSPT) nebo pomocí magnetického skenování tenkých „paprsků“ protonů s posloupností počátečních energií. Poslední technika může být využita k léčbě pacientů s optimalizovanou intenzitně modulovanou protonovou terapií (IMPT), což je účinnější protonová modalita.

Fotonové záření předává energii tkáním s maximem pod povrchem v důsledku tzv. built-up efektu, přičemž dávka s rostoucí hloubkou postupně klesá. Protože fotony nemají konečný dolet, procházejí celým tělem pacienta a vytvářejí tzv. výstupní dávku, což může vést k nechtěnému ozáření zdravých tkání mimo cílovou oblast. Na rozdíl od fotonů, protony určité energie zpomalují svou rychlost při průchodu materiálem, přičemž míra jejich ztráty energie, známá jako „lineární přenos energie“ (LET), roste s klesající rychlostí částic. Jakmile protony vyčerpají svou energii, dochází k jejich náhlému zastavení. Tento mechanismus vytváří specifickou hloubkovou křivku dávky, nazývanou Braggova křivka. Maximální dávka, označovaná jako Braggův vrchol, se nachází v

hloubce, která je závislá na počáteční energii protonů. Dávka za tímto bodem je zanedbatelná. (Mohan & Grosshans, 2017)

Dostupnost protonové terapie je stále omezená, protože její provoz závisí na použití supravodivých magnetů, které jsou nezbytné pro přesné směrování protonů. Tato technologie je velmi nákladná, a proto je v současnosti nabízena jen v několika málo specializovaných centrech. (Jolly et al., 2020)

4.8 Flash radioterapie

Metoda FLASH v radioterapii představuje novou a perspektivní technologii, která využívá extrémně vysokého dávkového příkonu záření. Tato metoda byla poprvé popsána v roce 2014 Favaudonem a jeho týmem, kteří zjistili, že při velmi vysokých dávkových příkonech záření může být zdravá tkáň chráněna před poškozením, zatímco nádorové buňky zůstávají zasaženy. Tento jev otevřel možnost aplikovat mnohem vyšší dávky záření, než jaké jsou běžně používané v konvenční radioterapii. Tím by se mohlo dosáhnout lepších léčebných výsledků při menší míře vedlejších účinků. Kromě toho by ošetření při těchto vysokých dávkových příkonech mohlo vést k velmi krátkým dobám ozařování, často kratším než 0,1 sekundy. Tyto krátké doby by zásadně odstranily problém intra-fračního pohybu pacienta (tedy pohybu během ošetření) a umožnilo by mnohem přesnější doručení léčby. Krátká doba ošetření by také umožnila léčbu více pacientů, což by mělo výrazný dopad na oblast radioterapie, pokud by byla metoda plně implementována. (Lempart et al., 2019), (Schulte et al., 2023)

V posledních letech bylo provedeno několik preklinických a klinických studií, které ukazují, že FLASH radioterapie výrazně snižuje toxické účinky záření na zdravé tkáně ve srovnání s tradičními metodami. První klinický pokus u člověka se uskutečnil v roce 2019 na univerzitní nemocnici v Lausanne (CHUV), kde pacientovi trpícímu kožním T-buněčným lymfomem byla podána FLASH terapie. Tento pacient, který byl předtím léčen konvenční radioterapií, měl po aplikaci FLASH RT velmi nízké vedlejší účinky, což naznačuje, že tato metoda může chránit zdravou kůži a minimalizovat nežádoucí reakce.

Většina dosavadních studií FLASH terapie byla zaměřena na použití elektronů, ale nově se také zkoumá využití protonů a těžších částic jako uhlíku či helia. Tyto částice mají výhodu v tom, že přenášejí více energie do nádorové tkáně a tím podněcují silnější

terapeutický účinek, i když jejich použití je zatím technologicky náročné a finančně nákladné. V současnosti jsou pro FLASH terapie nejčastěji využívány urychlovače elektronů o energii 4–6 MeV, které jsou optimalizované pro generování velmi vysokých dávkových příkonů. Důležitým krokem v dalším vývoji FLASH technologie je pokračující výzkum zaměřený na optimalizaci urychlovačů a zlepšení efektivity ozařování, což umožní tuto metodu rozšířit do širší klinické praxe. V současnosti probíhají klinické studie, které zkoušejí FLASH radioterapii například u pacientů s metastázami, a přinášejí první pozitivní výsledky. (Schulte et al., 2023), (Vítek, 2023)

5 Nádorová onemocnění

„Nádor je patologický útvar, jehož růst a vývoj se vymkl kontrole. Vytváří se v mnohobuněčném organismu, ale není s jeho růstem a vývojem koordinován, neslouží mu a nefunguje v jeho zájmu. „(Šmardová, 2021, str. 35)

5.1 Dělení nádorů

Nádory můžeme rozdělit dle stupně diferenciaci, mitotické aktivity, invazivního růstu a schopností zakládat metastázy na benigní a maligní nádory. Benigní nádory se vyznačují obvykle nízkou mitotickou aktivitou a rostou pomalu. Neinfiltrují se do okolních struktur, ale šíří se expanzivně a utlačují okolní orgány, které následkem toho mohou podléhat atrofii. V průběhu času mohou vzácně malignizovat. Maligní nádory disponují vyšší mitotickou aktivitou s invazivním růstem od samého začátku. Mezi základní mikromorfologické změny maligních novotvarů patří dysplazie. Nejjistější známkou malignity je schopnost zakládat metastázy (druhotná ložiska). Metastázy se nejčastěji šíří lymfatickými cestami do spádových a později i vzdálených lymfatických uzlin nebo mohou pronikat do cév a šířit se cévním řečištěm. Tímto způsobem nádory často metastazují do tzv. predilekčních míst. U karcinomu prostaty je např. predilekčním místem kost. (Büchler 2023, str. 38)

5.2 TNM klasifikace

TNM klasifikace nádorů je mezinárodní systém, který slouží k jednoduchému popisu rozsahu nádoru a určení stadia onemocnění. TNM označuje tři složky hodnocení nádoru.

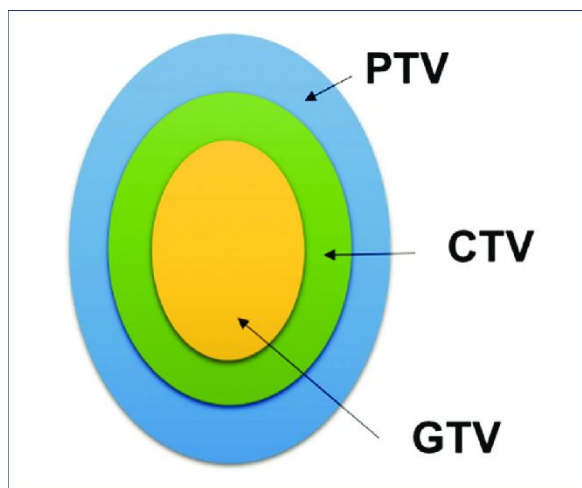
T (tumor) popisuje rozsah anebo velikost primárního nádoru. Značí se dle velikosti T1 až T4. Pokud není primární nádor nalezen, používá se označení T0. Pokud nejde jeho vymezení provést, značí se TX.

N (noduli) popisuje postižení regionálních uzlin. Hodnotí se podle počtu postižení lymfatických uzlin, jejich velikosti nebo lokalizace od N1 do N3. Pokud nejsou regionální uzliny postižené nádorovým onemocněním, jsou označeny N0. NX se používá v případech, kdy nelze postižení uzlin potvrdit, ale ani vyvrátit.

M (metastases) popisuje metastatické šíření nádoru. Metastázy se objevují u maligních nádorů. Pokud neexistují, označí se M0. Pokud existují značí se M1. Prokázané metastázy jsou dále popisovány podle místa jejich výskytu. Je-li nemožné metastatické šíření posoudit, značí se MX.

Při použití tohoto schématu pro většinu solidních zhoubných nádorů, lze rozsah onemocnění zaznamenat jako stadium I až IV. Lze použít i pojmy jako onemocnění metastatické, regionálně pokročilé nebo lokalizované. (Brierley et al., 2022)

5.3 Ozařované objemy a kritické orgány



Obrázek 3: Zjednodušené schéma ozařovaných objemů (Escobar-Peralta et al., 2022)

Praktické provádění radioterapie vyžaduje určení tří typů objemů ozařované tkáně. Jedná se o GTV, CTV a PTV. Každý objem se definuje v sérii zobrazení plánovacího CT.

- **GTV (gross tumor volume)** je objem nádoru, který je určen diagnostickými metodami a klinickými vyšetřeními. (objem, který můžeme vizuálně nebo jinak prokázat)
- **CTV (clinical tumor volume)** je objem tkáně nádorové nebo tkáně která může být mikrobiologicky postižená rakovinnými buňkami, i když nejsou viditelné na zobrazovacích snímcích. To znamená, že CTV zahrnuje i okolní zdravé tkáně, které mohou obsahovat mikroskopické nádorové buňky, které mohou časem vést k recidivě.
- **PTV (planning target volume)** zahrnuje CTV plus dodatečnou oblast, která je přidána kvůli pohybu těla (např. dýchání nebo pohyby orgánů) nebo nepřesnostem při zobrazování. Tato rezerva zajišťuje, že cílový objem bude i při drobných změnách v poloze pacienta během léčby stále dostatečně ozářen. PTV tedy představuje objem, který je určen pro plánování a skutečnou aplikaci záření.

Rozsah PTV je určen technickými vlastnostmi a možnostmi aplikace záření v daných biologických podmínkách. Geometrické rozdíly mezi PTV a CTV jsou dány konvencí a technickými možnostmi pracoviště.

