



Zdravotně  
sociální fakulta  
Faculty of Health  
and Social Sciences

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

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích  
Zdravotně sociální fakulta  
Ústav radiologie, toxikologie a ochrany obyvatelstva

Bakalářská práce

# Možnosti využití Leksellova gama nože

Vypracoval: Bc. Lukáš Ryvola  
Vedoucí práce: Mgr. Zuzana Freitinger Skalická, Ph.D.

České Budějovice 2016

## Abstrakt

V současné době je Leksellův gama nůž plnohodnotnou součástí stereotaktické radiochirurgie a nabízí podíl v léčbě mnoha onemocnění. Jedinečnost terapie spočívá v jednorázovém fokusovaném ozáření chorobného ložiska bez potřeby chirurgické incize. Jednorázově aplikovaná dávka totiž vede k navození několikanásobně většího radiobiologického efektu narozdíl od frakcionované radioterapie, kdy je radiační dávka aplikována v mnoha frakcích. Pro radiochirurgii není limitující radiosenzitivita cílové léze, ale její objem. Proto jsou k ozáření gama nožem vhodné léze s velikostí do 3 cm v průměru. Vzhledem k technické konstrukci se Leksellův gama nůž využívá v oblasti hlavy, kaudálním směrem je nejkrajněji dosažitelný cíl 16,5 cm od vertexu hlavy. Proces radiochirurgického ošetření gama nožem lze rozdělit do několika dílčích etap.

V první fázi léčby získávají lékaři pomocí zobrazovacích metod (CT, MRI, PET, angiografie) diagnostické snímky s vyznačenou lokalizací cílové léze. Ve výpočetní matici následuje stanovení dávkového rozložení v lézi a jejím okolí. V třetí etapě jsou stanoveny rozměry hlavy za asistence kulové helmice z plastu, které mají geometricky totožný střed se stereotaktickým rámem. Odborníci helmici umístí na základnu rámu a pomocí měřítka změří vzdálenost od lebky k povrchu plastické helmice. Zároveň je určena tloušťka tkáně od středu rámu k povrchu hlavy. Poslední fáze představuje začátek vlastního léčebného zákroku. Lékař aplikuje lokální anestezii. Následně je nasazen stereotaktický rám. Ten musí být dostatečně fixován šrouby, aby nedošlo k jeho posunutí. Poté je provedeno ozáření.

Zárok Leksellovým gama nožem má mnoho výhod. Jedná se o minimálně invazivní metodu, která nezasahuje do zdravé tkáně, navíc není zapotřebí celkové anestezie. Další pozitivum lze spatřit v rychlé rekonvalescenci a až v 90% úspěšnosti léčby.

Cílem této bakalářské práce je analyzovat počet pacientů a nejčastější diagnózy, se kterými se můžeme setkat při léčbě na Leksellových gama nožích, a dále provést rozbor nežádoucích účinků výše zmíněné terapie.

Teoretická část práce je členěna do několika kapitol. Je zde přehledově uvedena historie vývoje Leksellova gama nože od počátku až do současnosti. Dále pak navazuje

kapitola pojednávající o fyzikálních principech stereotaktické radiochirurgie, kde se lze dočíst o charakteristice ionizujícího záření a jeho interakcích. Kapitola zabývající se technickou stránkou Leksellova gama nože představuje gama nůž jako systém sestávající se ze samotného přístroje, stereotaktického instrumentaria a plánovacího systému GammaPlan. V dalších oddílech je věnována pozornost průběhu samotné terapie a systému zajištění jakosti. Poslední kapitola teoretické části je zaměřena na základní poznatky z oblasti radiobiologie a účinky ionizujícího záření na živý organismus.

Metodika v praktické části bakalářské práce spočívá v práci s rešeršovanou literaturou a analýzou statistických dat, která byla poskytnuta Oddělením stereotaktické a radiační neurochirurgie Nemocnice Na Homolce. Před vlastním zahájením analýzy bylo požádáno o povolení k získání dat od hlavní sestry Nemocnice Na Homolce Evy Kuříkové a dále doc. MUDr. Romana Liščáka, CSc., primáře Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie (OSRN). Poté probíhala elektronická a telefonická komunikace s radiologickým asistentem Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie, Bc. Michalem Schmittem, DiS., který mi poskytl požadované informace a přispěl také několika radami k psaní této práce.

Praktická část je stejně jako ta teoretická rozdělena do několika kapitol. Jednotlivé kapitoly se dle dostupné literatury zabývají vaskulárním onemocněním, maligními nádory, benigními nádory, funkčními onemocněními a oftalmoradiochirurgií. Každý oddíl pro přehlednost zahrnuje graf nejčastějších lézí. Tato onemocnění jsou navíc dále doplněna o stručnou charakteristiku, indikaci k léčbě, samotnou terapii a komplikace, které se mohou objevit po absolvování ošetření na Leksellově gama noži. Další graf uvedený v závěru praktické části ilustruje vývoj počtu onemocnění v České republice za časový horizont let 2004-2015. Kapitola diskuze srovnává výsledky z české a zahraniční literatury.

Uvedená analýza literatury a statistických dat z Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie Nemocnice Na Homolce měla zodpovědět výzkumnou otázku, zda se rozšiřuje počet indikací pro léčbu pomocí Leksellova gama nože. Při porovnání použité literatury se statistickými daty lze konstatovat, že okruh indikací zůstává stále beze

změn, byť některé jsou v experimentální fázi. K jejich aplikaci v klinické praxi však zatím nedochází. Dále lze říci, že zejména v oblasti maligních a benigních nádorů, zvláště pak u meningeomů a metastatických tumorů, dochází k neustále se zvyšujícímu počtu pacientů, kteří absolvují léčbu Leksellovým gama nožem.

Závěrem lze shrnout, že výzkumná otázka byla zodpovězena a stanovené cíle byly naplněny. Výsledky této bakalářské práce mohou posloužit studentům oboru radiologický asistent jako další výukový materiál.

### **Klíčová slova**

Lars Leksell, stereotaktická radiochirurgie, gama nůž

## **Abstract**

Leksell gamma knife is currently a full-fledged part of stereotactic radiosurgery and can be useful in treating many diseases. The uniqueness of this therapy lies in one-time disease-site focused radiation treatment without the need of surgical incision. A single applied dose leads to inducing several times higher radiobiological effect contrary to fractionated radiotherapy, where radiation dose is applied in several fractions. Radiosurgery is not limited by radiosensitivity of targeted lesion, but by its volume. Therefore lesions measuring up to 3 cm in diameter are suitable for gamma knife radiation treatment. Due to its technical construction the Leksell gamma knife is used in the area of the head, while the farthest accessible point in caudal direction is 16,5 cm from head vertex. The process of gamma knife radiosurgical treatment can be divided into several partial stages.

In the first phase of the treatment, the doctors are taking diagnostic images using screening methods (CT, MRI, PET, angiography) with marked location of targeted lesion. In the computational matrix, dose distribution setting in the lesion and its vicinity follows. In the third phase, dimensions of the head are determined with the help of a plastic spherical helmet concentric with stereotactic frame. The specialists place the helmet on the base of the frame to measure the distance from skull to the plastic helmet surface using a gauge. Simultaneously, tissue thickness from frame centre to head surface is determined. The last phase symbolises the beginning of the medical procedure itself. The doctor applies local anaesthetic before the stereotactic frame is put on, which must be sufficiently fixated with screws to avoid shifting. Radiation treatment is carried out afterwards.

The Leksell gamma knife treatment has many advantages. It's a minimally invasive method, which doesn't affect healthy tissue. Moreover, no general anaesthesia is needed. Additional benefits can be seen in the fast recovery time and up to v 90 % treatment success rate.

The aim of this bachelor thesis is to analyse the number of patients and the most common diagnoses we can encounter due to Leksell gamma knife treatment, and also carry out an analysis of adverse effects of the above mentioned therapy.

The theoretical part of the thesis is divided into several chapters. It includes an overview of evolutionary history of the Leksell gamma knife from the beginning up to present day, followed by a chapter concerning physical principles of stereotactic radiosurgery, where we can read about the characteristics of ionizing radiation and its interactions. Chapter concerning technical aspects of Leksell gamma knife introduces it as a system consisting of the device itself, stereotactic instrumentation and “GammaPlan” planning system. Following sections pay attention to the therapeutic procedure itself and to the quality assurance system. The last chapter of the theoretical part is focused on basic knowledge from the field of radiology and the effects of ionizing radiation on living organism.

Methodology in the practical part of the bachelor thesis is based on working with research papers and analysis of statistical data provided by the Department of Stereotactic and Radiation Neurosurgery at the Na Homolce Hospital in Prague. Before the actual beginning of the analysis, approval for data collection was requested from Eva Kuřiková, head of the nursing staff of the Na Homolce Hospital, and also from senior lecturer Roman Liščák, MD, CSc., head physician of Department of Stereotactic and Radiation Neurosurgery (OSRN). Afterwards, electronic and telephonic communication took place with radiological assistant of Department of Stereotactic and Radiation Neurosurgery, Michal Schmitt, Bsc, DIS, who provided me with requested information and contributed with some advice for this thesis.

The practical part is separated into several chapters as well as the theoretical part. The individual chapters were divided into vascular diseases, malign tumours, benign tumours, functional diseases and radio-ophthalmology according to available literature. For transparency, each section includes a graph of the most common lesions. Moreover, these diseases are provided with short characteristics, indication for treatment, therapy itself and complications, which can occur after undergoing Leksell gamma knife treatment. Another graph provided in the conclusion of the practical part illustrates development of reported case numbers in the Czech Republic in the time horizon of 2004 - 2015. Discussion chapter compares Czech results with international literature.

The above mentioned analysis of literature and statistical data from the Department of Stereotactic and Radiation Neurosurgery at the Na Homolce Hospital was supposed to answer the research question, whether the number of indications for Leksell gamma knife treatment is increasing. Comparison of available literature with statistical data showed that circle of indications still remains unchanged, although some are in experimental stages; however, they're not applied in clinical practice yet. Furthermore, we can say that particularly in the field of malign and benign tumours, especially for meningiomas and metastatic tumours, the number of patients who underwent Leksell gamma knife treatment is constantly increasing.

In conclusion, the research question was answered and defined objectives were achieved. The results of this bachelor thesis can serve to students of the Radiological assistant program as further educational material.

**Keywords**

Lars Leksell, stereotactic radiosurgery, gamma knife

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci jsem vypracoval samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených 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 – v úpravě vzniklé vypuštěním vyznačených částí archivovaných fakultou – elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejich 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 kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích dne 17. 8. 2016

.....

Lukáš Ryvola



## **Poděkování**

Děkuji Mgr. Zuzaně Freitinger Skalické, Ph.D., za trpělivost, přínosné rady a postřehy během psaní této bakalářské práce. Závěrem patří velké poděkování mé rodině za podporu.

# Obsah

Úvod.....	13
1 Teoretická část .....	14
1.1 Současný stav.....	14
1.2 Historie Leksellova gama nože.....	14
1.3 Fyzikální princip stereotaktické radiochirurgie .....	17
1.3.1 Charakteristika ionizujícího záření.....	17
1.3.2 Interakce ionizujícího záření .....	19
1.3.3 Absorbovaná dávka .....	21
1.4 Leksellův gama nůž .....	22
1.4.1 Stereotaktický rám.....	23
1.4.2 Plánovací systém .....	25
1.4.3 Průběh vlastní léčby na LGK .....	28
1.5 Systém zabezpečování jakosti při radiochirurgii .....	29
1.5.1 Metoda procesního stromu .....	30
1.5.2 Procesy zajišťující jakost.....	30
1.5.3 Kontrola jakosti Leksellova gama nože .....	32
1.5.4 Chyby v lokalizaci lézí .....	32
1.5.5 Kontrola stereotaktického rámu .....	33
1.5.6 Plánování a optimalizace léčby .....	33
1.5.7 Léčba .....	33
1.5.8 Mechanické chyby.....	34
1.6 Základní účinky ionizujícího záření na živý organismus .....	34
1.6.1 Změny na molekulární úrovni .....	35
1.6.2 Změny na úrovni buněčné .....	35
1.6.3 Buněčný cyklus .....	37
1.6.4 Fyziologické procesy v buňkách a tkáních po ozáření.....	37
1.6.5 Radiobiologické rozdíly mezi frakcionovaným a jednorázovým ozářením... 40	
2 Cíl práce a výzkumné otázky.....	41
2.1 Cíle práce .....	41
2.2 Výzkumná otázka .....	41
3 Metodika .....	42
3.1 Metoda sběru dat.....	42
3.2 Výzkumný soubor.....	42
4 Výsledky .....	43
4.1 Vaskulární onemocnění .....	43
4.1.1 Arteriovenózní malformace.....	43
4.1.2 Indikace .....	44

4.1.3 Léčba .....	45
4.1.4 Komplikace.....	45
4.2 Benigní nádory.....	46
4.2.1 Meningeomy.....	47
4.2.2 Vestibulární Schwanom.....	49
4.2.3 Adenom .....	50
4.3 Maligní nádory.....	52
4.3.1 Mozkové metastázy .....	53
4.3.2 Gliomy.....	56
4.4 Funkční onemocnění.....	58
4.4.1 Neuralgie trojklanného nervu .....	59
4.4.2 Esenciální (primární) neuralgie .....	59
4.4.3 Atypická neuralgie.....	60
4.4.4 Symptomatická neuralgie trojklanného nervu navazující na demyelinizační onemocnění.....	60
4.4.5 Postherpetická neuralgie trigeminu .....	60
4.4.6 Trigeminní autonomní bolesti hlavy.....	61
4.4.7 Talamotomie.....	61
4.4.8 Extrapyramidové poruchy pohybu .....	62
4.4.9 Epilepsie .....	62
4.5 Oftalmoradiochirurgie .....	62
4.5.1 Technické zvláštnosti oftalmoradiochirurgie .....	63
4.5.2 Uveální melanom.....	64
4.5.3 Glaukom .....	66
5 Diskuze .....	68
6 Závěr .....	73
7 Seznam informačních zdrojů .....	75
8 Seznam obrázků.....	81
9 Seznam grafů .....	82
10 Přílohy.....	83

## **Seznam použitých zkratk**

APS - automatický polohovací systém

CT - computed tomography, výpočetní tomografie

DICOM - Digital Imaging and Communications in Medicine

DSA - digitální subtrakční angiografie

IAEA - International Atomic Energy Agency

IRSA - International RadioSurgery Association

LET - linear energy transfer, lineární přenos energie

LGK - Leksell gamma knife, Leksellův gama nůž

LGP - Leksell GammaPlan (plánovací systém Leksellova gama nože)

MR - magnetická rezonance

OER - oxygen enhancement ratio, kyslíkový efekt

OSRN - Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie Nemocnice Na Homolce

PET - pozitronová emisní tomografie

SÚJB - Státní úřad pro jadernou bezpečnost České republiky

## Úvod

Obsah této bakalářské práce se zaměřuje na možnosti využití Leksellova gama nože. Pro mě osobně je tato radiochirurgická metoda velmi fascinující. Ať už se jedná o absenci otevřeného operačního přístupu, multidisciplinární spolupráci více lékařských oborů nebo o rychlý čas celkové rekonvalescence spolu s vysokoprocenní úspěšností samotné léčby.

Leksellův gama nůž je v dnešní době plnohodnotnou součástí stereotaktické radiochirurgie. Radiochirurgie jako obor není konkurencí běžné operace otevřenou cestou, ale tvoří jednu z komponent komplexní léčby, kdy se značná část pacientů léčí více způsoby – otevřenou operací, radiochirurgií, frakcionovanou radioterapií, medikamentózní léčbou nebo neuroradiologickou endovaskulární intervencí. V současnosti Leksellův gama nůž již nemá aureolu jakési exkluzivní metody dostupné pro velmi úzký okruh pacientů, ale je využíván v léčbě mnoha onemocnění.