Kritické orgány (OAR – organs at risk) jsou zdravé tkáně nebo orgány, které se nacházejí v blízkosti nádorového objemu a jsou během radioterapie vystaveny záření. Při plánování radioterapie je kladen důraz na ochranu těchto orgánů, protože jejich poškození může vést k závažným nežádoucím účinkům, které mohou ovlivnit pacientovu kvalitu života nebo vést k dlouhodobým komplikacím. Plánování radioterapie musí brát v úvahu ochranu OAR. Při ozařování je cílem doručit co nejvyšší, resp. definovanou dávku do cílových objemů (GTV, CTV, PTV), ale zároveň minimalizovat dávku záření, která se dostane do okolních kritických orgánů.

Ozáření některých zdravých tkání mimo CTV je bohužel nevyhnutelné v rámci současných ozařovacích technologií. Proto je při stanovení CTV a PTV a při vyhodnocování použitých ozařovacích technik kladen velký důraz na predikci rozsahu poškození nenádorových tkání a posouzení klinických důsledků tohoto poškození. Při plánování léčby se používají dozimetrické nástroje, jako je DVH, které umožňují vizualizovat a optimalizovat dávkovou distribuci mezi cílovými objemy a kritickými orgány.

Mezi kritické orgány u teleradioterapie nádoru prsu patří plíce, srdce, jícen, mícha, druhostranný prs a kůže. U nádoru prostaty se ke kritickým orgánům řadí močový měchýř, rektum, kůže a hlavice stehenní kosti. (Novotný et al., 2024)

6 Karcinom prsu

6.1 Epidemiologie

Karcinom prsu patří k nejčastějším zhoubným nádorům u žen v České republice. Ojedinele se však může vyskytnout i u mužů, kde jeho podíl tvoří necelé 1%. Výskyt karcinomu prsu v posledních letech stoupá, zatímco mortalita se mírně snižuje. Nejhojněji se vyskytuje invazivní duktální karcinom, který tvoří až 70 % všech prsních karcinomů.

V České republice je od roku 2002 pro ženy dostupný mammární screening, který je od 45 let věku ženy hrazen pojišťovnou každé 2 roky. Cílem screeningového vyšetření je zachycení nádoru v co nejčasnějším stadiu. V posledních letech došlo díky vyšší účasti žen z cílové populace na mamografickém screeningu (zhruba 60-65 %) ke zvýšení počtu diagnostikovaných časných stádií karcinomu prsu, zatímco pokročilá stádia byla zaznamenána méně často. (Büchler 2023)

6.2 Léčebná strategie

Léčba karcinomu prsu je multimodalitní a zahrnuje operaci, radioterapii a systémovou léčbu. Pořadí a rozsah těchto typů léčebných modalit záleží na rozsahu onemocnění a rizikových faktorech.

6.2.1 Chirurgická léčba

Standardní léčbou časných stádií karcinomu prsu je konzervativní chirurgický zákrok, jehož cílem je zachování prsu. Tento postup je kombinován s perioperační systémovou terapií a adjuvantní pooperační radioterapií. Mastektomie se indikuje u pacientek, u nichž není prs šetřící operace z terapeutického nebo estetického hlediska vhodná. Typicky se jedná o případy lokálně či regionálně pokročilých nádorů, u kterých je mastektomie téměř vždy doplněna adjuvantní radioterapií. Součástí výkonu bývá i odstranění všech nebo jen některých axilárních lymfatických uzlin. (Sirák et al., 2023)

6.2.2 Chemoterapie

Při chemoterapii jsou využívány chemické látky cytostatika, která vykazují prokázaný protinádorový účinek. V současné klinické praxi se používá široké spektrum cytostatik, která jsou často kombinována, aby se zvýšila jejich terapeutická účinnost. Cytotoxické účinky těchto látek mají různé mechanismy, které zasahují do různých metabolických procesů a blokují enzymatické dráhy. Tím dochází k poškození biologických funkcí buněk, což vede k neschopnosti buněk se dělit a následně k jejich apoptóze (buněčné smrti). Chemoterapie se obvykle aplikuje prostřednictvím nitrožilní infuze či ve formě tablet. (Abrahámová, 2019)

Zařazení chemoterapie do léčebného plánu závisí na typu a rozsahu zhoubného nádoru. Neoadjuvantní (předoperační) chemoterapie se podává s cílem zmenšit obtížně operovatelný nádor v prsu a zároveň zasáhnout případné nádorové buňky, které se mohly rozšířit do těla. Adjuvantní (pooperační) chemoterapie slouží jako zajišťovací léčba, jejímž úkolem je zničit zbývající nádorové buňky, které mohly uniknout. Léčba by měla začít co nejdříve po operačním výkonu, nejdéle však do 6 týdnů, protože včasné zahájení terapie má vliv na celkový efekt onkologické léčby. (Čmejlová, 2020)

6.2.3 Hormonální léčba

U karcinomu prsu je hormonální terapie zaměřena na blokování účinků estrogenu, protože mnohé typy rakoviny prsu rostou v závislosti na estrogenu. Indikace hormonální léčby je určena na základě přítomnosti hormonálních receptorů v nádorové tkáni. V případě jejich nepřítomnosti se hormonální terapie neaplikuje, jelikož by nebyla efektivní.

6.2.4 Biologická léčba

Biologická léčba zahrnuje podávání látek, které ovlivňují specifické signální dráhy receptorů nezbytných pro přežití, proliferaci a růst nádorových buněk. Biologická léčba se obvykle podává ve dvou hlavních formách. Jako protilátky zaměřené na receptory na buněčném povrchu nebo jako tzv. malé molekuly, které cílí na nitrobuněčné komponenty klíčových signálních drah. Biologické léky vykazují odlišný mechanismus účinku a mají jiné vedlejší účinky ve srovnání s chemoterapeutickými látkami. (Abrahámová, 2019)

6.3 Radioterapie ca prsu

Adjuvantní radioterapie po prs šetřícím chirurgickém zákroku se zaměřuje se na ozáření celé prsní tkáně, případně i na spádové lymfatické uzliny. Standardně je prováděna

normofracionovaným režimem, kdy se ozařuje 5 dní v týdnu jednotlivou dávkou 1,8–2,0 Gy. Obvyklá celková dávka činí 50 Gy rozdělených do 25 frakcí během pěti týdnů. U pacientek s vyšším rizikem lokální recidivy nádoru se aplikuje dodatečné ozáření v podobě boostu na lůžko původního nádoru. Nejčastěji se podává dávka 10–16 Gy ve 5–8 frakcích. Vyšší riziko recidivy bývá spojeno s faktory, jako je mladší věk pacientky, vyšší grade nádoru, přítomnost angioinvaze nebo lymfangioinvaze, negativita hormonálních receptorů či nemožnost chirurgicky bezpečně resekovat postižené okraje.

Alternativní metodou k zevní radioterapii formou boostu je brachyterapie. Využívá se zejména u pacientek s objemnějšími prsy, nebo u hlouběji uloženého lůžka nádoru. Velkou výhodou brachyterapie je možnost aplikace vysoké dávky záření přímo do oblasti nádoru s maximem šetření okolních zdravých tkání. Přímou do místa, kde se původně nacházel nádor, se zavedou duté jehly a poté je do jehel speciálním přístrojem vpraven zářič, který ozáří vysokou dávkou požadované místo. Frakcionační režimy brachyterapie zahrnují podání dávky 4×3 Gy nebo jednorázově 10 Gy. (Čmejlová, 2020)

Dnes je minimálním požadavkem na radioterapii karcinomu prsu použití trojrozměrné konformní radioterapie (3D-CRT), kde hranice cílového objemu odpovídají tvaru a objemu cílové struktury. Volí se buď technika dvou protilehlých tangenciálních polí, kdy jedno je mediální a druhé laterální, nebo technika více konvergentních polí. Dalším krokem ve vývoji byla implementace IMRT, která upravuje fluenci fotonového svazku napříč ozařovacím polem, aby byla dosažena lepší prostorová distribuce dávky. Očekávaným přínosem IMRT je zlepšení homogenity dávky v cílovém objemu a ochrana kritických orgánů, jako jsou plíce a srdce, zejména u levostranných nálezů. Důležitá je také implementace vhodných zobrazovacích technik v rámci IGRT a fixačních metod, včetně respiračního gatingu. Vývoj v ozařovací technice, který umožňuje stále lepší ohraničení dávek mimo cílový objem, otevírá možnost zvyšování dávek na frakci. Jednou z alternativních metod je APBI (accelarated partial breast irradiation), které se zaměřuje na redukci cílového objemu na lůžko tumoru s lemem a redukuje počet frakcí, zatím na nejméně 5. Pro zařazení APBI do standardní terapie zatím nejsou dostatečné podklady a metoda stále přísluší do studií.

U pacientek po parciálním zákroku, pokud není plánováno ozáření spádových lymfatických uzlin, lze využít hypofracionační režim. Tento přístup není ovlivněn faktory, jako je grade nádoru, stav hormonálních receptorů, HER2 status, věk pacientky

či předchozí systémová chemoterapie. Obvyklé dávky činí 40 Gy ve 15 frakcích (2,66 Gy na frakci) nebo 42,5 Gy v 16 frakcích. Hypofrakcionační režimy umožňují zkrátit celkovou dobu léčby při zachování srovnatelné účinnosti a kosmetického výsledku. Pro ozařování regionálních lymfatických uzlin nebyly hypofrakcionační režimy zatím plošně přijaty kvůli možnému riziku vzniku lymfedému a brachiální pleuropatie.