V první části této práce věnuji pozornost historii Leksellova gama nože, kde jsou stručně popsány nejdůležitější etapy vývoje přístroje. Dále zmiňuji základní fyzikální vlastnosti ionizujícího záření, přehled interakcí apod., které považuji za základní klíč k uchopení celé problematiky. Výše zmíněné pojmy také mohou pomoci studentům oboru radiologický asistent k zopakování osnov učiva. Teoretická část navazuje popisem jednotlivých komponent LGK, samotným průběhem ozařování a systémem zajištění jakosti léčby. Závěrečná kapitola teoretické části se věnuje radiobiologii a účinkům ionizujícího záření na tkáň.

Výzkumná část bakalářské práce představuje nejčastější indikace k léčbě Leksellovým gama nožem, které jsou obohaceny o analýzu statistických dat z Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie Nemocnice Na Homolce.

Cílem práce je analyzovat počet pacientů a nejčastější diagnózy léčené pomocí Leksellova gama nože. Další cíl se pak zaměřuje na analýzu nežádoucích účinků léčby.

# 1 Teoretická část

## 1.1 Současný stav

Leksellův gama nůž lze definovat jako přístroj, který se používá v oblasti radiochirurgie. Jeho princip spočívá ve využití složitých stereotaktických měření a paprsků  $\gamma$  záření pronikajících k ložisku v lebce tak, že není zapotřebí lebku otevřít (Vokurka et Hugo, 2007). Hlava nemocného se fixuje v kovové helmici s otvory jednotlivých kolimátorů. Dochází tak k redukci divergence paprsků a stoupá přesnost. Obecná snaha spočívá v docílení co nejprudšího spádu intenzity záření (gradientu) na okrajích ozařovaného objektu a tím minimálního ozáření okolí. K centraci cílového objemu slouží charakter patologického procesu dostupného z vyšetření CT nebo MR. Podstatným detailem zůstává skutečnost, že Leksellovým gama nožem lze ozářit ložisko v maximálním průměru zhruba 3 cm (Zeman et al., 2006).

## 1.2 Historie Leksellova gama nože

Synonymem pro radiochirurgii jako lékařského oboru se bezpochyby stal Leksellův gama nůž. Je to logický vývoj, protože autorem této neurochirurgické disciplíny je právě Lars Leksell, jehož gama nůž je stále symbolem zlatého standardu v oblasti radiochirurgické léčby, kdy se využívá jednorázového lokálního svazku k intrakraniálnímu ozáření.

Během 50. až 80. let minulého století se jistými formami využívalo fokálního ozáření, kde zdrojem byly těžké vysokoenergetické částice urychlované v synchrociklotronu. Druh tohoto záření byl využíván k intervencím v oblasti tureckého sedla. Nádory situované v selární oblasti však nebyly zaměřovány pomocí stereotaktické metody, ale pomocí rentgenových vyšetření. Byl to Lars Leksell, který svými zkušenostmi a inovativním myšlením dokázal propojit radiační postupy spolu se stereotaktickou technikou.

Lars Leksell v roce 1947 navázal ve Philadelphii spolupráci se zakladatelem stereotaxe Henry Wycisem a později ve Stockholmu pak celou metodu dále samostatně

rozvíjel. Výsledkem se stalo cílené ozáření Gasserova ganglia při neuralgii trojklanného nervu za pomoci vlastního arkolárního stereotaktického systému. Tento systém byl doplněn o konvenční rentgenovou lampu.

K celkové realizaci mozkové radiochirurgie však bylo zapotřebí mnoho trpělivosti. Působení pomocí stereotaxe na bolesti trojklanného nervu přinášelo dobré výsledky a vedlo k záměru mít vliv na neutěšitelnou bolest (kvalitně ohraničené léze nacházející se v jádrech thalamu), která postihovala různé oblasti lidského těla. Bylo ale zřejmé, že k destrukci mozkové tkáně nebude rentgenové záření stačit. Nekrotizujícího efektu se tedy dosáhlo tím, že záření s vyšší energií bylo z mnoha zdrojů fokusováno do jednoho bodu. Leksell pak spojil síly s radiobiologem Börje Larrsonem, který pracoval se synchronocyklotronem v institutu G. Wernera v Uppsale. Technická náročnost prováděných experimentů, souvisejících s celkovou nákladností zařízení, ale nevedla k základnímu předpokladu – snadnému klinickému využití. Výsledky experimentů inspirovaly Leksella k vytvoření tzv. gama jednotky. Tato speciálně konstruovaná jednotka využívala radioaktivního gama záření s cílem ozářit nitrolebně uložená ložiska.

První typ „Gamma Unit 1“ byl představen v roce 1968. Zaměřoval se na funkční neurochirurgii. V začátcích provozu první gama jednotky byly nejčastěji prováděné tzv. gamatalamotomie odstraňující neutišitelné bolesti a také gamakapsulotomie, které pomáhaly řešit obsedantní neurózy a úzkostné stavy. Výsledky léčby byly efektivní a ukázaly, že léčený pacient je vystaven pouze nepatrnému riziku morbidity a zátěž spolu s mortalitou je prakticky rovná nule.

Neurochirurgický tým Larsa Leksella zahrnoval desítky odborníků, kteří se zabývali různými aspekty stereotaktické techniky. Důležité je vyzdvihnout osobnost Erika-Olof Backlunda, který se zasloužil o mnoho modifikací stereotaktického instrumentária a také rozšíření léčby o nitrolební nádory. Nádory v oblasti tureckého sedla byly prozkoumány jako první, protože je bylo možné zaměřit pomocí rentgenového záření. V té době byly kraniofaryngeomy a adenomy hypofýzy schopné prověřit celkové možnosti radiochirurgie nádorů. Léčba těchto lézí vyžadovala velké úsilí, protože tehdy ještě neexistovaly počítače, a fyzikové tak museli všechny diagramy

přepočítávat „ručně“. Dále také bylo nutné, aby dávka poskytující kýžený léčebný efekt splňovala definovaný tvar a objem nádoru.

S rozšiřujícími se indikacemi léčby se roku 1975 zařadily do provozu nové kolimátory s širším průměrem a průřezem cirkulárního tvaru umožňující ozařování větších objemů. Vznikl tak druhý typ gama jednotky s názvem „Gama Unit 2“, jejíž součástí byl i první počítačový program pro plánování. Celková činnost Larsa Leksella se soustředila jak na spolupráci s radiofyziky (teoretický základ radiochirurgie), tak na testování další indikací, zahrnující vestibulární schwannomy, arteriovenózní malformace, pineální tumory a radiační hypofyzektomii. Souběžně se také modifikoval stereotaktický systém – od přílby zhotovené ze sádry, přes hliníkový fixační rám až do současné finální podoby tzv. G-frame, která nabízí využití široké řady stereotaktických postupů v kombinaci se všemi aktuálně dostupnými zobrazovacími metodami.

Zcela zásadní vliv na rozvoj oboru radiochirurgie měly počítače, protože umožnily zobrazení cíle léčby pomocí počítačové tomografie, nukleární magnetické rezonance a digitální subtrakční angiografie. Počítače rovněž dokázaly rychle a velmi přesně zpracovat ozařovací plány.

Netrvalo dlouho a metoda dvacet let fungující na bázi klinických experimentů začala expandovat do celého světa. Leksellův vynález přešel do fáze rutinního využití. Osmdesátá léta minulého století přinesla pro výrobce první zakázky z Buenos Aires, Sheffieldu, Bergenu a Pittsburghu. Výrobce opatřil nové verze přístroje větším počtem kolimátorů o průměru 4-18 mm a celý přístroj získal chráněný název Leksellův gama nůž. S narůstající poptávkou a celkovým rozšířením výroby došlo i k potřebným zlepšením. Po modifikaci prvního modelu s názvem „U“ byl modifikován i model „B“. Zlepšení „B“ modelu spočívalo v usnadnění výměny zdrojů záření. Inovace na modelu „C“ znamenala zavedení částečné robotizace úkonů prováděných manuálně. To mělo za následek zvýšení spolehlivosti a přesnosti procesu ozáření. Systematické zlepšování v nejnovějším modelu „Perfexion“ přineslo posílení robotizačních prvků, možnost léčebně působit na celou oblast hlavy a krku a zvýšení celkového komfortu



pro pacienta. Přirozeně se také zdokonalují plánovací systémy. Plánovací systém KULA je již minulostí a nahradila ho několikrát zdokonalená verze programu GammaPlan.

Rozhodujícím momentem, kdy se metoda léčby pomocí Leksellova gama nože začala celosvětově šířit, bylo proniknutí na americká pracoviště. Devadesátá léta znamenaly pro léčbu gama nožem obrovský boom a počet takto léčených pacientů exponenciálně narůstal. V současnosti je celosvětově nainstalováno 266 přístrojů, na kterých bylo dohromady léčeno přes 400 tisíc pacientů. Počty pacientů jsou v jednotlivých centrech značně variabilní. Udává se ale, že celosvětový průměr na jedno pracoviště činí 285 pacientů za kalendářní rok (Liščák et al., 2009).

### **1.3 Fyzikální princip stereotaktické radiochirurgie**

Fyzikální princip léčby za pomoci ionizujícího záření můžeme demonstrovat právě na Leksellově gama noži, který využívá fotonů vznikajících při radioaktivní přeměně radionuklidu  $^{60}\text{Co}$  na  $^{60}\text{Ni}$ . Energie uvolněných fotonů vzniklých při této přeměně činí 1,17 MeV a 1,33 MeV. Vzhledem ke skutečnosti, že fotony nejsou nábojovým nositelem, dochází v monoenergetickém svazku k exponenciálnímu snížení fotonů s rostoucí hloubkou průniku do daného materiálu. Ve výsledku tak dávková křivka závisí na primárním spektru fotonového svazku, jeho kolimaci, velikosti svazku a materiálu, kde se svazek absorbuje. Dávka tedy bude nejdříve směrem od povrchu nabývat své maximální hodnoty, která je pro danou energii fotonového svazku, geometrické uspořádání a absorpční materiál typická určitou hloubkou, poté s rostoucí hloubkou exponenciálně klesá. K docílení distribuce vysoké dávky v cílovém objemu se současnou minimalizací dávky do okolní zdravé tkáně je nutností využít vysokého počtu izocentrických kolimovaných svazků protínajících se v jednom bodě (Liščák et al., 2009).

#### ***1.3.1 Charakteristika ionizujícího záření***

Ionizující záření představuje souhrnné označení pro tok hmotných částic nebo fotonů, které mají schopnost ionizace atomů prostředí nebo excitaci jejich jader. Toto

záření vzniká při jaderných procesech, kdy se jádro či obal atomu stává excitovaným. Během excitace dochází k energetické instabilitě. Zpět do rovnovážného stavu se jádro či obal atomu dostává tím, že vyzáří energii v podobě částic nebo fotonů elektromagnetického záření.

Vznik ionizujícího záření úzce souvisí se skladbou atomových jader i samotných atomů. Je proto důležité si uvědomit, že atomy se principiálně skládají z protonů, elektronů a neutronů. Protony a neutrony (které souhrnně nazýváme jako nukleony) tvoří atomové jádro. Elektrony pak po vymezených drahách vykonávají pohyb kolem jádra. Nukleonové (hmotnostní) číslo  $A$ , psané jako horní index, charakterizuje celkový počet protonů a neutronů v jádře. Protonové, či jinak také atomové číslo  $Z$ , uváděné dolním indexem, udává počet všech protonů v jádře (tím i zároveň počet elektronů v obalu). Toto číslo také jednoznačně definuje postavení prvku v Mendělejevově periodické tabulce, čímž také dochází k objasnění chemického hlediska. Rozdíl mezi nukleonovým a protonovým číslem udává počet neutronů v jádře atomu. Jako izotopy označujeme nuklidy se stejným počtem protonů.

Ionizující záření můžeme rozdělit do dvou skupin - přímo a nepřímo ionizující. První skupina záření (přímo ionizující) je složena z nabitých částic (částice  $\alpha$ ,  $\beta$ , elektrony, pozitrony a protony), které mají schopnost vyvolat ionizaci s pomocí vlastní, dostatečně silné kinetické energie. Fotony a neutrony, které tvoří složku nepřímo ionizujícího záření, samy prostředí ionizovat nemohou. Avšak při interakcích s prostředím jsou schopné uvolnit částice sekundární, které již vlastnost ionizace mají.

Dále můžeme klasifikovat ionizující záření jako tzv. korpuskulární. To je specifikováno elektrickým nábojem, kinetickou energií a klidovou hmotností. Dle hmotnosti pak částice rozdělujeme na lehké (elektrony a pozitrony), středně těžké (mezony) a těžké (částice  $\alpha$ , protony a neutrony).

Fotonové ionizující záření nabývá dvojitého charakteru, protože má vlastnosti jak elektromagnetického vlnění, tak částic s nulovou hmotností. Do skupiny fotonového ionizujícího záření zahrnujeme fotonové záření  $\gamma$  a rentgenové záření. Tato záření mají stejnou fyzikální podstatu. Rozdíl je zde dán pouze vlnovou délkou a tím, že  $\gamma$  záření vzniká v jádře atomu. Rentgenové záření vzniká tak, že elektron nacházející se v obalu

atomu interaguje s těžkými atomy situovanými v materiálu anody (Kolektiv autorů, 2016).

### ***1.3.2 Interakce ionizujícího záření***

Interakce ionizujícího záření s látkou se v základu projevuje jako přeměna energie. Výsledkem je vznik tzv. sekundárního záření, které se od primárního často liší fyzikální kvalitou. Oba druhy záření vyvolávají ionizaci, a to buď přímo, nebo nepřímo. Dále dochází k tvorbě vysoce reaktivních volných radikálů. Konečná fáze je symbolem transformace značné části energie na teplo. Úbytek energie primárního záření lze snadno popsat např. pomocí lineárního přenosu energie (LET – linear energy transfer). Tento číselný údaj popisuje v daném prostředí ztrátu energie částice, která připadá na jednotkovou délku její dráhy. Hodnoty LET mohou nabývat různých velikostí – poměrně nízkých u fotonového záření, či velmi vysokých u fragmentů vznikajících při jaderném štěpení, záření  $\alpha$  apod.

Při průchodu svazku ionizujícího záření látkou se lze přesvědčit o tom, že některé z částic tohoto svazku různým způsobem zanikají – dochází k absorpci záření. Naopak jiné částice se mohou z původní trajektorie pohybu odchýlit a opustit tak primární svazek. V tomto případě mluvíme o tzv. rozptylu záření. Zmíněné jevy snižují intenzitu původního svazku a souhrnně je označujeme pod pojmem útlum.

Jakékoli záření, které interaguje s prostředím, je stochastickým procesem, jehož pravděpodobnost závisí na tzv. účinném průřezu všech atomů nacházejících se v ozařovaném tělese či objemu. Tento průřez ale není identický s geometrickým průřezem těchto atomů. Důvodem je obtížná definice jak geometrického průřezu, tak méně pravděpodobnější interakce okrajových částí atomu než s jeho hlubšími strukturami.

Celkově rozlišujeme čtyři základní interakce fotonů ionizujícího záření. Jedná se o pružný (Rayleighův) rozptyl, fotoelektrický jev, Comptonův rozptyl a tvorbu elektron-pozitronových párů. Při pružném rozptylu atom absorbuje kvantum záření a poté přechází do stavu excitace, kdy okamžitě vydává záření o stejné energii

původního fotonu. Změna směru šíření je u lehkých atomů a relativně nízkých energií zanedbatelná. Z medicínského hlediska ale není tento rozptyl příliš zajímavý (Hrazdira et Mortenstein, 2001).

#### 1.3.2.1 Fotoelektrický jev

Fotoelektrický jev probíhá tak, že celá energie kvanta záření  $\gamma$  je předána některému elektronu nacházejícím se v elektronovém obalu absorbujiícího materiálu, nebo elektronu volnému (např. kovy). „Část energie fotonu se spotřebuje na uvolnění elektronu a zbytek tvoří kinetickou energii vzniklého fotoelektronu.“ (Navrátil et Rosina, 2005, s. 350). Poté foton  $\gamma$  způsobující fotoelektrický jev zaniká a jeho energie je předána fotoelektronu, který své okolí ionizuje. Elektron je vyražen z atomu, který je v excitovaném stavu. Nastává situace, kdy excitovaný atom emituje elektromagnetické záření o frekvenci, která se rovná rozdílu energie základního a vzbuzeného stavu. Vzrůstající atomové číslo absorpčního materiálu zvyšuje pravděpodobnost interakce fotoelektrickým jevem a je vyšší u nízkých energií  $\gamma$  záření (např. vzduch). Se stoupajícími hodnotami energií pravděpodobnost fotoelektrického jevu klesá (Navrátil et Rosina, 2005).

#### 1.3.2.2 Comptonův rozptyl

Pokud foton záření  $\gamma$  interaguje s vyšší energií, nastává Comptonův rozptyl. Jen část energie fotonu  $\gamma$  je při této interakci předána elektronu absorpčního materiálu. Elektron, který získá kinetickou energii, se dává do pohybu a je odchýlen od původní trajektorie primárního fotonu o úhel  $\varphi$ . Úhel  $\psi$  pojednává o odchýlení sekundárního fotonu s nižší energií (tj. s větší vlnovou délkou). Sekundární fotony jsou rozptýleny v rozmezí  $0^\circ$  -  $180^\circ$  a jejich energie závisí na úhlu rozptylu. Při zpětném rozptylu, kdy je úhel  $\psi$   $180^\circ$ , klesá energie primárního fotonu nejvíce. „Děj se může několikrát opakovat, až foton ztratí tolik energie, že převládne pravděpodobnost jeho zániku fotoelektrickým jevem.“ (Navrátil et Rosina, 2005, s. 352). Hodnota energie záření  $\gamma$  činí při Comptonově rozptylu asi 0,5 až 5 MeV, přičemž není závislá na protonovém čísle absorpčního materiálu (Navrátil et Rosina, 2005).

### 1.3.2.3 Tvorba elektron-pozitronových párů

Elektron-pozitronové páry vznikají v případě, že energie záření  $\gamma$  je velmi vysoká. Pravděpodobnost tvorby roste úměrně atomovému číslu absorbátoru. Během tohoto děje dochází k transformaci energie fotonu za vzniku elektronu a pozitronu, které mají kinetické energie  $E_{k,e}$  a  $E_{k,p}$ . Součet hybností nově vytvořeného páru má menší hodnotu než původní hybnost fotonu. Přítomnost jádra nebo částice je tedy nutností k převzetí části hybnosti fotonu. Kinetické energie se pak mezi elektron a pozitron rozdělují libovolně. Podmínka pro tvorbu párů vznikající z energetické bilance říká, že energie fotonu musí mít větší hodnotu, než energie, která prezentuje dvě klidové hmotnosti elektronu ( $2,51 \text{ MeV} = 1,02 \text{ MeV}$ ). Ke ztrátě kinetických energií elektronu a pozitronu dochází excitací a ionizací. Když kinetická energie fotonu klesne na hladinu odpovídající rychlosti tepelných pohybů, foton se spojí s libovolným elektronem. Výsledkem je opět přeměna jejich hmotnosti na elektromagnetické záření. Nejčastěji tak dochází ke vzniku dvou kvant, z nichž každé má energii  $0,51 \text{ MeV}$  odpovídající klidové hmotnosti elektronu. Tato vzniklá kvanta mají pak pohyb navzájem opačný. Životnost pozitronu je přibližně  $10^{-7} \text{ s}$ . Výše uvedenou přeměnu hmotnosti na elektromagnetickou vlnu lze označit pojmem anihilace (Beneš et al., 2011).

### 1.3.3 Absorbovaná dávka

Přenos energie nepřímo ionizujícího záření na prostředí je umožněn jak uvedenými interakcemi, tak uvolněním sekundárních nabitých částic, které se v prostředí absorbují. Transfer této energie lze popsat veličinou zvanou kerma. Kermu (z anglického kinetic energy released per unit mass) lze definovat jako součet počátečních kinetických energií všech nabitých částic uvolněných fotonu v objemovém elementu o dané hmotnosti. Jednotkou kermy v soustavě SI je  $\text{J}\cdot\text{kg}^{-1}$  či Gray, stejně jako u jednotky absorbované dávky. Kerma má charakter nestochastické makroskopické veličiny, ale pro malý objemový element energetický přenos vykazuje stochastické fluktuace. Je velmi důležité si uvědomit, že kerma je vztažena na hmotnostní element absorpčního materiálu, proto vždy musíme uvedený materiál definovat. Např. kerma ve vzduchu,

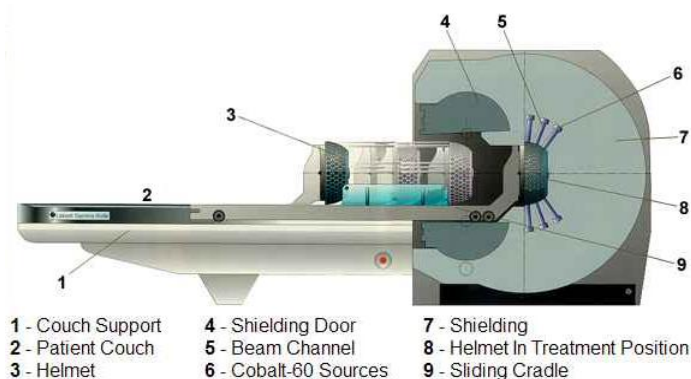
kerma ve vodě apod. Kerma představuje energii *uvolněnou* v objemovém elementu o hmotnosti materiálu, tudíž je blízce spojena s *absorbovanou* energií v daném objemu a má proto v dozimetrii velmi důležitou úlohu (Liščák et al., 2009; Podgoršak, 2005).

Definici absorbované dávky je možné zapsat jako podíl energie  $W_D$  ionizujícího záření absorbovaného objemovým elementem a hmotností  $m$  látky obsažené v tomto elementu. V soustavě SI má absorbovaná dávka jednotku  $J.kg^{-1}$  se speciálním názvem Gray (Gy). Kerma je závislá na interakcích probíhajících pouze v materiálu hmotnostního elementu, zatímco absorbovaná dávka závisí i na sekundárních částicích vytvořených v okolí hmotnostního elementu, které do něj vstoupily. V současné době považujeme absorbovanou dávku za nejlepší fyzikální indikátor biologické odezvy, kterou lze na rozdíl od kermy dobře měřit několika způsoby (kalorimetricky, ionizačně, chemickou dozimetrií apod.) Další nespornou výhodou má hodnota absorbované dávky ve vodě. Je totiž velice blízká lidské tkáni a slouží tak k specifikaci množství záření v klinické praxi (Reichl et Všeticka, 2006; Liščák et al., 2009).

## 1.4 Leksellův gama nůž

Jak již bylo uvedeno, LGK je izotopický ozařovač, aktuálně komerčně dostupný v nejnovějším modelu Perfexion. Vlastní systém je složen z následujících komponent: radiační jednotky obsahující čtyři kolimační helmice a léčebné lůžko, Leksellova stereotaktického instrumentária a plánovacího systému GammaPlan.

**Obrázek 1** Schéma Leksellova gama nože



Zdroj: aboutcancer.com, 2016

Zdroje záření jsou umístěny v centrální jednotce kónického tvaru. Každý ze 192 zdrojů (rozmístěných po osmi na sobě nezávisle pohyblivých sektorech) je složen z několika válcovitých pelet  $^{60}\text{Co}$ . Tyto pelety měří v délce a průměru 1 mm. Kolimační systémy (4, 8 a 16 mm) usměřující emitované záření z každého zdroje mohou být libovolně vzájemně kombinovány. Umožňují též zastínění určitých sektorů, čímž dochází k zajištění optimální prostorové dávkové distribuce a šetření kritických struktur.

Kolimátorové těleso obsahuje celkem 576 otvorů. Servomotory řídí pohyb zdrojů do ozařovacích poloh, které jsou v poloze „zdroje vypnuty“ lokalizovány mezi kolimátory 4 a 8 mm a jsou plně stíněné. Velikosti wolframových kolimátorů 4 a 8 mm jsou stejné jako u předchozích modelů, ale kolimátory o velikosti 14 a 18 mm z předchozích modelů byly nahrazeny rozměrem 16 mm. Hlavní těleso ozařovací jednotky se zhotovuje z oceli, pohyblivé stínící dveře ve vodorovném směru pak z nerezové oceli.

Pacient je vybaven stereotaktickým rámem a fixován k ozařovacímu lůžku. Nastavení vybraných souřadnic zabezpečuje pohyb celého lůžka, na němž pacient v klidu leží (Šimonová et Liščák, 2011; Bhatnagar, 2009; Liščák et al., 2009).

#### ***1.4.1 Stereotaktický rám***

Stereotaktický rám je koordinačním systémem, který zajišťuje neměnnou polohu vůči mozgovým strukturám. Mezi jeho funkce patří provedení všech nezbytných vyšetřovacích metod, jednoznačná definice libovolného bodu s pomocí tří koordinát vůči vybranému počátku koordinačního systému, garance stability dostatečné přesnosti při diagnostických procedurách a vlastní realizace stereotaktického ozáření.

**Obrázek 2 Stereotaktický rám**



Zdroj: archives.starbulletin.com, 2001

Po získání základních vstupních dat z diagnostických snímků s vyznačenou lokalizací léze začíná vlastní léčebný proces. Prvním krokem je nasazení stereotaktického rámu. Stereotaktický rám pro LGK je opatřen čtyřmi hliníkovými šrouby, jejichž hroty jsou zhotoveny z titanu a pevně se opírají do lamina externa lebeční kosti. Z důvodu nedostatečné osifikace a rigidity kalvy nelze rám aplikovat na hlavu dítěte zhruba do 2 let věku. Vlastní konstrukce rámu je rovněž zhotovena z nemagnetických slitin hliníku a titanu. Neurochirurg stanoví polohu podpěrných sloupků a rámu na hlavě nemocného tak, aby cílová léze byla co nejbližší středu koordinačního systému. Díky tomuto postupu se předchází potencionální kolizi rámu s kolimátorem ozařovače. Následuje aplikace lokální anestezie a nasazení rámu. Pod každý fixační šroub je nanášena dezinfekce a lokální anestezie (subkutánně). U neklidných pacientů a dětí mladších 12 let je individuálně zvážena potřeba celkové anestezie. Aby během zákroku nedošlo k posunutí rámu, musí být rám pevně fixován. Kontrola dotažení se provádí jak při nasazení rámu, tak i před vlastní léčbou pomocí torzního momentového klíče (Liščák et al., 2009).



#### 1.4.1.1 Stanovení rozměrů hlavy

Data o velikosti hlavy jsou nezbytným podkladem k plánování na plánovacím systému LGK. Získaná čísla se liší jak velikostí hlavy pacienta, tak polohou, ve které je stereotaktický rám nasazen. Jednotlivá měření se provádějí pomocí speciální plastické helmice kulovitěho tvaru, jejíž střed je geometricky identický se stereotaktickým rámem, na který se helmice nasazuje. Kulovitá helmice obsahuje 24 měřících otvorů. První otvor je situován na vrcholu, další otvory jsou uloženy podél tří na sebe navazujících kruhů. Každý z otvorů má vůči středu helmice jiný azimutální úhel. Nepřímé stanovení tloušťky tkáně od středu rámu k povrchu hlavy bývá provedeno tak, že s pomocí jednoduchého měřítka je provedena vzdálenost od lebky k povrchu helmice. Získaná data jsou zadána do plánovacího systému a mají korekční funkce při vypočítávání absorpční dávky. „*Obrysy hlavy na řezech MR nebo CT zobrazení musí být těsně obkrouženy obrysem hlavy vykresleným počítačem na základě provedeného měření. Měření parametrů hlavy slouží také k rychlé kontrole polohy rámu při frakcionované stereotaktické radioterapii prováděné na LGK.*“ (Liščák et al., 2009, s. 34). Dalším parametrem měření je délka sloupků od základny stereotaktického rámu a délka šroubů vyčnívajících ze sloupků. Tyto informace umožňují po zadání do plánovacího systému odhalit případné kolize rámu a sloupků. V drtivé většině případů ke kolizím nedochází, protože lze vhodně zvolit úhel sklonu hlavy pacienta v kolimační helmici (Liščák et al, 2009).

#### 1.4.2 Plánovací systém

Za posledních patnáct let doznal plánovací systém LGK podstatných změn. Prvotní software dovolil pouze výpočet rozložení absorbované dávky a jeho dvoudimenzionální tisk. Nevýhodou bylo manuální překládání izodózy přes snímky pocházející z MR, CT nebo angiografických vyšetření. S příchodem systému Leksell GammaPlan již bylo možné srovnání izodózních křivek s lokalizačními snímky v reálném čase, čímž se značně urychlil plánovací proces. Samotný plánovací software obsahuje potřebné fyzikální a technické parametry, dovolující simulovat realizaci ozáření a provádět

výpočty pro konkrétního pacienta, který je indikován k léčbě gama nožem. Software je složen z několika základních modulů. Prvním modulem jsou *základní data o pacientovi*. Tento modul je uzpůsoben k vložení identifikačních údajů, diagnózy pacienta, geometrie hlavy a stereotaktického rámu. Modul nesoucí název *základní fyzikální data* vypočítává dávku a dávkové rozložení, poskytuje kvantitativní hodnocení ozařovacího plánu. Podstatným detailem je skutečnost, že data uložená v tomto modulu jsou pro všechny pacienty společná, a pokud není plánovací systém správně kalibrován a kontrolován, nemůže být systém používán. *Modul práce s obrazy* načítá veškeré obrazové materiály, které byly obdrženy při vyšetření v DICOM formátu, a to jak s indikátorem lokality, tak i bez ní. Výhodou tohoto modulu je registrace obrazů z CT, PET, MR nebo DSA. *Modul přenosu ozařovacího plánu do LGK* tiskne vytvořený plán a přenáší potřebná data do ovládacího počítače gama nože. Např. souřadnice jednotlivých izocenter, úhel náklonu hlavy, velikost kolimátoru apod. Ovládací počítač poté koordinuje celý proces ozáření - automatické zadání souřadnic a jejich kontrolu, určení časového horizontu ozařování atd. (Liščák et al., 2009).

#### 1.4.2.1 Plánování léčby

Vlastní radiochirurgický zákrok na Leksellově gama noži se neobejde bez vytvoření ozařovacího plánu. Ten představuje resumé všech fyzikálních, technických a medicínských údajů. První volbou při intrakraniálním či intraokulárním vyšetřování patologických ložisek je magnetická rezonance. Arteriovenózní malformace ještě doplňuje angiografické vyšetření (v závislosti na zásobujícím cévním řečišti). Důvodem využití MR spočívá v nejkvalitnějším zobrazení jak mozkové tkáně, tak uvnitř uložených patologických procesů (Novotný et Šemnická, 2010; Šlampa et Petera et al., 2007).