Protonová radioterapie snižuje toxicitu a redukuje dávky záření na kritické orgány jako jsou srdce a plíce. Lze ji proto zvažovat u mladších pacientek s rizikovými karcinomy, levostranným postižením a nutností ozáření vnitřních mamárních uzlin. (Čmejlová, 2020) (Hausmann et al., 2020)

7 Karcinom prostaty

7.1 Etiologie

Karcinom prostaty je onkologické onemocnění, jehož výskyt neustále roste na celosvětové úrovni. Podle statistik představuje nejběžnější nádorovou chorobu u mužů v rozvinutých zemích a nachází se na druhém místě co do četnosti úmrtí z nádorových příčin, hned po karcinomu plic. Tento trend je obdobný i v České republice. V posledních letech se incidence karcinomu prostaty v ČR téměř ztrojnásobila. Na druhé straně, mortalita na tento typ rakoviny je více než třikrát nižší.

7.2 Léčebné strategie

Dle léčebného postupu můžeme léčbu karcinomu prostaty rozdělit na konzervativní a radikální léčbu. Pod konzervativní léčbu spadá metoda aktivního sledování a watchful waiting. Radikální léčbu zahrnují všechny níže uvedené metody.

7.2.1 Watchful waiting

Watchful waiting (WW) je terapeutická metoda pozorného vyčkávání. Cílem je pečlivé sledování průběhu onemocnění, přičemž léčba je zahájena až tehdy, když se objeví příznaky spojené s lokalizovaným nebo metastatickým postižením. V takovém případě má léčba převážně paliativní charakter, zaměřenou na zmírnění symptomů a zlepšení kvality života. Terapie obvykle zahrnuje hormonální léčbu, podávání látek na posílení kostní hmoty nebo aplikaci analgetických zářičů při kostních metastázách. Režim WW je zpravidla doporučován pro starší pacienty s očekávanou délkou života do 10 let a pro případy s málo agresivním nádorem.

7.2.2 Aktivní sledování

Aktivní sledování je moderní léčebný přístup, který pacientům umožňuje oddálit radikální léčbu a tím i její nežádoucí účinky a komplikace s ní spojené. Mohou ji podstoupit pouze pacienti s nízkorizikovým karcinomem prostaty. Metoda spočívá v pečlivé a pravidelné monitoraci tumoru. Až při jasných známkách zhoršení je zahájena léčba radikální s cílem úplného vyléčení. Typickým pacientem pro režim aktivního sledování je relativně mladý pacient, který vede aktivní životní styl a je ochoten pravidelně podstupovat kontroly. (Čapoun et al. 2025)

7.2.3 Chirurgická léčba

Radikální prostatektomie je častým kurativním chirurgickým zákrokem, při kterém se chirurgicky odstraní celá prostata se semennými váčky. Je vytvořeno nové spojení mezi močovou trubicí a močovým měchýřem. Provádí se v případě, že tumor je lokalizovaný v prostatě. Zákrok může být prováděn otevřeně nebo častěji laparoskopicky. Laparoskopická operace je jednou z miniinvazivních metod, při které jsou krátkými řezy do dutiny břišní zaváděny nástroje, které umožní chirurgovi provádět operace ve stejném rozsahu jako při otevřeném výkonu. V případě podezření na rozšíření nádoru do uzlin v oblasti pánve se provádí i pelvická lymfadenektomie.

7.2.4 Chemoterapie

Přestože je chemoterapie běžnou součástí léčby většiny nádorových onemocnění, u rakoviny prostaty nepatří mezi hlavní léčebné metody. Obvykle se využívá až v případě, kdy jiné způsoby léčby přestávají být účinné a nemoc nadále postupuje.

7.2.5 Hormonální léčba

Hormonální terapie u karcinomu prostaty je zaměřena na potlačení účinků testosteronu, protože rakovinné buňky prostaty často rostou a proliferují pod vlivem tohoto hormonu. Cílem je snížit hladinu testosteronu v těle na minimum, což zpomaluje růst rakoviny. Používá se v multimodálních radikálních postupech nebo v paliativní léčbě. ("Prostate Cancer Treatment, 2024)

7.3 Radioterapie ca prostaty

Radioterapie u karcinomu prostaty může být použita jako primární léčba nebo adjuvantní terapie po prostatektomii u mužů s lokálně pokročilým onemocněním a pozitivními resekčními okraji. RT může být podávána ve formě zevní radioterapie, včetně intenzitou modulované, trojrozměrně konformní nebo stereotaktické aplikace, nebo lokalizované brachyterapie na základě implantace radioaktivních zrněk. Zevní RT je obvykle podávána jako primární terapie u pacientů s lokálně pokročilým vysoce rizikovým onemocněním, u nichž není možná radikální prostatektomie. Brachyterapie je vyhrazena pro muže s onemocněním s nízkým až středním rizikem, u nichž není klinicky nebo radiologicky prokázáno extraprostatické šíření. (Evans, 2018)

Různé výzkumy potvrdily přímý vztah mezi aplikovanou dávkou záření a účinností léčby. Eskalace dávky nad 70 Gy do 78 Gy vede ke zlepšení biochemické i klinické kontroly

onemocnění. Vzhledem k anatomii prostaty a přilehlých struktur, včetně radiosenzitivních tkání, je nutné využívat vysoce konformní techniky, které umožní precizní aplikaci vysokých léčebných dávek při minimalizaci ozáření okolních zdravých tkání. Standardem jsou dnes metody VMAT a IMRT v kombinaci s IGRT, zatímco u pacientů s nízkým a středním rizikem se vedle klasické radioterapie uplatňuje i stereotaktická radioterapie nebo samostatná intersticiální brachyterapie. V České republice je dostupná i protonová terapie, která nabízí další možnosti léčby. (Novotný et al., 2024)

V současnosti se používají dvě hlavní formy brachyterapie. Těmi jsou permanentní implantace radioaktivních zrn s nízkým dávkovým příkonem (LDR) a dočasná aplikace vysokodávkového zářiče (HDR). Pro permanentní brachyterapii se běžně používají radioaktivní zrna jodu I125 nebo palladia Pd103. Pro dočasnou brachyterapii se používá iridium Ir192 jako vysokodávkový zdroj. Dávka závisí na dávce předchozí EBRT a pohybuje se mezi 110 Gy pro LDR nebo 10–12 Gy \times 2 frakce pro HDR. (Dvořák, 2014)

Radikální nebo kurativní radioterapie byla tradičně podávána podle konvenčního frakcionačního režimu, s denní dávkou 1,8–2,0 Gy po dobu 7–8 týdnů, až do celkové dávky 74–79,2 Gy. Jedná se zřejmě o časově nejnáročnější ozařovací sérii ve srovnání s jinými diagnózami. Tento typ léčby tak tvoří významný podíl na vytížení radioterapeutických pracovišť. Mírná hypofrakcionace se vztahuje na podání 2,4–4,0 Gy na frakci denně, po dobu 4–6 týdnů. Extrémní hypofrakcionace využívající stereotaktickou tělovou radioterapii (SBRT) se týká podání 6–10 Gy na frakci buď denně, obden, nebo týdně, až do celkové dávky 35–50 Gy. (Benjamin et al., 2017)

8 Praktická část

8.1 Stanovené cíle bakalářské práce

- Zjistit, zda v posledních letech vlivem používání moderních ozařovacích technik došlo k poklesu počtu frakcí u pacientů s nádorem prsu a prostaty.

V posledních letech zaznamenala radioterapie významný technologický pokrok, zejména díky rozvoji metod, jako jsou intenzitně modulovaná radioterapie (IMRT) či stereotaktická radioterapie (SRT). Tyto moderní ozařovací techniky umožňují přesnější distribuci dávky záření, čímž se zvyšuje efektivita léčby a současně minimalizuje riziko poškození zdravých tkání.

Předpokládám, že právě technologické inovace přispěly k častějšímu využívání hypofrakcionačních režimů v klinické praxi, neboť umožňují bezpečné podávání vyšších jednotlivých dávek při zkrácení celkové doby léčby. Cílem této práce je zjistit, zda v posledních letech skutečně došlo ke zvýšení využívání hypofrakcionace v radioterapii a do jaké míry je tento trend ovlivněn rozvojem moderních ozařovacích technik.

8.2 Výzkumná otázka

- Došlo v určitém období k poklesu průměrného počtu frakcí u vybraných diagnóz?

8.3 Metodika

Charakteristika výzkumu a výběr pracovišť

Cílem praktické části bakalářské práce bylo analyzovat míru využití hypofrakcionace u karcinomu prsu a prostaty a porovnat její aplikaci mezi dvěma zdravotnickými zařízeními. Pro sběr dat byla vybrána Všeobecná fakultní nemocnice v Praze (VFN) a Nemocnice České Budějovice, a.s. (ČB). Pro sledování vývoje v používání hypofrakcionačního režimu jsem si vybrala dva roky – 2017 a 2023. Rok 2017 jsem zvolila jako výchozí, protože právě kolem roku 2016 se na pracovišti VFN začala hypofrakcionace postupně zavádět do běžné praxe. Rok 2023 pak slouží jako aktuální srovnání, které ukazuje, jak se využití tohoto režimu během let změnilo.

Sběr dat ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze (VFN)

Data byla získána ve spolupráci s moji vedoucí bakalářské práce z registrační tabulky pacientů vedené v programu Microsoft Excel na oddělení radiační onkologie. Tato tabulka slouží jako evidence všech ozařovaných pacientů a umožňuje filtrování dle diagnózy, léčebného záměru a dalších parametrů.