Plánování léčby standardně využívá roviny axiální. Plánovací systém ovšem umožňuje definici a rekonstrukci obrazu v rovině koronální a sagitální, takže lze s výhodou identifikovat např. průběh optické dráhy nebo jiné kritické struktury. Současné plánovací systémy lze paralelně využít k práci s ostatními dostupnými vyšetřovacími modalitami (MR, CT, PET, angiografie). Rovněž lze provést stereotaktickou definici pomocí fúze obrazu referenčního vyšetření bez použití

stereotaktického rámu. Velikost dávky aplikované na okraj patologické léze (tzv. minimální dávka) je závislá objemu, lokalizaci, předchozí léčbě a stanovení histologického typu léze. Plánovací systémy LGK dávají možnost vytvořit histogram jak pro patologický cílový objem, tak i pro okolní kritické struktury. Porovnání zmíněných histogramů slouží jako měřítko kvality ozařovacího plánu. Pro stereotaktickou radiochirurgii je typická nízká integrální dávka pro okolní zdravou mozkovou tkáň, takže lze léčbu opakovat, např. u nově vzniklých mozkových metastáz nebo lokálních recidiv (Šlampa et Petera et al., 2007).

Správnou funkci plánovacího systému podmiňuje jeho správná kalibrace s ohledem na řadu dozimetrických údajů nutných pro výpočet relativní a absolutní dávky. Zejména se jedná o parametry dávkového příkonu a datum jeho měření, dále pak o output faktory jednotlivých kolimátorů, jejich dávkové profily atd. Proces kalibrace probíhá při přejímce plánovacího systému pod dohledem odpovědného fyzika a následně je pravidelně kontrolován.

Sestavení vhodného ozařovacího plánu je výsledkem multidisciplinární spolupráce neurochirurga, radiačního onkologa a radiačního fyzika. Zodpovědnost za lokalizaci a definici cílového objemu, aplikovanou dávku záření spolu s vlastním léčebným postupem nese lékař. Naopak za správnost výpočtu ozařovacího času a technickou realizaci zodpovídá radiologický fyzik. Všechny osoby účastníci se plánování ozařování musí být velmi dobře obeznámené s postupy uvedenými v příručce Leksell GammaPlan.

Finální výčet všech dílčích postupů při plánování je následující: zadání základních údajů pacienta, zadání geometrie hlavy spolu s geometrií stereotaktického rámu, načtení stereotaktických lokalizačních obrazových vyšetření daného pacienta a jejich definice. Poté následuje definice cílového objemu, vlastní plánování léčby, optimalizace ozařovacího plánu s předepsáním dávky, kontrola kvality a bezpečnosti ozařovacího plánu, kontrola fyzikálních parametrů ozařovacího plánu, revize technické realizace a optimalizace realizace plánu a vlastní schválení plánu s jeho vytištěním a přenosem do ovládací konzole LGK (Novotný et Šemnická, 2010).

### ***1.4.3 Průběh vlastní léčby na LGK***

Předpisy základních pravidel radiační bezpečnosti při práci s ionizujícím zářením jsou dány v zákoně č. 18/1997 Sb. a Vyhlášce SÚJB č. 307/2002 Sb. U Leksellova gama nože tak mohou pracovat pouze zaměstnanci kategorie A, splňující všechny požadavky z výše citovaného zákona a kteří jsou řádně proškoleni ohledně obsluhy přístroje. Pacientova bezpečnost a kvalita léčby se zakládá na přesném použití zhotoveného ozařovacího plánu. Bezpečnost při práci s automatickým polohovacím systémem zajišťují mnohonásobné jistící prvky prakticky nedovolující chybný krok. Samotný proces ozařování probíhá v plně automatizovaném režimu s asistencí automatického polohovacího systému (APS).

Před zahájením provozu je důležité zkontrolovat ozařovač a příslušenství. Další krok spočívá v kontrole schopnosti ozařovače vykonávat provoz. Tato kontrola spočívá v denní zkoušce provozní stálosti, denní a týdenní kontrole Leksellova gama nože. Následuje kontrola stavu potřebných pomůcek pro stereotaktickou lokalizaci MR, CT či angiografii, dále pak kontrola úplnosti rámu a jejich sestavení, kontrola funkčnosti plánovací jednotky, příslušenství (tiskárny) a propojení s řídicí konzolí.

Během vlastního procesu léčby se pak ozařování provádí důsledně dle ozařovacího plánu, který musí odsouhlasit službu konající lékař, radiolog a radioterapeut. Ve výjimečných situacích lze ozařování začít jen při vědomí lékaře a fyzika. Před transferem dat z plánovacího systému (TPS) dochází k vizuální kontrole pacienta a jeho identifikačního štítku s ozařovacím plánem. Přenos se potvrzuje do řídicí konzole. Aplikující lékař zodpovídá za správnost dotažení šroubů na rámu pacienta pomocí momentového klíče, eventuálně provádí kontrolní měření hlavovou helmicí. Pacient je uložen na ozařovací lůžko, a pokud to plán vyžaduje, musí být provedena kontrola průchodnosti. Jestliže výpočty TPS vykazují případné kolize, je na místě věnovat zvláštní pozornost těmto zásahům. Pacientovi jsou sděleny nezbytné informace o průběhu ozařování a možnosti komunikace s obsluhujícím personálem v ovládací místnosti. V průběhu zákroku sledujeme: pohyb stolu při jeho zasouvání do ozařovací polohy, automaticky nastavované souřadnice, ozařovací čas, polohu pacienta při ozařování, jeho reakce a případné klinické projevy. Také se kontroluje správnost

odzáření jednotlivých zásahů a jejich zápis do ozařovacího protokolu spolu s vyznačením do ozařovacího plánu.

Po skončení ozáření je vytištěn ozařovací plán, data o záření jednotlivých zásahů jsou uložena do plánovacího systému a také je proveden záznam do ozařovacího protokolu. Zkompletovaná dokumentace pak musí obsahovat: základní identifikační list pacienta s měřením hlavy, ozařovací protokol z LGP, histogramy, obrazovou dokumentaci a vytištěný plán odzářených zásahů.

Závěr pak patří úklidu ozařovacích pomůcek, přídavných zařízení a samotného pracoviště. APS systém je uveden do základní polohy a ozařovač vypnut příslušným centrálním klíčem. Samozřejmostí je zabezpečení pracoviště a uložení klíčů na předem stanovené místo. Stínící vchodové dveře se při odchodu nezavírají (Novotný et Šemnická, 2010).

## **1.5 Systém zabezpečování jakosti při radiochirurgii**

Radiochirurgie, stejně jako radioterapie obecně, má za cíl dodat do cílového objemu přesně stanovenou dávku záření při maximálním šetření okolní zdravé tkáně. Je logické, že velmi malý nárůst dávky může významnou měrou ovlivnit nejen pravděpodobnost úspěšného vyléčení, ale i potencionální riziko nevratného poškození pacienta. Pro dosažení přesné a reprodukovatelné dávky musí být splněny určité podmínky. První požadavek se týká dodržení stanovených geometrických parametrů svazku záření a naplánovaných dozimetrických kritérií. Zkoušky dlouhodobé stability, provozní stálosti, preventivní prohlídky a údržba ozařovacích zařízení pomáhají plnit výše uvedené nároky. Prevenci možných chyb lze udržet důsledným dodržováním dobře zavedeného a vypracovaného systému zabezpečení jakosti a havarijní připravenosti. Radiochirurgie jako komplexní proces stojí nejen na objemném množství nejrozličnějších technik (diagnostické přístroje, plánovací systém, ozařovač, dozimetrická technika apod.), ale i na spolupráci lidí různých profesí (lékaři, fyzici, radiologičtí asistenti, všeobecné sestry, pracovníci servisu atd.). V současné době existují určité metodické postupy neustále zvyšující kvalitu a bezpečnost léčených pacientů (Liščák et al., 2009).

### ***1.5.1 Metoda procesního stromu***

Tato metoda má za úkol monitorovat proces léčby jako celek. Vytvořený procesní strom přináší porozumění jednotlivým krokům (a jejich vzájemnému propojení), které mají být v proceduře či léčebném procesu použity. Každá hlavní větev symbolizuje hlavní část procesu, v níž jsou umístěny další vedlejší větve označující vedlejší komponenty léčby. Nejmenší části stromu odpovídají malým příspěvkům zakomponovaným do celého procesu. Metoda procesního stromu se aplikuje bez rozdílu na všechny pacienty podstupující léčbu gama nožem. Pokud dojde k selhání, chybě v léčbě nebo při nejhorším k radiologické události, pravděpodobně nebyl jeden nebo více kroků proveden správně. Lokalizace a akumulace chyb na procesním stromu napomáhá nalézt slabá místa, která pak lze eliminovat zavedením nových postupů či modifikací postupů starých (Liščák et al., 2009).

### ***1.5.2 Procesy zajišťující jakost***

Gama nůž používaný v Nemocnici Na Homolce lze provozovat ve dvou základních režimech. V první z nich se pracuje s tzv. automatickým polohovacím systémem (APS), který nastavuje jednotlivé zásahy pro vypočtené souřadnice automaticky. V druhém provozním módu se nastavují souřadnice ručně (trunions). I když jsou nemocní léčeni převážně prvním režimem, bylo nutné vytvořit procesní stromy pro oba módy. Režim zadávání souřadnic ručně má svůj procesní strom rozšířen o „větve“ chyby nastavení, jinak jsou podstatné části pro oba režimy společné. V následujících odstavcích budou stručně zmíněny jednotlivé kroky vedoucí k zajištění jakosti LGK (Liščák et al, 2009).

#### ***1.5.2.1 Kalibrace Leksellova gama nože***

Pod pojmem kalibrace Leksellova gama nože rozumíme sadu měření prováděných během instalace přístroje nebo výměně jeho zdrojů. Pokud poločas rozpadu  $^{60}\text{Co}$  činí 5,26 let, probíhá obměna zdrojů jednou za 6 až 7 let. Právě u výše uvedených procedur se provádí přejímací zkouška. Ta je dána zákonem a provádí ji osoba s oprávněním Státního úřadu pro jadernou bezpečnost (SÚJB). Obsahuje prověření mechanických,

dozimetrických ale i bezpečnostních systémů. Přejímací zkouška sestává ze dvou částí. První část dokládá, že instalovaný přístroj splňuje požadavky dané normami i národními nebo mezinárodními doporučeními. Část druhá obsahuje sérii měření, ze kterých se získávají data pro plánovací systém. Konečný počet všech testů nebo měření v rámci přejímací zkoušky uvádí přejímací protokol dodaný výrobcem. Tento seznam může doplnit uživatel. V rámci zabezpečení jakosti má přejímací zkouška vysoce důležitou pozici, protože zadaná chybná data mohou v plánovacím systému přetrvávat značně dlouhou dobu a ohrozit tak desítky až stovky pacientů. Běžné zkoušky provozní stálosti LGK probíhají dle harmonogramu a významu ověřovaného parametru buď denně, týdně, měsíčně nebo čtvrtletně. Zkouška dlouhodobé stability je opět prováděna osobou pověřenou SÚJB, a to jednou ročně, často ihned po preventivní prohlídce servisními specialisty (Liščák et al., 2009).

#### *1.5.2.2 Stanovení absorbované dávky*

Absorbovanou dávku stanovuje ionizační komora umístěná v plastickém fantomu kulovitěho tvaru o průměru 16 cm, kalibrovaná v sekundární dozimetrické laboratoři. Aktivní objem ionizační komory se musí nacházet v homogenní části ozařovacího pole, proto je celkový objem komory malý (cca 0,1 cm<sup>3</sup> nebo menší). Absorbovanou dávku stanovují naměřené hodnoty dle IAEA protokolu, respektive dle doporučení SÚJB. Poté, co jsou instalovány nové zdroje, bývá hodnota absorbované dávky nezávisle překontrolována termoluminiscenčními dozimetry v rámci externího auditu. Před každým měřením se standardně odehrává kontrola umístění ionizační komory ve fantomu spolu s revizí dozimetrického řetězce. Kontrola absorbované dávky vychází na každé tři měsíce (Liščák et al., 2009).

#### *1.5.2.3 Kolimátorový faktor*

Absolutní hodnota absorbované dávky je stanovena pouze pro největší kolimátor o rozměru 18 mm. U kolimátorů menších velikostí není změřeni absolutní hodnoty možné, a tak musí vystačit pouze měření relativní. „*Relativní dávka resp. dávkový příkon jsou vyjádřeny kolimátorovým faktorem  $CF_i$ , který je definován jako podíl dávkového příkonu pro danou helmici v izocentru ozařovací jednotky vůči dávkovému*

*příkonu 18 mm helmice.*“ (Liščák et al., 2009, s. 44). Hodnoty řad měření kolimátorových faktorů pocházející z několika gama nožů napomohly k určení středních hodnot jako standardů, které firma Elekta doporučuje a běžně se zadávají do plánovacího systému Leksell GammaPlan (Liščák et al., 2009).

### ***1.5.3 Kontrola jakosti Leksellova gama nože***

Bezpečný chod gama nože musí být zaručen pravidelnými kontrolami, které probíhají ve čtyřech časových horizontech - denních, týdenních, měsíčních a čtvrtletních. Tyto kontroly má na starost radiologický asistent spolu s lékařskými fyziky. Dále lze zmínit prohlídku v režii servisní firmy (2x za rok), která je vázána smlouvou o preventivních kontrolách. Zkouška dlouhodobé stability je uskutečňována jednou za rok osobou pověřenou SÚJB. Úloha zmíněných kontrol spočívá v ověření bezpečnostních, dozimetrických i mechanických parametrů z hlediska provozní a radiační bezpečnosti. Zkouška provozní stálosti má podat důkaz o provozuschopnosti LGK, funkčnosti jeho bezpečnostních systémů a radiační ochrany. Zmíněné testy mají prokázat kvalitu léčby zabezpečenou standardním způsobem (Liščák et al., 2009).

### ***1.5.4 Chyby v lokalizaci lézí***

Příčiny chyb v lokalizaci cílového objemu jsou závislé jednak na způsobu vyšetření (nejčastěji MR - sekvence, orientace řezů, tloušťka řezů apod.), ale také na výpočetních algoritmech plánovacího systému nebo na poruchách technického vybavení. Souhrnně tyto chyby označujeme jako objektivní. Chyby subjektivního charakteru mohou nastat při subjektivním rozhodnutí lékaře, který zakresluje potencionální cílový objem. Pro bezpečné ozáření je nutností realizovat pravidelné přezkoumání příslušných zobrazovacích metod. Prověření se dějí v následujících intervalech a podmínkách: rutinně (jednou za rok), ihned v případě nalezení odchylky od daných limitů, nebo před uvedením konkrétního zobrazovacího systému či modality do klinického provozu. Geometrické nepřesnosti vyvolané geometrickou distorzí angiografického či MR obrazu se uskutečňují s asistencí speciálních fantomů. Výsledky jsou předkládány jako distorze



v souřadnicích X, Y, Z, v podobě distorzního vektoru. Limity distorzního vektoru činí 1 mm pro léze benigní a 1,3 mm pro maligní tumory (Liščák et al., 2009).

### ***1.5.5 Kontrola stereotaktického rámu***

Pro dosažení nejvyšší přesnosti je nutností stereotaktický rám podrobit periodické zkoušce (2x do roka). Ta spočívá v položení rámu na speciální dokonale rovnou desku, kdy musí rám ve všech místech pevně přiléhat k povrchu desky. Pokud technik v určitém bodu zjistí více jak 1mm odchylku, je rám vyřazen a nahrazen novým (Liščák et al., 2009).

### ***1.5.6 Plánování a optimalizace léčby***

Aby plánovací systém správně fungoval, je potřeba provést jeho kalibraci s ohledem na řadu dozimetrických parametrů, které jsou potřebné k výpočtu relativní a absolutní dávky. Jedná se o parametry zahrnující dávkový příkon Leksellova gama nože (a kdy byl tento příkon měřen), kolimátorové faktory  $CF_i$  jednotlivých kolimačních helmic, jejich relativní dávkové profily a další parametry. Výše uvedený proces kalibrace se uskutečňuje při přejímce plánovacího systému pověřeným fyzikem spolupracujícím s technikem firmy Elekta AB a je dále pravidelně kontrolován. Pokud není plánovací systém kalibrován a pravidelně kontrolován, nelze plánovací systém využívat (Liščák et al., 2009).

### ***1.5.7 Léčba***

Je velmi důležité rozlišovat, jakým způsobem je léčba prováděna - zda za asistence APS (automatického pozičního systému), nebo za pomoci ručního nastavení souřadnic. Jestliže APS využijeme u modelu 4C, řada parametrů bývá dokonale řízena počítačem, tudíž prakticky nelze chybně ozářit pacienta. Při použití APS se provádí simulace léčby dle plánu a v tuto dobu musí být nezbytně sledován pohyb nemocného v kolimátorové helmici, aby nedošlo k případné kolizi. Zvýšenou pozornost nutno věnovat zásahům

vykazujícím potencionální kolize. Při probíhající simulaci rovněž sledujeme, zda nastavené koordináty souhlasí s těmi, které jsou požadované v plánu a zobrazené na monitoru v ozařovně. Jedinou chybou, ke které může dojít u obou módů, je nesprávné rozmístění stínících zátek, kdy poloha těchto zátek byla stanovena softwarem, ale následná kontrola nebyla zautomatizována. Z tohoto důvodu existuje zdvojená kontrola. Ta spočívá v překontrolování celkového počtu vyměněných kolimátorů za stínící zátky a kontrole jejich přesného rozmístění dle plánu vytištěného nezávislou osobou - fyzikem či lékařem, který výměnu neprováděl (Liščák et al., 2009).

### ***1.5.8 Mechanické chyby***

Většina mechanických prvků je u modelu 4C kontrolována pomocí elektrických senzorů. Ty nedovolí léčbu provést při nedodržení správného postupu. *„Tak např., pokud nejsou bočnice na ozařovacím stole, které chrání pacienta před možným úrazem, řádně zasunuty, není možné provést ozáření. Obdobně je zajištěna i poklice na hlavicí kolimátoru. Vlastní stůl se pohybuje automaticky po spuštění ozáření a jeho správná volba v ozařovací poloze je opět kontrolována dvěma čidly s přesností na 0,1 mm.“* (Liščák et al., 2009, str. 49). Tyto bezpečnostní prvky denně odborníci kontrolují v rámci zkoušek provozní stálosti, a pokud nejsou funkční, dochází k jejich výměně. Další kontroly prováděné týdně se týkají ručního vysunutí lůžka z ozařovací polohy nebo speciálních vyprošťovacích prostředků (Liščák et al., 2009).

## **1.6 Základní účinky ionizujícího záření na živý organismus**

Postradiační účinky navazující na podání ionizujícího záření lze uměle rozdělit na úroveň molekulární, buněčnou a orgánovou. Je nutné zmínit, že tyto změny v organismu probíhají komplexně a nelze je od sebe oddělit.

### ***1.6.1 Změny na molekulární úrovni***

Metabolity vznikající radiolýzou vody lze rozdělit na několik druhů. Vodíkové atomy a elektrony jsou ihned vychytávány za pomoci molekulárního kyslíku. Tímto způsobem vzniká tzv. superoxid ( $\text{O}_2^-$ ). Finálním produktem navazující chemické reakce degradačního charakteru je malondialdehyd, který signalizuje základní stupeň oxidačního poškození.

Jako volné radikály definujeme ty atomy a molekuly (nebo jejich fragmenty), které mají jeden či více nepárových elektronů. Mohou nabývat i charakteru kationtu, aniontu, nebo být elektroneutrální. Výše uvedené vlastnosti jsou ještě umocněné tím, že volné radikály jsou schopné samostatné krátkodobé existence. Pokud dojde ke střetu radikálu s molekulou neradikálovou (která má spárované elektrony), může se vytvořit nový radikál a reakce se pak spouští řetězovým způsobem. Volné kyslíkové radikály zastupuje již zmíněný superoxidový radikál, dále perhydroxylový radikál ( $\text{HO}_2$ ), peroxid vodíku ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), hydroxylový radikál OH a také singletový kyslík ( $^1\text{O}_2$ ). Hydroxylový radikál má vysoce reaktivní povahu a je velmi nestabilní, proto způsobuje velká poškození biomolekul. Lipidové struktury jsou cílem volných radikálů. Vzhledem k faktu, že mastné kyseliny tvoří základní stavební prvek buněčných membrán, jejich poškození vede k poruchám transportu látek a změnám odolnosti, což ve finále může vést k selhání membrány jako překážky pro makromolekuly (enzymy). Z tohoto důvodu se stává membrána místem, kde dochází k nekontrolovatelnému pohybu iontů. Následky tohoto stavu (zejména pak pohyby kalciových iontů) jsou pro buňku letální (Kuna et Navrátil, 2005).

### ***1.6.2 Změny na úrovni buněčné***

Pokud bychom měli charakterizovat citlivost buněk k ionizujícímu záření, s výhodou využijeme stále platný radiobiologický zákon formulovaný v roce 1906 Bergoniém a Tribondeaovou. Ten říká, že radiosenzitivní tkáně jsou tkáně o velkém počtu rychle se dělících málo diferenciovaných buněk. Naproti tomu radiorezistentní tkáně obsahují málo se dělících nebo nedělících diferenciovaných buněk. Jestliže jako

kritérium slouží buněčná smrt, systémy s rychlým dělením (kostní dřeň, samčí gonády a střevní epitel) mají větší úroveň radiosenzitivity než struktury nedělící se (nervové buňky, myokard). Všeobecně dále platí pravidlo, že k ionizujícímu záření jsou nediferenciované buněčné typy (kmenové buňky) citlivější než buňky diferenciované. Další vysoce radiosenzitivní typy tkání lze spatřit v průběhu ontogeneze a postnatálně v průběhu růstu. Ozáření během diferenciaci a růstového procesu má za následek vysoce letální orgánové malformace a karcinogeneze.

Stupeň radiačního poškození závisí na více faktorech – buněčném typu, celkové dávce záření, dávkovém příkonu, typu radiačního poškození (vysoký LET/ nízký LET), způsobu ozáření (jednorázové/ frakcionované ozáření) a růstových podmínkách média.

Dávky o hodnotě více jak 100 Gy vedou k okamžité, tzv. instant smrti buněk v důsledku koagulace proteinů. Při nižších dávkách zanikají nedělící se buňky tzv. interfázovou smrtí. Smrt buňky ve fázi  $G_0$  způsobuje nekróza nebo apoptóza. Nekrózu spojujeme s vyššími dávkami záření, kdy v důsledku dochází ke zvětšení organel, dezorganizaci buňky a porušení buněčné membrány. Při apoptóze, která vzniká při nižších dávkách záření, pozorujeme změny, jako je kondenzace chromatinu, tvorbu tzv. apoptických tělísek, degradaci chromozomální DNA endonukleázami na nukleozomální kousky čítající zhruba 180 párů bází. Buňky procházející dělením hynou tzv. mitotickou smrtí. Následkem ozáření nastává inhibice buněčného dělení, tudíž buňka ozářená v kterékoli fázi buněčného cyklu sice pokračuje ve svém metabolismu, ale nemůže projít fází mitózy. Ta totiž klade vysoké nároky na mechanické podmínky pro přeskupení subcelulárních struktur. Je-li míra poškození buňky menší, dochází k jedné či dvěma mitózám. Pak ale buňka ztrácí schopnost dalšího dělení. Nejnižší dávky záření mají za následek blokaci určité fáze buněčného cyklu. V této situaci se buňky již nedělí a je jim udělen čas pro reparaci poškození.

V případě ireparabilního poškození je iniciována apoptóza. Kuna a Navrátil (2005) uvádí skutečnost, kdy celkový čas, kterým buňky disponují při opravě DNA před potencionálním vstupem do apoptózy, je kritickým determinantem radiosenzitivity. Všeobecně platí názor, že nejcitlivější fází buněčného cyklu je vlastní mitóza spolu s  $G_1$  fází. Naopak nejnižší radiosenzitivitu vidíme v S fázi.  $G_2$  fáze vykazuje

protichůdné trendy. Dávky ozáření v řádech cGy mohou zapříčinit genové či chromozomální mutace. Jestliže ale není poškození opraveno, může vést ke vzniku maligní transformace buňky (Kuna et Navrátil, 2005).

### **1.6.3 Buněčný cyklus**

Nádorovou tkáň charakterizuje heterogenní populace buněk, které se nacházejí v různých fázích buněčného cyklu. Buňky během proliferační fáze cyklu prochází následujícími fázemi – M, G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub>.

M fáze představuje mitózu, což prakticky znamená vznik dvou dceřiných buněk z buňky mateřské. V G<sub>1</sub> fázi se syntetizují bílkoviny s RNA kyselinou. S fáze symbolizuje zdvojení množství DNA kyseliny. G<sub>2</sub> fázi označujeme jako premitotické klidové stadium před vlastní mitózou.

Časový rozestup mezi dvěma mitózami nazýváme generačním časem buňky, které u normálních buněk činí zhruba horizont 20-22 hodin. Z tohoto časového úseku připadá 30-60 minut na mitózu, 6-8 hodin na fázi S a řádově 2 hodiny na fázi G<sub>2</sub>. G<sub>1</sub> fáze zabírá zbývající čas. Generační čas u nádorových buněk bývá prodloužen, zvláště pak fáze G<sub>1</sub>. Zdvojovací čas (tedy zdvojnásobení počtu buněk) je jen výjimečně dlouhý jako čas generační, jelikož jen v malé části buněk dochází k opakování buněčného cyklu. Pokud buňky nedostanou impuls pro syntézu DNA, zůstávají ve fázi G<sub>1</sub>, nebo přecházejí do klidové fáze G<sub>0</sub>. Odtud se mohou populace buněk za příznivých podmínek vrátit zpět do buněčného cyklu a změnit se tak v aktivní proliferující buňky. „Část buněk z proliferující populace se však působením záření či chemoterapie dostává do stadia smrti či ireverzibilní neschopnosti dělení.“ (Spurný et Šlampa, 1999, str. 38).

### **1.6.4 Fyziologické procesy v buňkách a tkáních po ozáření**

Při poškození organismu způsobeném ionizujícím zářením nastupují reagující vrozené fyziologické mechanismy. Tyto mechanismy nejpřehledněji zmapoval Rodney Withers v 70. letech 20. století. Jsou známy jako čtyři R – reparace, regenerace, redistribuce a reoxygenace (Feltl et Cvek, 2008).

#### *1.6.4.1 Reparace*

Pokud dojde k jednoduchému zlomu řetězce DNA, je pro buňku snadné jej opravit. Kontinuita druhého řetězce se zachovává, takže může být využit jako templát pro opravu díky DNA-ligáze. Vysoce toxické formy zásahu do DNA – dvojité zlomy jsou řešeny minimálně dvěma způsoby: homologní rekombinací a nehomologním end-joiningem. Homologní rekombinace využívá sekvence DNA, odpovídající té, která byla poškozena. Dle tohoto vzoru se syntetizuje porušený řetězec s přesnou a spolehlivou opravou bez absence genetické informace. Častější řešení dvouřetězových zlomů spočívá v nehomologním end-joiningu, tedy přímém napojení přerušeno řetězce DNA bez nutnosti identické předlohy. Odpadá tak nutnost nalezení homologní sekvence DNA. Oproti homologní rekombinaci má jednodušší nehomologní end-joining své nevýhody, které spočívají ve vyšší náchylnosti k chybám a potenciálním zdrojům mutací (Feltl et Cvek, 2008).

#### *1.6.4.2 Regenerace*

Při klasické frakcionované radioterapii dochází v buňce k řetězci procesů, které mají své časové vymezení a dynamiku. Vzhledem k faktu, že klonogenní buňky mají větší radiosenzitivitu (mají větší proliferační aktivitu) než buňky efektorové, první fáze radiačního poškození se týká právě jich. Dojde-li k úbytku klonogenních buněk, následuje pozvolný úbytek buněk dceřiných a tím tak k ohrožení funkčnosti dané tkáně. Fyziologický mechanismus zachovávající funkčnost celku je nazýván jako ztráta asymetričnosti buněčného dělení. Prakticky to znamená stav, kdy se klonogenní buňka místo asymetrického dělení na klonogenní a efektorovou rozdělí symetrickým dělením na dvě buňky efektorové. Tento děj zabezpečuje dostatečnou zásobu efektorových buněk, ovšem za cenu poklesu populace buněk klonogenních. Je více než jisté, že vysoký úbytek až úplné vymizení klonogenních buněk by vedl k totální destrukci a zániku tkáně. Proto v druhé fázi adaptace na účinky ionizujícího záření dochází k akcelerované repopulaci klonogenních buněk. Nastane-li pokles klonogenních buněk pod kritickou hladinu, začnou tyto buňky překotně proliferovat s cílem zachránit vlastní populaci a tím i celou tkáň (logicky na úkor dceřiných buněk s následkem insuficience).

Klinické symptomy insuficience nastupují jako akutní radiační morbidita (Fetl et Cvek, 2008).

#### *1.6.4.3 Redistribuce*

V různých fázích buněčného cyklu mají proliferující buňky rozdílnou radiosenzitivitu. Klíčovou roli buněčné radiosenzitivity v závislosti na cyklu hrají checkpointy. Jestliže těsně před checkpointem dojde zářením k poškození buněčné DNA, je vysoce pravděpodobné, že tento kontrolní bod vyhodnotí poškození jako neopravitelné (buňka zahyne), zatímco poškození, ke kterému dojde až za kontrolním bodem, buňce nezabrání v další proliferaci. Pokud tedy bude určitá tkáň ozářena, lze očekávat změnu poměru buněk nacházejících se v určité fázi cyklu. Konkrétně ubydu buňky v radiosenzitivní fázi cyklu (přechod  $G_1/S$  nebo  $G_2/M$ ), protože ozářením nastane jejich smrt, a naopak přibude buněk v radiorezistentní fázi (zejména pozdní S-fáze). Výše zmíněný jev nazýváme synchronizací (Fetl et Cvek, 2008).

#### *1.6.4.4 Reoxygenace*

Zcela zásadní význam pro adekvátní účinnost radioterapie má kyslík. V principu pak efekt radioterapie spočívá ve vzniku kyslíkových radikálů poškozující buněčnou DNA. Při absenci kyslíku významně klesá účinnost. Pro zachování stejného efektu ozáření musí být v hypoxických tkáních adekvátně navýšena dávka. O relativní účinnosti záření v přítomnosti či nepřítomnosti kyslíku informuje tzv. OER - oxygen enhancement ratio (kyslíkový efekt). Během růstu nádorového ložiska dochází k hypoxii, a to v důsledku nekoordinované proliferace nádorových buněk a chaotické tvorby cévního řečiště, které dodává do tkáně kyslík. S rostoucím objemem nádorové masy se zvyšuje pravděpodobnost nedostatečného cévního zásobení a tím i hypoxie, proto mají objemné a pokročilé nádory právě hypoxický charakter. Nedávno zveřejněné experimentální studie ale prokazují, že některé nádory jsou hypoxické již v časném stádiu růstu a hypoxie přispívá k zvýšení maligního potenciálu buňky (rychlejší proliferace, vyšší náchylnost metastazovat, rezistence k léčbě). Především jde o nízciferenciované karcinomy, maligní melanomy a gliomy s vysokým stupněm malignity.