Ze záznamů byli vybráni pacienti s diagnózou karcinomu prsu a karcinomu prostaty, kteří podstoupili kurativní radioterapii v letech 2017 a 2023. Pro každého pacienta byly evidovány tyto údaje: věk pacienta, celková dávka záření, dávka na frakci, počet frakcí a použitá ozařovací technika. U karcinomu prsu byly navíc poznamenány informace o indikaci boostu, stranovém postižení (pravostranný vs. levostranný nálezy) a ozařované oblasti (prs, prs s lymfatickými uzlinami, hrudní stěna). Tato doplňující data jsou důležitá pro užší výběr zhodnocení indikace hypofrakcionace,

Sběr dat v Nemocnici České Budějovice, a.s. (ČB)

V Nemocnici ČB byla data získána z elektronické databáze pacientů oddělení radiační onkologie. Tabulka obsahovala základní identifikační údaje – rok narození, diagnózu a léčebný záměr. Na základě těchto údajů byli vyfiltrováni pacienti s karcinomem prostaty (rok 2023) a karcinomem prsu (rok 2024), kteří byli léčeni s kurativním záměrem. Rok 2017 nebyl do analýzy zahrnut, protože v tomto období nebyla na pracovišti

hypofrakcionace pro kurativní ozařování obou diagnóz ještě klinicky zavedena. Ve výsledcích je tato skutečnost uvedena jako 0% podíl hypofrakcionace.

Počet pacientů léčených hypofrakcionačním režimem byl následně zjištěn pomocí onkologického informačního systému. Podrobnější údaje, jako například indikace boostu nebo specifická ozařovaná oblast u karcinomu prsu, nebyly do analýzy zahrnuty, protože by jejich zjištění vyžadovalo manuální dohledávání u každého pacienta zvlášť.

Datový soubor z nemocnice ČB slouží především ke kvantitativnímu zhodnocení počtu pacientů léčených v letech 2023/24 s diagnózou karcinomu prsu a prostaty, a jeho hlavním přínosem je možnost porovnání rozsahu aplikace hypofrakcionace mezi dvěma odlišnými zdravotnickými pracovišti.

Metodika zpracování dat

Získaná data byla analyzována kvantitativním způsobem pomocí softwaru Microsoft Excel. Pro každé pracoviště byl stanoven celkový počet pacientů s diagnózou karcinomu prsu a karcinomu prostaty léčených kurativní radioterapií ve sledovaném období. Následně byl z těchto souborů vypočítán podíl pacientů, u nichž byl aplikován hypofrakcionační režim.

U dat z Všeobecné fakultní nemocnice v Praze byla provedena podrobnější deskriptivní analýza jednotlivých parametrů, což umožnilo detailněji zhodnotit kritéria pro indikaci hypofrakcionace. Data byla rovněž analyzována odděleně pro karcinom prsu a karcinom prostaty. U karcinomu prsu byla navíc provedena stranová analýza (pravostranný vs. levostranný nález) a vyhodnoceno zastoupení jednotlivých ozařovaných oblastí kvůli výše zmíněným kontraindikacím hypofrakcionace při ozařování prsu.

Pro ověření statistické významnosti rozdílu v míře využití hypofrakcionace mezi roky 2017 a 2023 u pacientů z nemocnice VFN byl použit Chí-kvadrát test nezávislosti. Tento test umožnil posoudit, zda došlo k významné změně v aplikaci hypofrakcionačního režimu v průběhu sledovaného období. Výsledky jsou prezentovány ve formě tabulek a grafů.

9 Výsledky

Charakteristika souboru

V následujících tabulkách (Tabulka 1–2) je uvedena charakteristika výzkumného vzorku z roku 2023/24. Tabulky souhrnně zobrazují jednotlivé parametry jako je průměrný věk, počet pacientů, využívaná frakcionační schémata, indikace boostu, přístrojová technika a technika ozařování pro obě pracoviště. Pro lepší přehlednost jsou rozděleny dle diagnózy pro karcinom prostaty a pro karcinom prsu zvlášť.

Karcinom prostaty		
	VFN	ČB
průměrný věk	73	74
četnost	57	153
Frakcionační schéma		
konvenční frakcionace	78 Gy ve 39 frakcích 2 Gy na frakci	78Gy ve 39 frakcích 2 Gy na frakci
hypofrakcionace	60 Gy ve 20 frakcích 3 Gy na frakci	60 Gy ve 20 frakcích 3 Gy na frakci
	70 Gy ve 28 frakcích 2,5 Gy na frakci	
přístrojová technika	TomoHelical	TrueBeam
technika ozařování	IMRT	VMAT – Rapid Arc

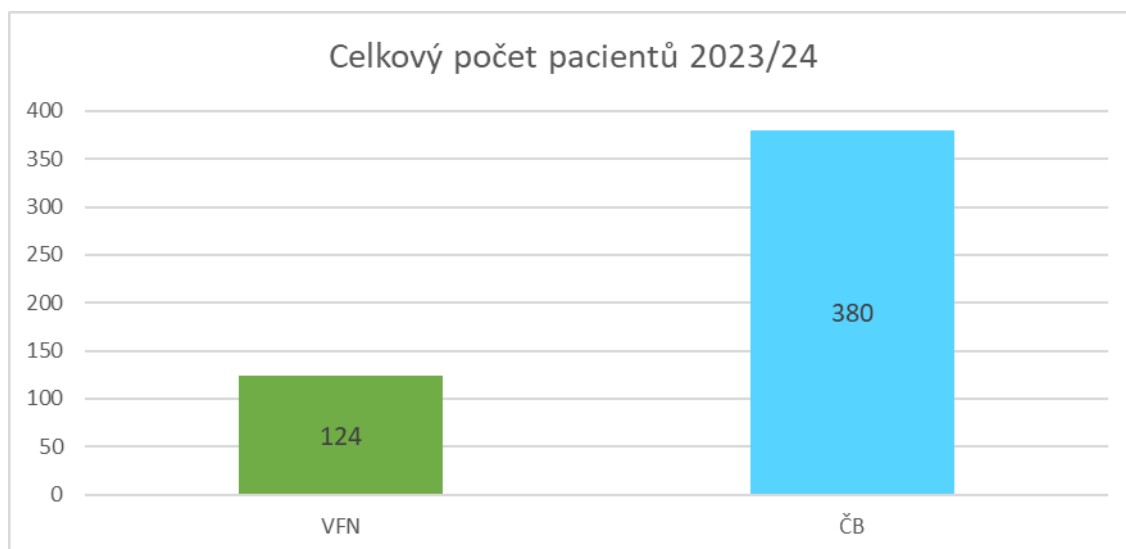
Tabulka 1 Charakteristika souboru pacientů s karcinomem prostaty 2023

Karcinom prsu

	VFN	ČB
průměrný věk	61	64
četnost	67	227
frakcionační schéma		
konvenční frakcionace	50 Gy v 25 frakcích 2 Gy na frakci	50 Gy v 25 frakcích 2 Gy na frakci
hypofrakcionace	40 Gy v 15 frakcích 2,67 Gy na frakci	40 Gy v 15 frakcích 2,67 Gy na frakci
	42,72 Gy v 16 frakcích 2,67 Gy na frakci	
boost (sekvenčně)		
konvenční frakcionace	16 Gy v 8 frakcích 2 Gy na frakci	16 Gy v 8 frakcích 2 Gy na frakci
hypofrakcionace	10 Gy ve 4 frakcích 2,5 Gy na frakci	10 Gy ve 4 frakcích 2,5 Gy na frakci
		10,8 ve 4 frakcích 2,7 Gy na frakci
přístrojová technika	TomoDirect	TrueBeam
technika ozařování	IMRT	2 tangenciální pole

Tabulka 2 Charakteristika souboru pacientů s karcinomem prsu 2023/24

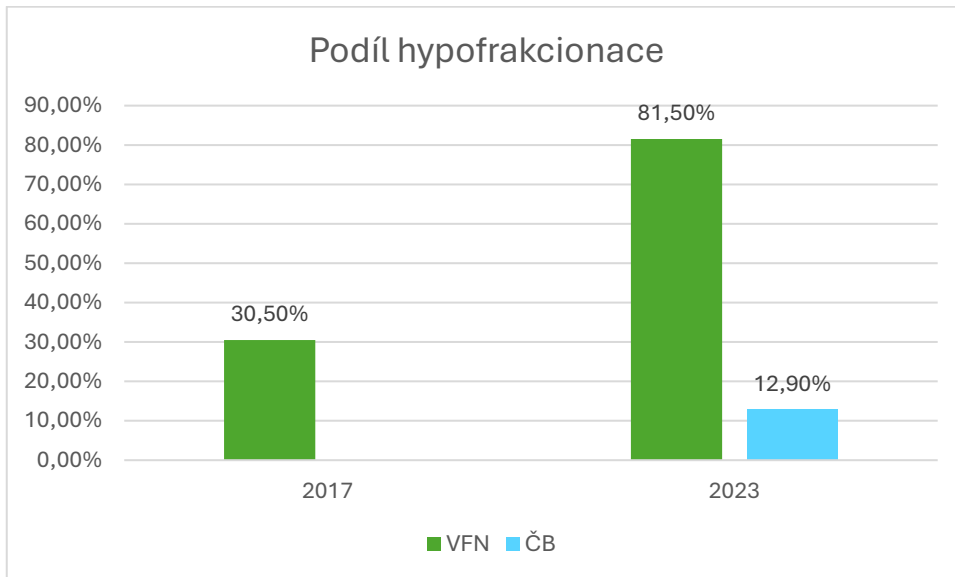
Počet pacientů



Graf 1: Počet pacientů

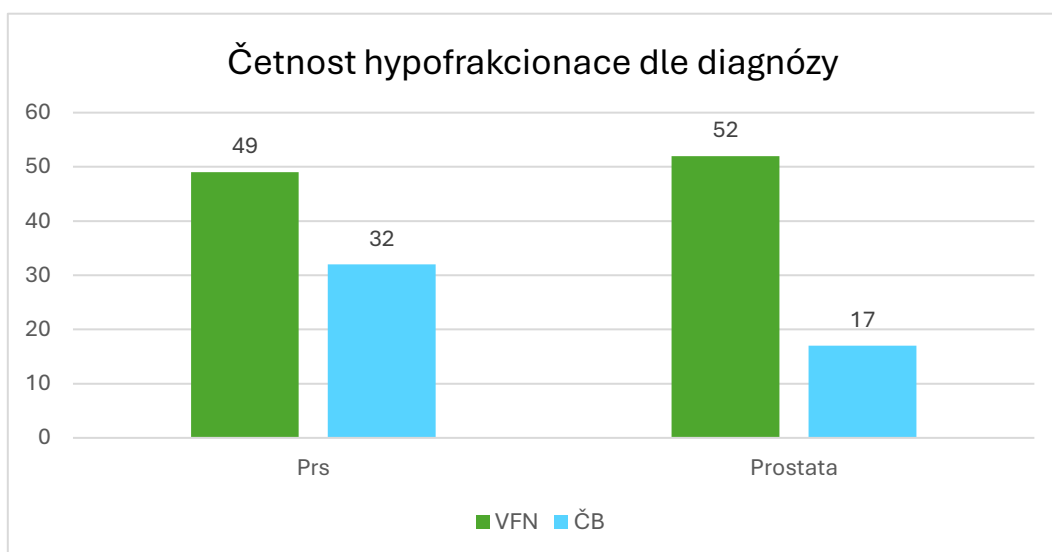
Graf zahrnuje celkový počet pacientů s karcinomem prsu a prostaty podstupujících kurativní radioterapii v roce 2023/24. V nemocnici VFN bylo takto léčeno 124 pacientů, v nemocnici ČB celkový počet činil 380 pacientů.

Zastoupení hypofrakcionačního režimu

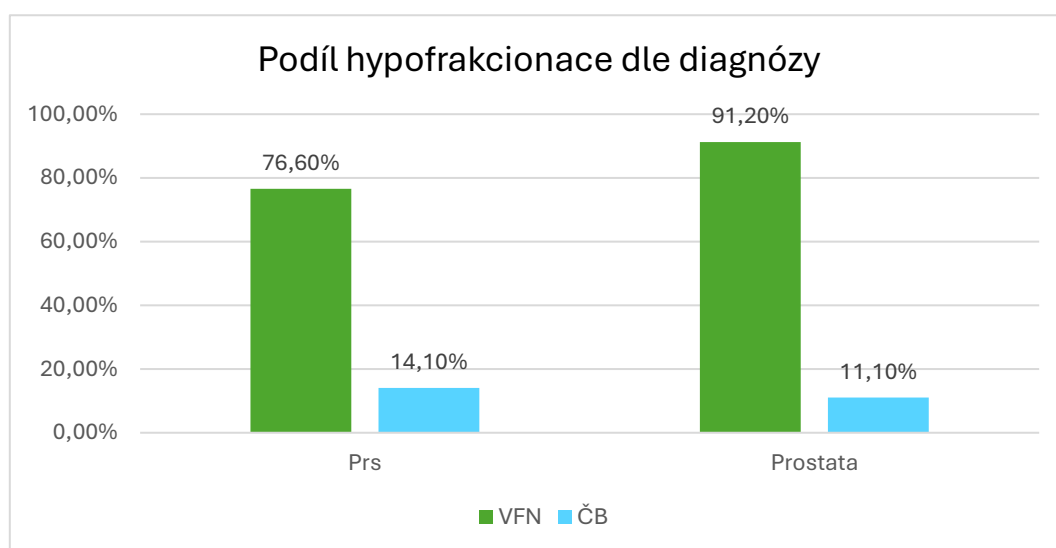


Graf 2: Podíl hypofrakcionačního režimu

Graf znázorňuje podíl pacientů léčených hypofrakcionačním režimem v nemocnici VFN a ČB v letech 2017 a 2023/24 pro obě sledované diagnózy. V roce 2017 byla hypofrakcionace v pražské nemocnici zastoupena u 30,5 % pacientů, zatímco v roce 2023 došlo k výraznému nárůstu na 81,5 %. V Nemocnici ČB se kurativní hypofrakcionace v roce 2017 ještě neprováděla, a proto nejsou k dispozici data – předpokládaný podíl je tedy 0 %. V roce 2023/24 zde bylo hypofrakcionačním režimem léčeno 12,9 % pacientů.

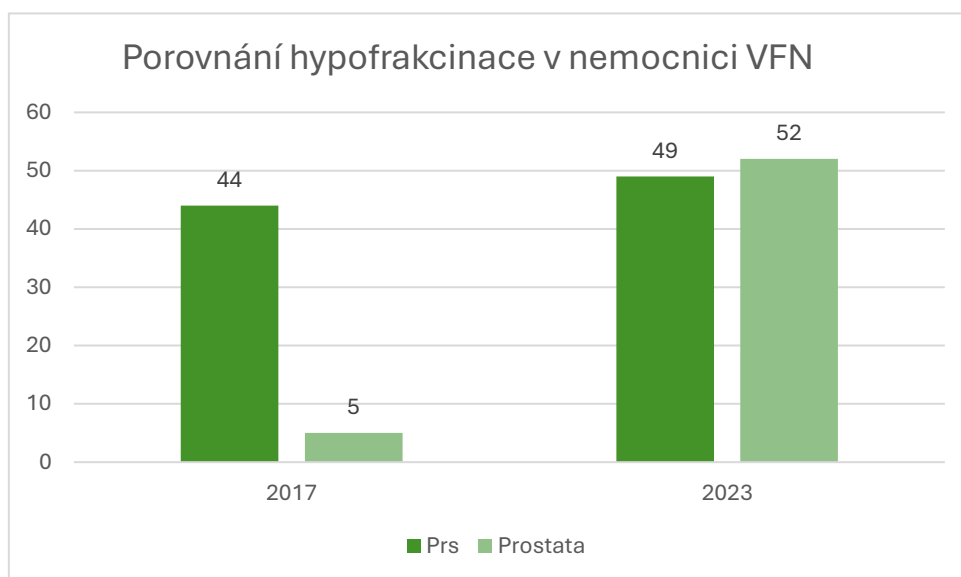


Graf 2: Četnost hypofrakcionace dle diagnózy (2023/24)

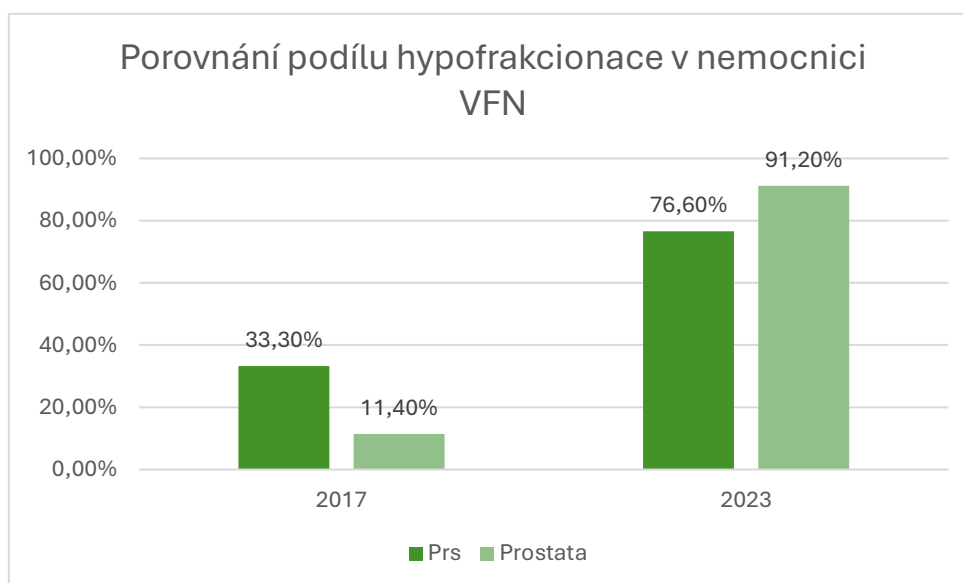


Graf 3: Podíl hypofrakcionace dle diagnózy (2023/24)

Výše uvedené grafy (Graf1–2) zobrazují zastoupení hypofrakcionačního režimu dle diagnózy pro obě pracoviště. Data jsou uvedená v procentech a v absolutních číslech. Dle četnosti se může zdát, že se indikace hypofrakcionace mezi oběma nemocnicemi zásadně neliší, ale Graf 1 díky zobrazenému podílu k celkovému počtu pacientů poukazuje na značný rozdíl v zastoupení hypofrakcionace.



Graf 3: Porovnání četnosti hypofrakcinace v nemocnici VFN 2017



Graf 4: Porovnání podílu hypofrakcinace v nemocnici VFN

V grafech (Graf 1–2) můžeme vidět zastoupení hypofrakcionačního režimu v roce 2017 srovnávaného s rokem 2023. Nárůst využití hypofrakcinace je značný především pro karcinom prostaty. Dvojice grafů zobrazuje výsledky v absolutních číslech a v procentech.