Snížení hypoxie, tedy reoxygenace, je v radioterapii velmi žádoucí a během frakcionované radioterapie může být uskutečněno několika mechanismy, především redukcí nádorové masy (zlepšení prokrvení reziduálních buněk), dále pak aktivním pohybem nádorových buněk směrem ke krevnímu řečišti a nakonec snížením celkové spotřeby kyslíku v nádorové tkáni umírajícími buňkami (Fetl et Cvek, 2008).

### ***1.6.5 Radiobiologické rozdíly mezi frakcionovaným a jednorázovým ozářením***

Během léčby frakcionovaným ozářením dochází mimo poruch reparačních schopností k reoxygenaci, redistribuci, repopulaci (proliferaci). Po proběhlém jednorázovém ozářením dochází především k projevům reparace. Při aplikaci vysokých dávek záření se předpokládá i ovlivnění hypoxických buněk (při dávce vyšší než 15 Gy dochází k jejich poškození). Při aplikaci vysoké dávky záření závisí efekt na schopnosti buněk reparovat poradiační poškození, takže redistribuce či reoxygenace ztrácejí význam, jelikož se uplatňují časem. U jednorázového ozářením tedy nelze využít efektu reoxygenace, ale mohou být ovlivněny jinak rezistentní hypoxické buňky (které při frakcionované radioterapii zůstávají neovlivněné). Jednorázové ozářením ovlivňuje zejména buňky proliferující a poškozuje opravné mechanismy (Liščák et al., 2009).



## **2 Cíl práce a výzkumné otázky**

### **2.1 Cíle práce**

Cíl 1 - Analyzovat počet pacientů a nejčastější diagnózy léčené pomocí Leksellova gama nože.

Cíl 2 - Analyzovat nežádoucí účinky léčby pomocí Leksellova gama nože.

### **2.2 Výzkumná otázka**

V1 - Rozšiřuje se počet indikací pro léčbu pomocí Leksellova gama nože?

## **3 Metodika**

### **3.1 Metoda sběru dat**

Výzkumné šetření této bakalářské práce bylo provedeno metodou analýzy literatury a poskytnutých statistických dat z Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie Nemocnice Na Homolce. Na základě prostudované literatury v Akademické knihovně Jihočeské univerzity, lékařské knihovně Nemocnice České Budějovice, a. s., a Jihočeské vědecké knihovně v Českých Budějovicích byly provedeny rešerše dostupných titulů. Jelikož problematika léčby Leksellovým gama nožem představuje oproti jiným metodám specifické téma, hlavním opěrným bodem pro teoretickou a praktickou část práce byla publikace doc. MUDr. Romana Liščáka, CSc., vydaná v roce 2009. Text teoretické části byl dále doplněn o fakta pramenící ze získaných standardů Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie Nemocnice Na Homolce a o poznatky z různých knih příbuzných oborů a odborných zahraničních článků.

### **3.2 Výzkumný soubor**

Statistická data z Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie Nemocnice Na Homolce byla zaslána v tabulkách programu Microsoft Excel. Zahrnují informace několika typů.

Odzářená onemocnění jsou prezentována v následujících skupinách: vaskulární léze, maligní tumory, benigní tumory, funkční poruchy a nemoci spadající do oblasti oftalmoradiochirurgie. Ve výše uvedených skupinách se pak nacházejí specifická onemocnění, např. vestibulární schwanom spadající do oblasti benigních nádorů apod. Počty jednotlivých odzářených onemocnění byly v průběhu let 2004-2015 každý měsíc sečteny. Uvedená data byla nyní analyzována sečtením, a tím došlo k objasnění nejčastějších ozařovaných lézí. Za pomoci literatury je problematika lézí obohacena o informace týkající se charakteristiky, indikací/ kontraindikací k ozáření Leksellovým gama nožem, léčby a případných komplikací.

## 4 Výsledky

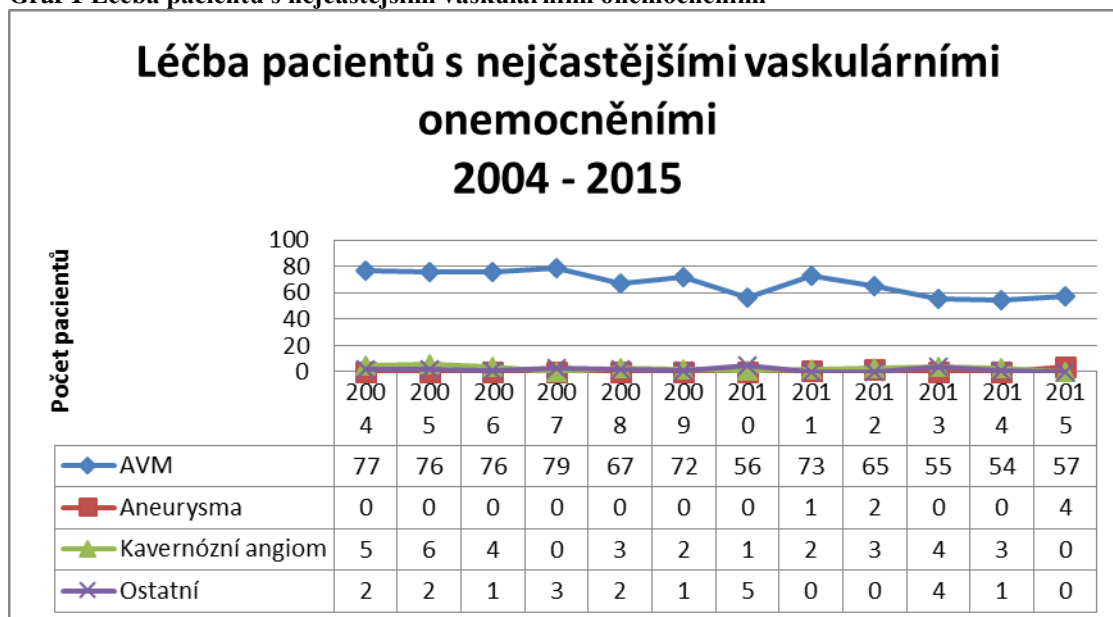
### 4.1 Vaskulární onemocnění

#### 4.1.1 Arteriovenózní malformace

Arteriovenózní malformace, zkráceně AVM (Viz příloha č. 1), představují soubor vrozených vývojových vad. Jejich původ nacházíme v abnormálně dlouhých přívodných a odvodných cévách, mezi nimiž leží klubko kapilár. To je spojeno s mnohými arteriovenózními spojkami (tzv. nidus). Zhruba v 10 % případů bývá tento objekt spojen s vakovitým aneuryzmatem. Nejčastěji leží AVM při povrchu. Důležité je znát počet přívodných cév, velikost hnízda a typ odvodní drenáže, která může ústít buď k povrchu, nebo do žil situovaných uvnitř mozku. AVM jsou často nalezeny náhodně při CT nebo MR vyšetření.

Nejčastějším klinickým projevem AVM bývá intracerebrální nebo subarachnoideální krvácení (70 %). Po nich následují ložiskové či generalizované epileptické záchvaty (30-65 %). Další příznaky se manifestují jako migréně podobné bolesti hlavy, ložiskové neurologické defekty odpovídající lokalizaci AVM, zvýšení nitrolebního tlaku nebo pulzující šelest (Mumenthaler et Mattle, 2001).

Graf 1 Léčba pacientů s nejčastějšími vaskulárními onemocněními



droj: Vlastní dle dat z OSRN Nemocnice Na Homolce

#### 4.1.2 Indikace

V případech, kdy nelze provést radikální a bezpečnou mikrochirurgickou exstirpaci, je indikována právě radiochirurgická léčba gama nožem. Ve více jak třetině případů se lze setkat s reziduální AVM po předchozí operaci nebo embolizaci (popř. s kombinací obou použitých technik). Během posledních let dochází u větších malformací stále častěji k ozáření ve 2 až 3 dobách, kdy je AVM ozářena po menších regionech obvykle s odstupem 3-6 měsíců mezi jednotlivými dobami. U komplexních případů může být intervence gama nožem kombinována s dalšími léčebnými metodami – mikrochirurgií a embolizací. Pokud byla malformace embolizována, nebo došlo ke krvácení, je na místě vyčkat s léčbou gama nožem zhruba 2-3 měsíce, aby došlo ke vstřebání hematomu. V opačném případě hrozí riziko, že by část malformace komprimovaná hematodem skryla nidus, který by poté nebyl zakomponován do ozařovacího plánu, a nedošlo by tak ke kompletní obliteraci. Hlavní důvod aktivní léčby spočívá v riziku morbidity a mortality způsobené krvácením (Liščák et al., 2009).

### **4.1.3 Léčba**

Radiochirurgická intervence pomocí LGK nabízí fokusované jednorázové ozáření dané malformace s cílem vyvolat perivaskulární či subendoteliální edém, fisuraci cévní stěny, trombotizaci, degeneraci, nekrotizaci buněk endotelu a vytvořit v cévní stěně fibroplastickou aktivitu. Výše uvedené změny vyvolávají v časovém horizontu 1-2 let úplnou obliteraci patologických cév. Interval mezi ozářením a konečnou obliterací skrývá několik nevýhod. Riziko krvácení po léčbě zůstává téměř beze změn, dokud malformace není plně obliterována. V tomto období také z různých nesouvisejících příčin nelze zjistit výsledek u všech nemocných (z důvodu odmítnutí kontrolního vyšetření, nenahlášení případné změny adresy bydliště, nedostupnosti nebo podlehnutí jinému typu onemocnění). I přes všechny nedostatky má Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie Nemocnice Na Homolce úspěšnost v kompletní obliteraci 74 %. První rok po léčbě bylo dosaženo obliterace ve 23 % případů, po dvou letech úspěšnost činila 59 %, po třech letech pak 72 %. Pokud se nepodaří obliterovat AVM do tří let, léčba se opakuje. Podruhé tak k ozáření přišlo 23 % nemocných. I když u těchto pacientů nedošlo k úplné obliteraci, zmenšil se nidus o 60 %. Tento fakt lze proto interpretovat jako zlepšení výchozí situace pro opakovanou léčbu. Opakováním léčby má pacient 96% šanci na úplnou obliteraci malformace do sedmi let od prvního ošetření (Liščák et al., 2009).

### **4.1.4 Komplikace**

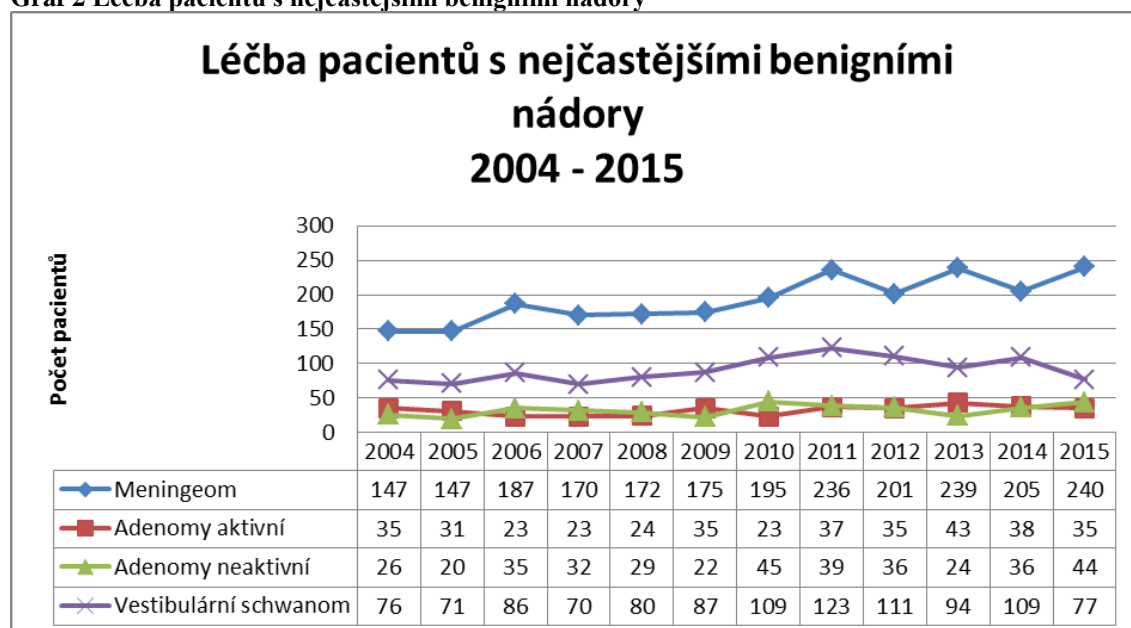
Komplikace můžeme rozdělit do tří kategorií: akutní, subakutní a pozdní. K projevům akutních komplikací dochází v průběhu samotné léčby nebo těsně po ukončení. Ty mohou být způsobeny např. problémy při cerebrální angiografii, která slouží ke stereotaktické lokalizaci příslušného nidu AVM. Klinické symptomy se projevují jako bolesti hlavy následkem dočasného vazospasmu a odeznívají v průběhu několika hodin. Dále může fokusované ozáření u predisponovaných nemocných se sekundární epilepsií vyvolat epileptický záchvat (obvykle prvních 24 hodin po ošetření). Jiné komplikace akutního charakteru nebyly pozorovány. Subakutní komplikace

vyvstávají v časovém rozmezí 6-24 měsíců u 20 % pacientů a jsou způsobeny poradiačním edémem. Edém má ve většině případů asymptomatický průběh. U 2-10 % nemocných lze pozorovat klinické komplikace právě v návaznosti na poradiační edém. S odstupem 5-15 let po léčbě můžeme u 1,6-3,4 % pacientů pozorovat genezi pozdních cystických změn. Neurochirurgický zásah pro tento druh komplikace je ale procentuálně velmi nízký (0,2 % případů) (Liščák et al., 2009).

## 4.2 Benigní nádory

Benigní nádory jsou svými vlastnostmi, především dobrou ohraničeností a zobrazitelností, ideálním cílem pro stereotaktickou neurochirurgii. Jediné omezení spočívá ve velikosti nádoru (do 3 cm) a jeho lokalizaci. Vzhledem k epidemiologickému výskytu jsou nejčastějšími histologickými typy meningeomy, vestibulární schwannomy (neurinomy akustiku) a adenomy hypofýzy (Liščák, 2007).

Graf 2 Léčba pacientů s nejčastějšími benigními nádory



Zdroj: Vlastní dle dat z OSRN Nemocnice Na Homolce

### **4.2.1 Meningeomy**

V dnešní době představují meningeomy (Viz příloha č.3) zhruba 20 % všech intrakraniálně uložených nádorů. Spolu s gliomy, metastázami do CNS a adenomy podvěsku mozkového patří do skupiny tumorů, se kterými se lze setkat nejčastěji.

Meningeom pochází z populace meningoteliálních buněk arachnoidey, infiltrující tvrdou plenu mozkovou a kost. V konečné fázi dochází k impresi novotvaru do mozkové tkáně. Většinu meningeomů charakterizujeme jako pomalu rostoucí benigní nádory (grade I). Atypický meningeom (grade II) vykazuje známky agresivního chování. Posledním typem je vzácná anaplastická varianta (grade III). Pomalý růst má pak často za následek dlouhodobě asymptomatický průběh a nárůst do velkých rozměrů.

Meningeom můžeme nejčastěji lokalizovat v konvexitě, falxu, bazi přední jámy lební, krajině tureckého sedla a křídle klínové kosti (Navrátil, 2012).