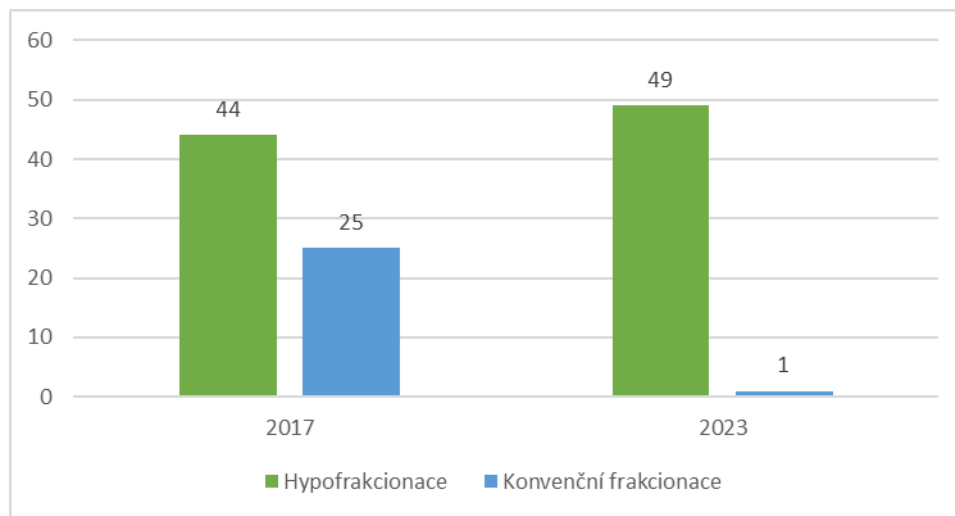
Karcinom prsu podle stranového zastoupení

	2017		2023		
	s boostem	bez boostu	s boostem	bez boostu	
samotný prs	celkem 69		celkem 50		
pravá strana	29	10	pravá strana	39	5
levá strana	23	5	levá strana	6	0
obě strany	2	0	obě strany	0	0
prs s lymfatickými uzlinami	celkem 29		celkem 9		
pravá strana	15	2	pravá strana	9	0
levá strana	9	3	levá strana	0	0
hrudní stěna	celkem 22	0	celkem 8	0	8

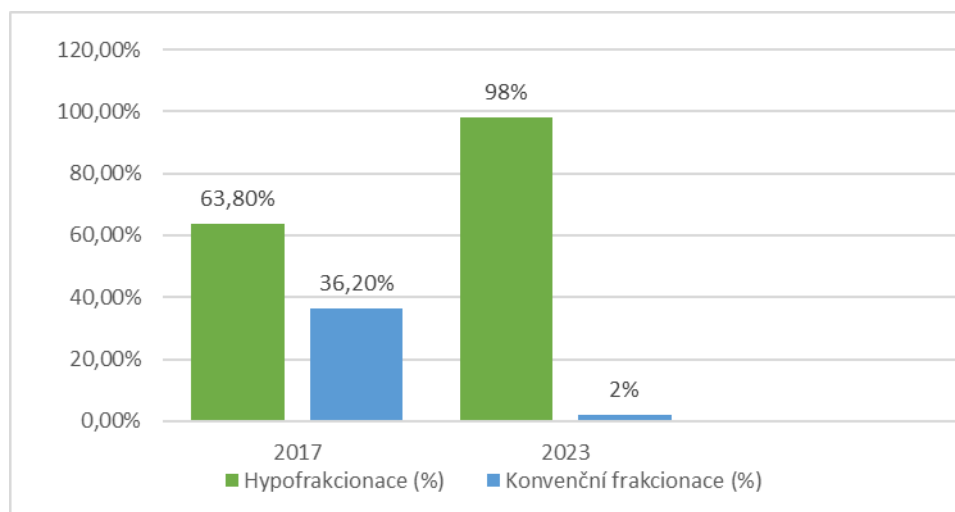
Tabulka 3: Rozdělení karcinomu prsu

Tabulka 3 zobrazuje přehled pacientek s karcinomem prsu rozdělených podle místa ozáření na samotný prs, prs s lymfatickými uzlinami a hrudní stěnu. Toto rozdělení je důležité pro přesnější porovnání možné indikace hypofrakcionačního režimu. Samotný prs, který je vhodný pro hypofrakcionační schéma představuje nejpočetnější zastoupení. Dále jsou v tabulce uvedené informace o indikaci boostu pro pravý a levý prs zvlášť. Při ozařování hrudní stěny se boost neprovádí. V případě ozařování samotného prsu i prsu spolu s lymfatickými uzlinami indikace boostu převažuje. V roce 2017 byla indikace radioterapeutického ozáření poměrně rovnoměrně indikována jak pro pravý, tak i levý prs, přičemž byly zaznamenány i případy oboustranného postižení. V roce 2023 se však kvůli zpřísnění limitních dávek na srdce ozařoval na pracovišti VFN levý prs méně často

Zúžený výběr indikace hypofrakcionace pro samotný prs



Graf 5: Četnost hypofrakcionace pro samotný prs



Graf 6: Podíl hypofrakcionace pro samotný prs

Výše uvedené grafy (Graf 3–4) zobrazují využití frakcionačního režimu pro samotný prs. Lze pozorovat výrazný nárůst využití hypofrakcionace mezi roky 2017 a 2023. Zatímco v roce 2017 byla hypofrakcionace indikována u 44 pacientek (63,8 %), v roce 2023 se nárůst zvedl na 49 pacientek a s podílem 98 % všech případů.

10 Diskuse

Cílem této bakalářské práce bylo analyzovat data ze dvou pracovišť – Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (VFN) a Nemocnice České Budějovice (ČB) a posoudit, zda v průběhu posledních let došlo ke zvýšení využití hypofrakcionačních režimů u pacientů s karcinomem prsu a prostaty. Výsledky analýzy jednoznačně ukazují, že ve sledovaném období došlo k nárůstu využívání hypofrakcionace, a to na obou sledovaných pracovištích. Výzkum koresponduje s výsledky studie publikované v časopise *Advances in Radiation Oncology*, která analyzovala trendy ve využívání frakcionačních režimů v radioterapii na jednom akademickém pracovišti v USA v letech 2010 až 2020. Studie zahrnovala 22 865 léčebných cyklů a 375 446 podaných frakcí, přičemž se zaměřovala na čtyři hlavní indikace: všechny nádory, karcinom prsu, karcinom prostaty a kostní metastázy. Výsledky ukázaly, že během sledovaného období došlo k významnému poklesu průměrného počtu frakcí na léčebný cyklus – z 17,5 v roce 2010 na 13,6 v roce 2020. Nejvýraznější nárůst podílu hypofrakcionace byl zaznamenán u pacientů s karcinomem prsu a prostaty. (Bragg et al., 2022),

Tento globální trend lze interpretovat jako důsledek rozvoje moderních ozařovacích technik a rostoucího množství klinických studií, které potvrzují noninferiorní účinnost hypofrakcionovaných režimů oproti konvenční frakcionaci. Níže uvádím několik studií prokazujících bezpečnost hypofrakcionace s posouzením výskytu radiační toxicity.

Studie publikovaná v roce 2018 v časopise *La radiologie medica* se zaměřila na porovnání hypofrakcionované radioterapie s obrazovou navigací (hypo-IGRT) a konvenční frakcionace (non-IGRT) při léčbě karcinomu prostaty u 353 pacientů. V hypofrakcionované skupině bylo podáno celkem 70,2 Gy ve 26 frakcích, což odpovídá přibližně 2,7 Gy na frakci, zatímco v konvenční frakcionaci byla dávka 80 Gy podaná ve 40 frakcích (2 Gy na frakci). Hypofrakcionovaná skupina využívala navíc technologii obrazové navigace, která může zlepšit přesnost aplikace dávky. Výsledky studie ukázaly, že hypofrakcionace poskytla srovnatelné výsledky s konvenční frakcionací. Pětiletá míra přežití bez recidivy byla u pacientů s hypofrakcionovanou léčbou mírně vyšší (87,5 %) než u těch, kteří podstoupili konvenční frakcionaci (80,4 %). Pětiletá míra celkového přežití byla téměř shodná u obou skupin (91,3 % u hypo-IGRT vs. 92,2 % u non-IGRT). Co se týče toxicity, byl pozorován malý nárůst mírné pozdní toxicity, ale nikoliv

statisticky významný nárůst závažné pozdní toxicity ve skupině hypo-IGRT ve srovnání s konvenční skupinou non-IGRT. (Jereczek-Fossa et al., 2019)

Bezpečnost hypofrakcionace dokazuje rovněž studie publikovaná v časopise *Klinická Onkologie*. Bylo ozařováno celkem 205 pacientů s dávkováním $20 \times 3,0$ Gy pro pacienty s nízkým rizikem a $21 \times 3,0/2,1$ Gy pro pacienty se středním a vysokým rizikem, přičemž ozařování probíhalo 3–4krát týdně. Autoři studie dospěli k závěru, že hypofrakcionace zvoleným schématem je z hlediska toxicity bezpečnou metodou. Nicméně pro hodnocení biochemické kontroly je zapotřebí delšího sledování. (Krupa, 2020)

Studie HypoG-01 (UNICANCER, fáze III) s 1265 pacientkami s časným karcinomem prsu prokázala srovnatelnou účinnost hypofrakcionovaného režimu (40 Gy/15 frakcí) a konvenční frakcionace (50 Gy/25 frakcí) po chirurgickém zákroku. Po mediánu sledování 4,8 roku bylo prokázáno, že hypofrakcionační režim je neinferiorní ke konvenčnímu režimu z hlediska rizika lymfedému. Navíc ve sledovaném období nebyl zaznamenán žádný negativní dopad na přežití bez recidivy, přežití bez vzdálené recidivy ani celkové přežití. (Rivera et al., 2024)

Další studie publikovaná v časopise *Radiation Oncology Journal* zahrnovala 188 pacientek s časným karcinomem prsu, které podstoupily adjuvantní celkové ozařování prsu s použitím techniky SIB mezi lety 2008 a 2017. Radioterapie byla aplikována buď s konvenční frakcionací, kdy pacientky obdržely 50 Gy ve 25 frakcích plus 0,6 Gy SIB, nebo s hypofrakcionovanou frakcionací, kde byla dávka 43,2 Gy v 16 frakcích plus stejný SIB. Ozařování bylo prováděno technikou protilehlých tangenciálních polí. Regionální nodální ozařování bylo indikováno pro pacientky s pozitivními uzlinami nebo bez stagingu uzlin. Studie ukazuje, že obě metody poskytují podobné výsledky, pokud jde o lokoregionální kontrolu, ale i o kosmetické výsledky. (Lertbutsayanukul et al., 2022)

V mém výzkumu byl pozorován nárůst využití hypofrakcionace na obou sledovaných pracovištích. Nemocnice VFN zaznamenala výrazný nárůst hypofrakcionace z původních 31,5 % na téměř 82 %. V nemocnici ČB byl tento jev rovněž pozorován, ale měl pozvolnější charakter. Zatímco v roce 2017 nebyla hypofrakcionace na tomto pracovišti vůbec aplikována, v letech 2023/2024 již tvořila menšinu indikací, přičemž konvenční frakcionace stále dominovala u přibližně 87 % pacientů. Tyto rozdíly mohou souviset s

rozdílnou mírou implementace moderních protokolů, technologickým vybavením jednotlivých pracovišť, ale i s odlišnými klinickými zvyklostmi.

Po širším spektru srovnání indikace hypofrakcionace s konvenční frakcionací byl zjištěn téměř 77 % podíl hypofrakcionace u karcinomu prsu v nemocnici VFN a 14 % podíl hypofrakcionace v nemocnici ČB. Vybraná data však zahrnovala i indikace, které pro hypofrakcionační režim nejsou vhodné. Jedná se o indikace ozáření prsu včetně lymfatických uzlin a ozáření hrudní stěny. Tyto indikace nejsou vhodné, kvůli již zmíněným obavám z nežádoucích účinků, kdy riziko poškození plexu brachialis je vyšší při větších dávkách na frakci. Proto jsem ze získaných dat nemocnice VFN vybrala pro detailnější porovnání pouze pacientky ozařované pro samotný prs. Po zúžení tohoto výběru se podíl použitého hypofrakcionačního režimu zvedl na 98 % a můžeme tak říci, že se hypofrakcionace až na výjimky indikovala téměř u všech vhodných pacientek. Lze předpokládat, že obdobný nárůst podílu hypofrakcionace by bylo možné pozorovat i u pacientek léčených v nemocnici ČB, pokud by byla provedena podobná selekce pouze na indikace ozařování samotného prsu. Rozhodnutí o použití hypofrakcionace je v kompetenci ošetřujícího lékaře na základě posouzení možných nežádoucích účinků, aktuálních doporučení a celkovém stavu pacienta.

V roce 2017 se radioterapeutické ozáření prsu v nemocnici VFN provádělo pro oba prsy, pravý i levý. Nicméně v roce 2023 došlo k posunu v indikaci, přičemž radioterapeutické ozáření bylo aplikováno především pro pravý prs. Důvodem této změny bylo zpřísnění limitů dávky na kritický orgán – srdce. Ozařovací přístroje používané v nemocnici VFN nejsou vždy schopny při ozařování levého prsu zajistit dodržení těchto přísnějších limitních hodnot. Tento postup reflektuje jeden ze základních radioterapeutických principů, a to princip ALARA („As Low As Reasonably Achievable“), který zdůrazňuje nutnost minimalizace ozáření zdravých tkání a kritických orgánů na co nejnížší rozumně dosažitelnou úroveň.

Zajímavý je rozdíl v celkovém počtu léčených pacientů. V roce 2023 bylo ve VFN léčeno celkem 124 pacientů, zatímco v ČB to bylo 380 pacientů. Tento výrazný rozdíl je pravděpodobně z toho důvodu, že Praha disponuje více radioterapeutickými centry a pacienti jsou tak rozděleni mezi více pracovišť, zatímco Nemocnice České Budějovice je největším onkologickým pracovištěm pro celý Jihočeský kraj, což ovlivňuje přísun pacientů.

Na základě provedeného chi-kvadrát testu nezávislosti, který porovnával nárůst využívání hypofrakcionace mezi roky 2017 a 2023, byla zjištěna statisticky významná změna v trendu využívání hypofrakcionace na sledovaném pracovišti. Chí-kvadrát statistika dosáhla hodnoty 71,50 a p-hodnota byla extrémně malá ($p < 0,001$), což znamená, že rozdíl mezi roky 2017 a 2023 není náhodný a je vysoce pravděpodobné, že k němu došlo v důsledku skutečné změny v klinické praxi. Výsledek testu tedy potvrzuje, že v průběhu těchto šesti let došlo k výraznému nárůstu využívání hypofrakcionace v radioterapii, což odpovídá širšímu globálnímu trendu v oblasti radioterapie. Tento nárůst je v souladu s technologickým pokrokem, zlepšením ozařovacích technik a rostoucími důkazy o efektivitě a bezpečnosti hypofrakcionace, které byly potvrzeny v několika studiích, jak bylo diskutováno v předchozích částech práce.

11 Závěr

V této bakalářské práci jsem se zaměřila na analýzu trendů v používání moderních ozařovacích technik a zejména hypofrakcionačních režimů, u pacientů s karcinomem prsu a prostaty na dvou onkologických pracovištích. Cílem práce bylo zjistit, zda došlo k nárůstu indikací pro hypofrakcionaci mezi lety 2017–2023. Výsledky analýzy potvrdily výrazný nárůst využívání hypofrakcionace, přičemž Všeobecná fakultní nemocnice v Praze (VFN) zaznamenala větší posun než Nemocnice České Budějovice (ČB). Tento trend je v souladu s globálními výsledky studií, které potvrzují rostoucí důraz na hypofrakcionaci v radioterapii, které může mít při správné indikaci řadu benefitů.

Výsledky ukazují na možnost širší implementace hypofrakcionace v nemocnicích, což by mohlo přispět k optimalizaci radioterapeutických protokolů a zlepšení péče o pacienty. V budoucnu by bylo vhodné zaměřit se na analýzu akutních a pozdních nežádoucích účinků hypofrakcionace a její dlouhodobé klinické výsledky, stejně jako na zhodnocení jejího vlivu na kvalitu života pacientů. Také by bylo zajímavé zkoumat, jaký dopad má používání hypofrakcionace na celkové náklady radioterapie a jak tento trend ovlivňuje klinické protokoly v dalších zdravotnických zařízeních v ČR.

12 Seznam literatury

1. Abshire, D., & Lang, M. K. (2018). The Evolution of Radiation Therapy in Treating Cancer. *Seminars in Oncology Nursing*, 34(2), 151-157. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2018.03.006>
2. Bayouth, J. E., Low, D. A., & Zaidi, H. (2019). MRI-linac systems will replace conventional IGRT systems within 15 years. *Medical Physics*, 46(9), 3753-3756. <https://doi.org/10.1002/mp.13657>
3. Benjamin, L. C., Tree, A. C., & Dearnaley, D. P. (2017). The Role of Hypofractionated Radiotherapy in Prostate Cancer. *Current Oncology Reports*, 19(4). <https://doi.org/10.1007/s11912-017-0584-7>
4. Brierley, J., K. Gospodarowicz Mary, & Wittekind, C. (2022). *TNM klasifikace zhoubných novotvarů: 8. vydání*. Grada. <https://www.bookport.cz/kniha/tnm-klasifikace-zhoubnych-novotvaru-6660/>
5. Büchler, T. ([2023]). *Klinická onkologie*. Maxdorf
6. Čapoun, O., Král, M., Minárik, I., Novák, V., Sedláčková, H., & Veselý, Š. *Karcinom prostaty*. Česká urologická společnost ČLS JEP. <https://www.cus.cz/pro-pacienty/diagnozy/karcinom-prostaty>
7. Čmejlová, V. (2020). Komplexní léčba časného karcinomu prsu. *Onkologie*, 14(4), 148-156.
8. Dursun, P., Taşkın, Z. C., & Altınel, İ. K. (2019). The determination of optimal treatment plans for Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT). *European Journal of Operational Research*, 272(1), 372-388. <https://doi.org/10.1016/j.ejor.2018.06.023>
9. Dvořák, J. (2014). Radioterapie karcinomu prostaty. *Onkologie*, 8(1), 19-22.
10. Evans, A. J. (2018). Treatment effects in prostate cancer. *Modern Pathology*, 31, 110-121. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.158>