#### **4.2.1.1 Indikace**

Pokud je radiochirurgická operace indikována jako primární léčba, setkáváme se s pacienty, kteří pro svůj věk nebo přidružené onemocnění interního charakteru nemohou podstoupit neurochirurgickou operaci otevřenou cestou. Jestliže rozměr a klinické symptomy meningeomu nevyžadují okamžitý dekompresivní efekt, může být navržen zákrok pomocí LGK jako alternativa k standardní otevřené operaci s cílem zabránit dalšímu růstu nádoru. Další indikací je ozáření reziduí meningeomu po předchozí operaci, které nelze vzhledem k obtížné lokalizaci odstranit, neboť představují vysoké riziko. Meningeomy, které se nacházejí v oblasti kavernózního splavu či baze lební, představují pro klasickou operaci vyšší obtížnost přístupu. V tomto případě lze uvažovat o léčbě LGK jako o primárním způsobu léčby, který je vhodný i pro mladší a interně nezatížené pacienty.

I když blízký vztah meningeomu vůči zrakové dráze představuje závažný problém, nelze tento fakt považovat za absolutní kontraindikaci. Naopak meningeomy lokalizované v konvexitě jsou pro radikální resekci přístupnější, jelikož radiochirurgická intervence vyžaduje obezřetnější přístup. Příčinou bývá riziko vzniku

poradiačního edému. Z radiobiologických důvodů je limitním objemem pro radiochirurgii 20-30 cm<sup>3</sup>. Jednorázové ozáření většího objemu pomocí LGK znamená velmi vysoké riziko nežádoucích komplikací (obdržení signifikantní integrální dávky související s velkým objemem) (Liščák et al., 2009).

#### 4.2.1.2 Léčba

Je důležité si uvědomit fakt, že radiochirurgická intervence tumor neodstraňuje, ale že touto metodou dochází k zastavení růstu tumoru z důvodu sterilizace buněčné nádorové populace. Léčba má úspěch v případě ztráty schopnosti nádorové populace vytvářet kolonie dceřiných buněk.

Dosavadní klinické zkušenosti ukazují, že dávka dostačující k zastavení růstu meningiomu činí 12-15 Gy (na okraji tumoru). Vzhledem k vývoji plánovacího systému, zobrazovacích metod i Leksellova gama nože lze indikovat i ty nádory, jejichž léčba byla v dřívějších dobách těžko představitelná. K léčbě tedy mohou být indikovány i meningeomy vyvolávající útlak zrakového traktu bez klinické symptomatologie. Při léčbě se lékaři soustředí na několik údajů: zda je tumor v kontaktu s optickým nervem, v jak velké délce na nerv meningiom naléhá a jakou hodnotu činí celková velikost nádorového objemu. Tolerance k radiační zátěži totiž stoupá s ozářením malého objemu a změny po podání dávky 15 Gy na optický nerv nebo 20 Gy na mozkový kmen nebyly pozorovány (při malém objemu tkáně nervu či kmene). Obecně ale limit pro zrakový nerv činí 8 Gy (Liščák et al., 2009).

#### 4.2.1.3 Komplikace

Terapie pomocí LGK s sebou přináší několik druhů komplikací. První z nich je kolaterální či intratumorální edém. Meningeomy jsou ve většině případů bohatě cévně zásobené a v návaznosti na ozáření dochází k porušení integrity buněčných membrán. V tomto případě má edém přechodný charakter. Adekvátní řešení poradiačního edému spočívá v antiedematózní léčbě kortikoidy, nejčastěji 6-8 týdnů v závislosti na klinické odpovědi. Liščák (2009) tvrdí, že riziko neuropatie trojklanného nervu eventuálně nastává při překročení dávky 19 Gy. Riziko hypopituitarizmu u léčby lézí v oblasti tureckého sedla může nastat při překročení střední dávky 15 Gy na podvěsek mozkový.



Tyto komplikace jsou spíš vzácností, protože okrajová dávka se u meningiomu nachází v intervalu 12-14 Gy (Liščák et al., 2009).

#### **4.2.2 Vestibulární Schwanom**

Schwanom (nazývaný též jako neurinom akustiku) (Viz příloha č. 4) je nádor benigního typu, který vyrůstá z ektodermu Schwannovy pochvy na vestibulární části osmého hlavového nervu. Během růstu tumor nejprve rozšiřuje ústí vnitřního zvukovodu, později pak probíhá jeho expanze do mostomozečkového koutu, kde může dojít ke kompresi mozkového kmenu, mozečku a kraniálních nervů V, VII, IX a X. Incidence neurinomu bývá velmi vzácná, zhruba 1:100 000. Prvním varovným příznakem je jednostranně orientovaná nedoslýchavost, obvykle se zhoršující až do úplné ztráty sluchu. Mezi další časté symptomy řadíme jednostranný tinnitus, poruchu rovnováhy, sníženou citlivost nebo naopak bolesti v oblastech zásobovaných trojklanným nervem a bolesti hlavy (Kolektiv autorů, 2013; Betka et Chovanec, 2008).

##### *4.2.2.1 Indikace*

Nemocný s neurinomem akustiku má na výběr ze dvou stejně účinných léčebných řešení: mikrochirurgické operace nebo radiochirurgické intervence gama nožem. K otevřené operaci se přistupuje v případě, že vestibulární schwanom dosáhl velkých rozměrů a utlačuje mozkový kmen. Toto řešení se aplikuje u schwanomů větších než 3 cm. U nemocných trpících interním onemocněním (diabetes mellitus, infarkt myokardu), pro které je operační zátěž velmi riziková, nabízí Leksellův gama nůž vhodnější řešení. Jestliže se pacienti rozhodnou podstoupit ozáření gama nožem, činí tak z několika důvodů: z operace otevřenou cestou mají obavy, či využijí faktu, že při léčbě LGK není zapotřebí rekonvalescence a následující den se mohou vrátit do zaměstnání nebo ke svým běžným činnostem. Zároveň při ošetření gama nožem existuje mnohem nižší riziko poškození lícního nervu (Liščák et al., 2009).

#### *4.2.2.2 Léčba*

V současnosti lze používanou technikou léčby (MR využít k centraci, okrajová dávka činí 12-13 Gy, vysoce konformní plánování s užitím APS s větším počtem izocenter) dosáhnout zastavení růstu nádoru až u 95 % nemocných. Riziko poškození lícního nervu nepřesahuje hranici 1 %. Riziko zhoršení sluchu je vyšší a pohybuje se cca kolem 25 % (Liščák et al., 2009).

#### *4.2.2.3 Komplikace*

Komplikace radiochirurgické léčby gama nožem mohou být několika druhů. Prvním možným rizikem je paréza lícního nervu. Do devadesátých let 20. století se preferovalo dodání co nejvyšší okrajové dávky, což mělo za následek i vyšší riziko parézy. Postupným snižováním jednorázové dávky na 12-13 Gy došlo k podstatnému omezení tohoto rizika, které u pacientů léčených v Nemocnici Na Homolce činí 1,9 %.

Druhým možným rizikem léčby LGK je zhoršení sluchu. Pokud k němu dojde po radiochirurgickém ošetření, lze ho v průběhu dvou let očekávat u 21-29 % nemocných. Později k další progresi zhoršení sluchu nedochází. U nádorů uložených intrakanalikulárně je riziko nižší, cca 10 %.

Další možnou komplikací představuje neuropatie trigeminu, charakterizovaná zhoršením cití v dané oblasti a případnou parestezií. Přechodná poradiační neuropatie trojklaného nervu byla pozorována u 5 % pacientů, přičemž ke vzniku neuralgických bolestí nebo úplné anestezii nervu nedošlo vůbec (Liščák et al., 2009).

#### **4.2.3 Adenom**

Adenom hypofýzy (Viz příloha č. 2) představuje benigní nádor primárně vyrůstající z adenohipofýzy. Jedná se o nejčastější tumor v oblasti tureckého sedla. Svým výskytem zastupuje zhruba 10 % nitrolebních nádorů. Maxima výskytu připadají na třetí až čtvrtou dekádu lidského života. Hypofyzární adenomy lze rozdělit podle toho, zda vytvářejí hormony či nikoli. Hormonálně neaktivní adenomy žádný hormon neprodukují a omezují fyziologickou funkci hypofýzy. Často nádor dorůstá do značných rozměrů a utlačuje zrakovou dráhu (u pacienta dochází k oslepnutí). Hormonální

nadprodukce aktivních adenomů vede k typickým endokrinním projevům (Sameš et al., 2005).

#### 4.2.3.1 Indikace

Zpravidla se nejprve u afunkčního adenomu hypofýzy indikuje mikrochirurgická operace (cca 85 %), a u hormonálně aktivních typů pak k operaci přicházejí dvě třetiny pacientů. Indikační pravidla pro neaktivní adenomy jsou méně přísná, protože dávka potřebná k zastavení růstu má menší hodnotu než dávka potřebná k potlačení zvýšené hormonální sekrece. Afunkční adenomy lze připustit k radiochirurgickému výkonu tehdy, pokud se nacházejí v krátkém úseku a jsou klinicky němé. Pokud je ovšem přítomná symptomatická komprese chiasmatu, radiochirurgický zákrok není indikován. Vzdálenost adenomu od optické dráhy hraje zásadní důležitost. *„U funkčních adenomů je potřebná vzdálenost okraje adenomu od optické dráhy alespoň 2 mm, aby okrajová účinná dávka na adenom mohla směrem k optiku klesnout na tolerovaných 8 Gy. Dříve uváděná bezpečná vzdálenost 5 mm mohla být díky zdokonalené zobrazovací a ozařovací technice víc jak dvojnásobně snížena* (Liščák et al., 2009, str. 125-126). Vybraní pacienti s funkčním adenomem mohou být indikováni k primární léčbě pomocí Leksellova gama nože, jestliže např. nesnesou celkovou anestezii, či naopak odmítají operaci „otevřenou cestou“, nebo pokud lze v intervalu mezi ozářením a radiochirurgickým účinkem léčby medikamentózně stabilizovat hormonální aktivitu.

V současné době se zásah LGK uplatňuje jako adjuvantní léčba reziduálního nebo recidivujícího tumoru po absolvované mikrochirurgické operaci. Primární léčba je indikována v případě částečné resekce nádoru, recidivy, nebo pro komplexně nedobry stav nemocného, kdy opakovaná otevřená operace přináší vysoké riziko. Za současné podpory medikamentů bývá latence léčebné odpovědi kratší než při frakcionované radioterapii. K normalizaci hladin hormonů dochází u významného počtu nemocných v časovém horizontu 2-3 let (Liščák et al., 2009).

#### 4.2.3.2 Léčba

V případě adenomu hypofýzy je cílem zastavit růst tumoru, uchovat funkci fyziologické hypofýzy a funkčně významných struktur sellární oblasti, zejména

zrakového nervu. V případě vysoké hormonální aktivity pak zastavit sekreci. Aplikovaná dávka musí zohlednit toleranci sousedních struktur (zraková dráha), a proto by neměla přesáhnout 8 Gy. Dávka pro mozkový kmen činí maximálně 14 Gy, pro fyziologicky fungující hypofýzu je střední dávka 15 Gy. Jestliže dodržení tolerančních limitů vyžaduje ohled na anatomické struktury, lze zaslepit vhodný segment zdrojů LGK. Tento způsob ve většině případů umožňuje aplikaci minimální okrajové dávky na zvolenou okrajovou izodózu (nejčastěji 5 0%) až 35 Gy pro hypersekreční adenomy a 20 Gy u neaktivních adenomů. V porovnání se zrakovým nervem jsou ostatní přilehlé struktury více radiorezistentní a jejich vztah k adenomu nebývá během léčby LGK limitujícím faktorem (Liščák et al., 2009).

#### *4.2.3.3 Komplikace*

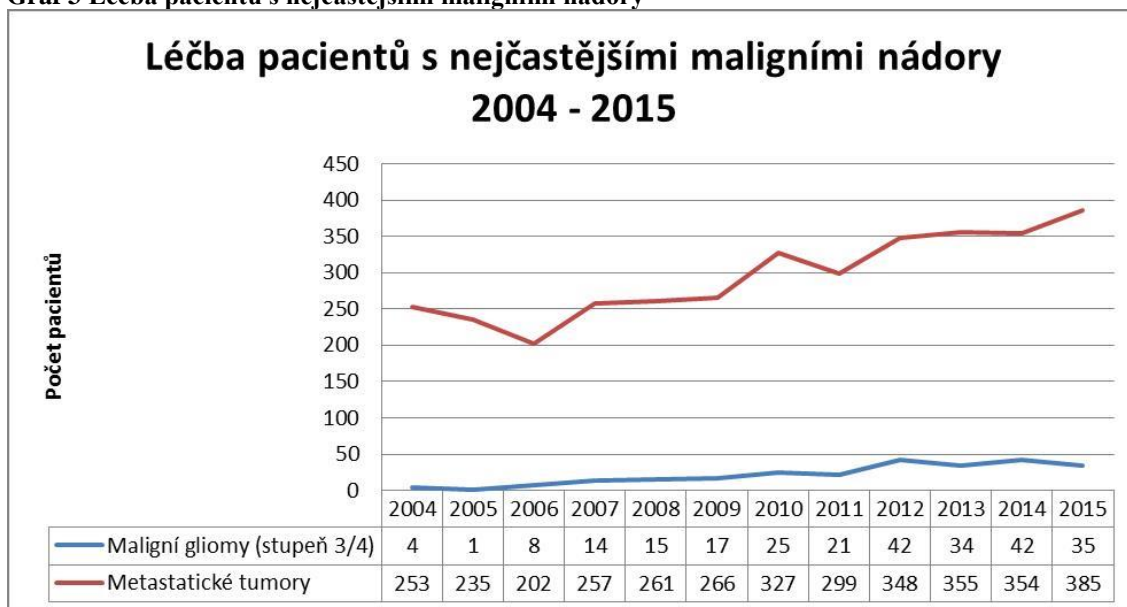
V časovém odstupu 4-5 let po léčbě pomocí LGK dochází k riziku rozvoje tzv. hypopituitarizmu. Procentuální zastoupení činí u afunkčních adenomů cca 7 %, u hormonálně aktivních adenomů pak 21 %. Riziko neuropatie zrakového nervu má velmi malou pravděpodobnost, a to zhruba 1 %. Stejně vysoké riziko připadá na neuropatii okoohybných nervů procházejících kavernózním splavem. Případný vznik diplopie má přechodný charakter. U méně než 1 % léčených byly při kontrole magnetickou rezonancí nalezeny změny v přilehlých částech spánkového laloku nebo hypotalamu. U valné většiny těchto nemocných předcházela radiochirurgickému zákroku frakcionovaná radioterapie, tudíž tato komplikace představuje kumulativní riziko obou aplikovaných metod. Jestliže tedy předchází léčbě na LGK frakcionovaná radioterapie, je na místě zvýšená obezřetnost (Liščák et al., 2009).

### **4.3 Maligní nádory**

Velmi významně se radiochirurgie v této oblasti uplatňuje u léčby mozkových metastáz (s výjimkou malobuněčného karcinomu plic). Jako vhodné cíle léčby jsou metastatická ložiska do průměru 3 cm. Pokud je metastáz více jak čtyři, volí se spíše frakcionované ozáření celého krania. Limitujícím faktorem je u primárních mozkových nádorů kromě jeho objemu i infiltrativní povaha. Proto se léčba Leksellovým gama

nožem využívá jako adjuvantní terapie po předcházející frakcionované radioterapii, nebo jako doplňková dávka u vybraných gliomů (Liščák, 2007).

Graf 3 Léčba pacientů s nejčastějšími maligními nádory



Zdroj: Vlastní dle dat z OSRN Nemocnice Na Homolce

#### 4.3.1 Mozkové metastázy

Mozkové metastázy (Viz příloha č. 5) tvoří nejčastější intrakraniální malignitu. Jejich incidence vzrůstá díky stále se zlepšujícím zobrazovacím metodám, časnému odhalení, ale především díky vyššímu efektu systémové léčby nádorů, který vede k vyššímu výskytu vzdálených ložisek mimo primární lokaci.