11. Haussmann, J., Corradini, S., Nestle-Kraemling, C., Bölke, E., Njanang, F. J. D., Tamaskovics, B., Orth, K., Ruckhaeberle, E., Fehm, T., Mohrmann, S., Simiantonakis, I., Budach, W., & Matuschek, C. (2020). Recent advances in radiotherapy of breast cancer. *Radiation Oncology*, 15(1).
<https://doi.org/10.1186/s13014-020-01501-x>
12. Havránková, R. (2020). *Klinická radiobiologie*. Grada.
13. Cher, B. A. Y., Dykstra, M., Wang, C., Schipper, M., Hayman, J. A., Mayo, C. S., & Jagsi, R. (2022). Trends in Radiation Oncology Treatment Fractionation at a Single Academic Center, 2010 to 2020. *Advances in Radiation Oncology*, 7(6).
<https://doi.org/10.1016/j.adro.2022.101032>
14. Jereczek-Fossa, B. A., Surgo, A., Maisonneuve, P., Maucieri, A., Gerardi, M. A., Zerini, D., Marvaso, G., Ciardo, D., Volpe, S., Rojas, D. P., Riva, G., Alessandro, O., Dicuonzo, S., Fanetti, G., & Romanelli, P. (2019). Late toxicity of image-guided hypofractionated radiotherapy for prostate: non-randomized comparison with conventional fractionation. *La radiologia medica*, 124(1), 65-78. <https://doi.org/10.1007/s11547-018-0937-9>
15. Jitka, A., & Kolektiv. (2019). *Co byste měli vědět o rakovině prsu: 2., aktualizované a doplněné vydání*. Grada Publishing a.s.
16. Joiner, M. C., & Kogej, A. van der. (2025). *Basic clinical radiobiology* (6 ed.). CRC Press.
17. Jolly, S., Owen, H., Schippers, M., & Welsch, C. (2020). Technical challenges for FLASH proton therapy. *Physica Medica*, 78, 71-82.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2020.08.005>
18. Koka, K., Verma, A., Dwarakanath, B. S., & Papineni, R. V. L. (2022). Technological Advancements in External Beam Radiation Therapy (EBRT): An Indispensable Tool for Cancer Treatment. *Cancer Management and Research*, 14, 1421-1429. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S351744>
19. Krupa, P. (2020). Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer. *Klinická Onkologie*, 33(Suppl 1). <https://doi.org/10.14735/amko2020S80>

20. Lapen, K., & Yamada, Y. (2023). The Development of Modern Radiation Therapy. *Current Physical Medicine and Rehabilitation Reports*, 11(2), 131-138. <https://doi.org/10.1007/s40141-023-00395-6>
21. Lempart, M., Blad, B., Adrian, G., Bäck, S., Knöös, T., Ceberg, C., & Petersson, K. (2019). Modifying a clinical linear accelerator for delivery of ultra-high dose rate irradiation. *Radiotherapy and Oncology*, 139, 40-45. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.01.031>
22. Lertbutsayanukul, C., Pitak, M., & Nantavithya, C. (2022). Long-term oncological outcomes of hypofractionated versus conventional fractionated whole breast irradiation with simultaneous integrated boost in early-stage breast cancer. *Radiation Oncology Journal*, 40(2), 141-150. <https://doi.org/10.3857/roj.2021.0092>
23. Mariam, N. B. G., Song, Y. P., Joseph, N., Hoskin, P., Reeves, K., Porta, N., James, N., & Choudhury, A. (2021). Hypofractionation: less is more? *Oncotarget*, 12(17), 1729-1733. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2802>
24. Moderní trendy v radioterapii. *Časopis lékařů českých*, 159(7-8), 261-267
25. Mohan, R., & Grosshans, D. (2017). Proton therapy – Present and future. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 109, 26-44. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.11.006>
26. Nishimura, Y., & Komaki, R. (Eds.). (2015). *Intensity-modulated radiation therapy: clinical evidence and techniques*.
27. Novotný, J., Vítek, P., & Kleibl, Z. (2024). *Onkologie v klinické praxi: Standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů, 4., přepracované a doplněné vydání*
28. Odrážka, K., Doležel, M., & Vaňásek, J. (2010). Moderní metody zevní radioterapie v léčbě karcinomu prostaty, 14(2), 81-91.
29. Piruzan, E., Vosoughi, N., Mahdavi, S. R., Khalafi, L., & Mahani, H. (2021). Target motion management in breast cancer radiation therapy. *Radiology and Oncology*, 55(4), 393-408. <https://doi.org/10.2478/raon-2021-0040>

30. Pracoviště radioterapie onkologického oddělení. (Říjen 2023). *Nemocniční zpravodaj České Budějovice*, 13-14
31. Prostate Cancer Treatment (PDQ®)–Patient Version. (2024). *National Cancer Institute*. https://www.cancer.gov/types/prostate/patient/prostate-treatment-pdq#_142
32. Rivera, S., Ghodssighassemabadi, R., Brion, T., Kirova, Y., Racadot, S., Benchalal, M., Clavier, J. B., Brunaud, C., Fouche-Chand, M. -E., Leignel, D. A., Peignaux-Casasnovas, K., Benyoucef, A., Pasquier, D., Guilbert, P., & Blanchecotte, J. (2024). 231O Locoregional hypo vs normofractionated RT in early breast cancer: 5 years results of the HypoG-01 phase III UNICANCER trial. *Annals of Oncology*, 35. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.174>
33. Schulte, R., Johnstone, C., Boucher, S., Esarey, E., Geddes, C. G. R., Kravchenko, M., Kutsaev, S., Loo, B. W., Méot, F., Mustapha, B., Nakamura, K., Nanni, E. A., Obst-Huebl, L., Sampayan, S. E., Schroeder, C. B., Sheng, K., Snijders, A. M., Snively, E., Tantawi, S. G., et al. (2023). Transformative Technology for FLASH Radiation Therapy. *Applied Sciences*, 13(8). <https://doi.org/10.3390/app13085021>
34. Sirák, I., Fibír, A., Slaninka, I., Paulík, A., Kolářová, I., Motyčka, P., Grepl, J., Paluska, P., & Vošmik, M. (2023). Breast reconstruction and radiotherapy. *Onkologie*, 17(2), 113-118. <https://doi.org/10.36290/xon.2023.023>
35. Šimoničová, L., & Procházka, T. (2018). Onkologie v obrazech. *Klinická onkologie*, 31(4), 309-310
36. Šlampa, P. (2017). Nové techniky radioterapie. Česká onkologická společnost ČLS JEP <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/lecba/jak-se-lecit/radioterapie-ozarovani/nove-techniky-radioterapie>
37. Šlampa, P. (2020). Moderní trendy v radioterapii. *Časopis lékařů českých*, 159(7-8), 261-267
38. Šmardová, J. (2021). *Co nás učí nádory: paralely v chování buněk a lidí*. Masarykova univerzita.
39. V. Maani, E., & V. Maani, C. (2022). *Radiation therapy*. Stat Pearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537036/>

40. Vítek, P. (2023). Flash radioterapie. *Medical Tribune*.
<https://www.tribune.cz/medicina/flash-radioterapie/>

13 Seznam obrázků, tabulek a grafů

Seznam obrázků

Obrázek 1. Terapeutický poměr mezi kontrolou nádoru (vlevo) a poškozením zdravé tkáně (vpravo). (Benson & Mallick, 2020) : https://doi.org/10.1007/978-981-15-0073-2_31	10
Obrázek 2: Vlevo dávkové křivky v závislosti na použité ionizující částici. Vpravo princip využití Braggova vrcholu při léčbě protonovým svazkem. (Ullmann) https://astronuklfyzika.cz/JadRadMetody.htm	21
Obrázek 3: Zjednodušené schéma ozařovaných objemů (Escobar-Peralta et al., 2022) https://di.org/10.24875/HGMX.22000021	26

Seznam tabulek

Tabulka 1 Charakteristika souboru pacientů s karcinomem prostaty 2023	38
Tabulka 2 Charakteristika souboru pacientů s karcinomem prsu 2023/24	39
Tabulka 3: Rozdělení karcinomu prsu	44

Seznam grafů

Graf 1: Počet pacientů	40
Graf 2: Četnost hypofrakcionace dle diagnózy (2023/24)	42
Graf 3: Porovnání četnosti hypofrakcionace v nemocnici VFN 2017	43
Graf 4: Porovnání podílu hypofrakcionace v nemocnici VFN	43
Graf 5: Četnost hypofrakcionace pro samotný prs	46
Graf 6: Podíl hypofrakcionace pro samotný prs	46

14 Seznam zkratek

DNA	Deoxyribonukleová kyselina
TI	Terapeutický index
OER	Oxygen enhancement ratio
BED	Biologická dávková účinnost
SIB	Simultánní integrovaný boost
LINAC	Lineární akcelerátor
MLC	Mnoholistový kolimátor
CBCT	Cone beam computed tomography
IGRT	Image-Guided Radiotherapy, obrazem řízená radioterapie
MRI	Magnetic resonance imaging, magnetická rezonance
DIBH	Deep inspiration breath hold, radioterapie v hlubokém nádechu
IMRT	Intensity-modulated radiation therapy, intenzitně modulovaná radioterapie
DVH	Dose-volume histogram, dávkový objemový histogram
3D-CRT	Three-dimensional conformal radiation therapy, trojrozměrná konformní radioterapie
VMAT	Volumetrická modulated arc therapy, objemově modulovaná oblouková radioterapie
SRT	Stereotactic radiation therapy, stereotaktická radioterapie
SABR	Stereotactic ablative body radiotherapy, stereotaktická ablační radioterapie
SRS	Stereotactic radiosurgery, stereotaktická radiochirurgie
PSPT	Passive scattering proton therapy, pasivně rozptýlená protonová radioterapie

IMPT	Intensity-modulated proton therapy, protonová terapie s modulovanou intenzitou
LET	Linear energy transfer, lineární přenos energie
GTV	Gross tumor volume, nádorový objem
CTV	Clinical tumor volume, klinický cílový objem
PTV	Planning target volume, plánovací cílový objem
OAR	Organs at risk, kritické orgány
APBI	Accelerated partial breast irradiation
WW	Watchful waiting
LDR	Low-dose rate
HDR	High-dose rate,
EBRT	External beam radioation therapy, zevní radioterapie
VFN	Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
ČB	Nemocnice České Budějovice