Mozkové metastázy lze objevit až u 20-40 % dospělých nemocných trpících maligním onemocněním a 50 % u generalizovaných nádorových malignit. Vyšší náchylnost metastazovat do mozku projevují melanomy, testikulární nádory, karcinomy plic, nádory prsu, karcinomy ledviny a nádory GIT. Šíření metastáz do CNS probíhá formou hematogenního rozsevu. „Intrakraniální metastázy jsou desetkrát častější než primární mozkové tumory. Predilekční oblast tvoří rozhraní bílé a šedé hmoty, kde nejčastěji dochází k depozici tumorózních mikroembolů, zejména v interteritoriálních oblastech jednotlivých povodí mozkových tepen.“ (Pospíšková, Kohoutek

et Zábajníková, 2011, str. 348). U dvou třetin mozkových metastáz dochází k výskytu supratentoriálně, u třetiny pak v zadní jámě lebeční, z toho 90 % v mozečku a cca 10 % v mozkovém kmeni. Infratentoriální lokalizaci metastáz častěji vykazují karcinomy prsu, kolorektální karcinomy a tumory pocházející z oblasti malé pánve. Klinická symptomatologie metastáz pramení z lokálního poškození mozkové tkáně nebo zvýšení nitrolebního tlaku. Nejčastějšími prvotními příznaky jsou bolesti hlavy, motorický deficit, zvracení, deficit kognitivních funkcí, ataxie a epileptické záchvaty. K imitaci demence mohou přispět skupiny mnohočetných metastáz (Pospíšková, Kohoutek et Zábajníková, 2011).

#### *4.3.1.1 Indikace*

K radiochirurgickému ošetření Leksellovým gama nožem jsou indikováni nemocní se solitární mozkovou metastázou o maximálním průměru 30 mm. Výjimku tvoří pacienti s metastázami karcinomu malobuněčného typu a Non Hodgkin lymfomů. Výše zmíněné dva typy jsou nejprve léčeny kombinací chemoterapie a zevně frakcionovanou radioterapií (ozáření celého krania), protože v mozkové tkáni rostou v podobě mnohočetných ložisek velmi rychle. U nádorů radiorezistentních na zevní frakcionovanou radioterapii (karcinom ledviny, melanom) se aplikuje jednorázová vyšší dávka záření, aby došlo k poškození reparačních mechanismů, a tím se podařilo překonat radiorezistenci. Jednorázové radiochirurgické ozáření je voleno u pacientů s 1-4 ložisky. Díky prudkému spádu dávky do okolí a relativně nízké integrální dávce na celou oblast mozku lze po vhodné redukci dávky zásah Leksellovým gama nožem kombinovat se zevní frakcionovanou radioterapií. V případě, že nastane menší lokální recidiva, může být pacient znovu ozářen na LGK. Metastázy karcinomu prsu čítající 1-3 léze lze rovněž ozářit gama nožem. Další léčba se pak adekvátně vyvíjí podle toho, kolik metastatických ložisek lékaři objeví v průběhu následného sledování. Jestliže dojde k nálezu 1-3 nových ložisek v intervalu 4-6 měsíců, lze opakovat záření na gama noži. V případech četnějšího a rychlejšího růstu se indikuje ozáření celého mozku. U 1-3 lézí, které mají původ v nemalobuněčných plicních nádorech, lze ozáření gama nožem zvolit jako možnost primární léčby s určitou výhodou. Ta spočívá v rychlejší léčebné odpovědi organismu oproti frakcionované radioterapii. Primární léčba metastáz

majících origo v oblasti zažívacího traktu má však horší výsledky. Obecně je ale radiochirurgie metodou minimálně zatěžující, s nízkou toxicitou a velmi dobrým místním efektem. Otázkou do budoucna zůstává, kolik ložisek je ještě vhodné ozařovat gama nožem a kolikrát je vhodné léčbu opakovat pro nově objevené metastázy (Liščák et al., 2009).

#### *4.3.1.2 Léčba*

Expanzivní růst, sférický tvar a dobrá zobrazitelnost činí z metastáz do 3 cm průměru vhodný cíl pro radiochirurgický zákrok. V posledních desetiletích se tak ošetření Leksellovým gama nožem stalo standardním léčebným nástrojem především pro solitární mozkové metastázy. Později přibyla i léčba vícečetných metastatických ložisek. Aplikovaná dávka závisí na histologickém typu primárního nádoru, objemu léze, lokalizaci v mozkové tkáni, toleranci přilehlých struktur a eventuální dávce z předchozí radioterapeutické léčby. Při léčbě musí lékařský tým zohlednit toleranci okolních struktur.

Dle literatury jsou vůči záření nejcitlivější hlavové nervy, mozkový kmen a bílá hmota mozková. Naopak nejrezistentnějším útvarem je šedá kůra mozková. Její vyzrálé, diferenciované buňky se v dospělosti nedělí a neproliferují. Naplánovaný cílový objem tumoru obsahuje 1-2mm lem a minimální jednorázově aplikovaná dávka na okraj nádoru činí 16-24 Gy (Liščák et al., 2009).

#### *4.3.1.3 Komplikace*

Komplikace, které mohou nastat, rozdělujeme do dvou skupin: časné (do 30 dnů po ozáření) a pozdní. Akutní komplikace se klinicky projevují v podobě akcentace edematózní reakce v okolí metastatického ložiska, která je způsobena poruchou hematoencefalické bariéry (její větší propustností). V tomto případě se v léčbě uplatňují především kortikoidy.

Maximum pozdních poradiačních změn lze objevit v průběhu 6-24 měsíců po zákroku na gama noži. Zejména dominují procesy demyelinizace a pozdní poškození drobných cév a kapilár s následkem atrofie mozkové tkáně. Nejtěžším typem poškození

je radiační nekróza, kombinující jak poškození bílé hmoty mozkové, tak poškození cév. Její incidence se pohybuje v rozmezí 2-4 % (Liščák et al., 2009).

#### **4.3.2 Gliomy**

Gliomy jsou nejpočetnější kategorií primárních intraaxiálních nádorů (40-50 % všech nádorů orientovaných v mozku). Představují širokou skupinu tumorů lišících se svým typickým umístěním, věkovou predispozicí, morfologií, stupněm malignity a sklonem progredovat.

WHO klasifikace spolu s gradingem rozděluje gliomy na tzv. gliomy nízkého stupně malignity (low grade glioma - LGG) a gliomy s vysokým stupněm malignity (high grade glioma - HGG). Výše uvedené typy gliomů se od sebe navzájem značně liší svými biologickými vlastnostmi a tím i celkovou prognózou pro nemocného. Do kategorie nízké maligních gliomů řadíme pilocytární astrocytom, subependymom, difúzní astrocytom, ependymom, oligodendrogliom a smíšený oligoastrocytom. Výše uvedené typy reprezentují 10-15 % všech mozkových nádorů a jsou charakterizované pomalým růstem a difúzní infiltrací přilehlých struktur mozkové tkáně. Zásadním detailem je jejich tendence maligně transformovat.

Nejčastější výskyt lze pozorovat mezi 35. až 44. rokem života (lehčí převaha je na straně mužské populace). Lokalizace převládá v supratentoriálním regionu - často v subkortikální, suplementární motorické a inzulární oblasti. Prvotním klinickým projevem bývá nejčastěji epileptický záchvat (80 %). Gliomy vysokého stupně malignity nejvíce zastupuje glioblastom složený z málo diferenciovaných nádorových astrocytů. Jeho vznik probíhá buď druhotně následkem maligní transformace z difúzního astrocytomu přes anaplastický astrocytom, kdy výsledkem je tzv. sekundární glioblastom, nebo bývá genezí nového - primárního glioblastomu (častější výskyt). Tento typ nádoru se vyskytuje kolem šesté dekády života, anamnéza obtíží trvá týdny či měsíce. Ložiskové příznaky závisí na umístění, často pak lze vidět symptomy nitrolební hypertenze (Kolektiv autorů, 2015).



#### *4.3.2.1 Indikace*

U nízké maligních gliomů (s ohledem na objemový limit a infiltrativní povahu tumoru) bývá radiochirurgická léčba indikována jako doplňující léčba po předchozí operaci pro reziduální či recidivující tumor. V případě pilocytárního astrocytomu je role radiochirurgie nadějnější, protože vykazuje benignější chování, a lze tedy předvídat, že za zobrazitelnou hranici nebude infiltrovat (i když při supratentoriálním umístění se na jeho ohraničenost nelze stoprocentně spolehnout). Výsledky publikované v literatuře ale nejsou jednotné a biologické chování gliomů může být značně variabilní. Proto by léčebné návody měly zůstat dostatečně flexibilní, aby se mohly přizpůsobit situaci konkrétně léčeného pacienta (Liščák et al., 2009).

#### *4.3.2.2 Léčba*

Současný protokol frakcionované radioterapie obsahuje v cílovém objemu 2-3cm lem kolem předpokládaného nádorového ložiska. Samotný tumor s bezpečnostním lemlem zohledňující infiltrativní povahu představuje cíl o průměru nad 6 cm. To je ovšem pro radiochirurgii příliš velký objem. Jestliže by byla terapie LGK zaměřena pouze na zobrazitelný nádor, pak by prudký spád dávky za cílový objem neobsáhl infiltrující nádorovou populaci účinnou dávkou.

Další omezení spočívá v situaci, kdy se v cílovém objemu nachází jak smíšená nádorová populace buněk, tak normální fyziologická. Mozková tkáň je v elokventních místech i přes infiltraci nádorem a patologický vzhled stále funkční a nelze ji obětovat bez neurologických následků. Z tohoto titulu má radiochirurgie v léčbě gliomů omezené uplatnění a u vybraných případů může být provedena jako doplňující eskalační dávka po absolvované frakcionované radioterapii.

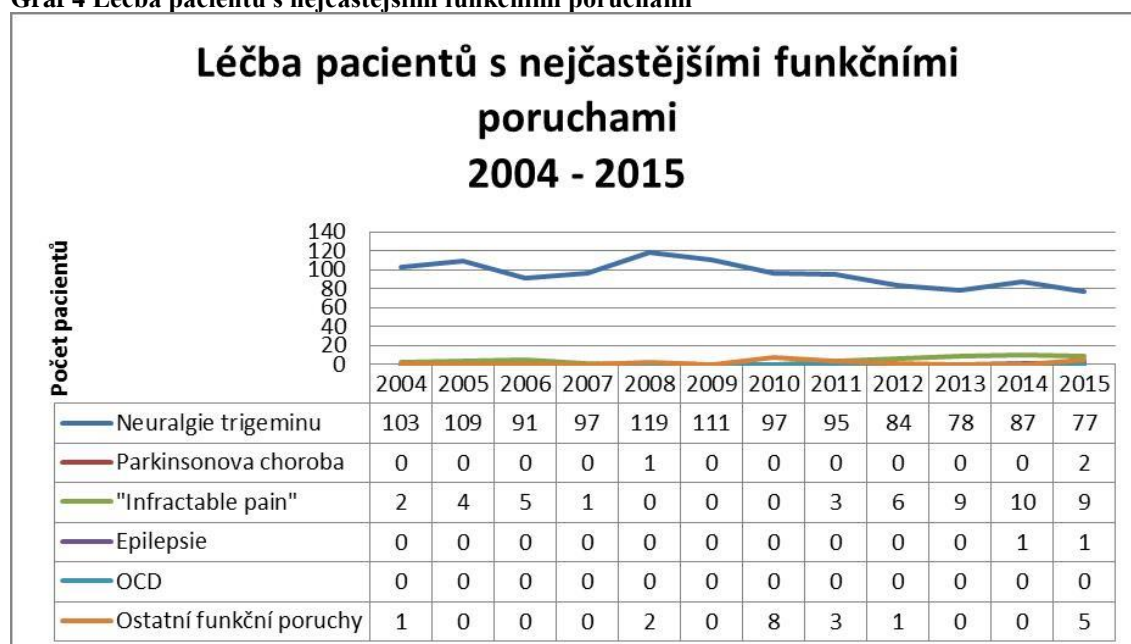
O terapii LGK lze uvažovat u fokálního typu nízkostupňového gliomu a pilocytárního astrocytomu. Pokud je léčba indikována u low grade gliomů, většinou se odborníci z Nemocnice Na Homolce přiklánějí k frakcionované stereotaktické radioterapii. Výsledky ukázaly regresi nádoru u 83 % rok a půl po léčbě, 92 % tři roky po léčbě a po pěti letech se regrese objevila u 88 % léčených. Pouhých 13 % nemocných absolvovalo zákrok Leksellovým gama nožem jako primární léčbu,

u ostatních pacientů předcházela frakcionovaná radioterapie, operace otevřenou cestou, popř. jejich kombinace. Terapii maligních gliomů předcházela frakcionovaná radioterapie, LGK pak aplikoval jednorázovou dodatkovou dávku (obvykle 12 Gy na okraj zobrazitelného nádoru). Počáteční regrese byla objevena u 25 % nemocných, a i přes provedené ošetření gama nožem pak gliom pokračoval v růstu u 65 % pacientů. Celková úmrtnost radiochirurgické léčby činí 35 % (Liščák et al., 2009).

#### 4.4 Funkční onemocnění

Mimo onkologickou a cévní problematiku nachází terapie Leksellovým gama nožem významné uplatnění i v oblasti funkčních chorob, jako jsou např. algické syndromy, extrapyramidové poruchy pohybu, epilepsie nebo některá psychiatrická onemocnění (Liščák et al., 2009).

Graf 4 Léčba pacientů s nejčastějšími funkčními poruchami



Zdroj: Vlastní dle dat z OSRN Nemocnice Na Homolce

#### ***4.4.1 Neuralgie trojklanného nervu***

Mechanismus působení záření při stereotaktickém ošetření neuralgie trigeminu dodnes není znám, tudíž je stále předmětem diskuze. Mnozí odborníci považují ozáření trojklanného nervu pomocí LGK za destrukční výkon, čemuž nahrává i vysoká dávka aplikovaného záření (80 Gy používaných na Oddělení stereotaktické radiochirurgie Nemocnice Na Homolce). Obecným cílem ošetření rozhodně není radionekróza. Ta v případech neuralgických iritací není žádoucí, naopak může vést ke zhoršení stavu ve smyslu vývoje denervačních bolestí a transformace do stádia „anesthesia dolorosa“. Účinek léčby lze přirovnat k sublimitnímu působení balonkové mikrokomprese nebo aplikace glycerolu na předpokládané efaptické axonální spoje. Zda je však tomu opravdu tak, zůstává otazníkem (Liščák et al., 2009).

#### ***4.4.2 Esenciální (primární) neuralgie***

Největší šanci příznivého ovlivnění radiochirurgickým ozářením mají epizodické, silné, často zničující unilaterální bolesti v některé z větví trojklanného nervu (někdy související s neparoxyzmální déle trvající složkou bolesti). Ulevení od bolesti se po léčbě gama nožem dostavuje v 80-96 % případů. Za úspěšnou léčbu lze považovat jakoukoli úlevu dosahující alespoň 50% snížení intenzity. Úplného odeznění bolesti se na Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie Nemocnice Na Homolce podařilo dosáhnout u 80 % pacientů. K recidivě obtíží dochází u mnohých nemocných. Jedná se o 25 % v časovém horizontu 6-96 měsíců, u 19 % pacientů se záření opakovalo. Poté došlo k snížení bolesti v 89 % a kompletní remisi v 58 %. Prakticky jediný vedlejší efekt léčby se může projevit jako porucha citlivosti trigeminu v ozařovaném místě. Ta má ale velmi diskrétní charakter a pacientem není spontánně vnímána (Liščák et al., 2009).

#### ***4.4.3 Atypická neuralgie***

Tímto termínem označujeme neparoxysmální, náhle vzniklou iritaci v inervační oblasti trigeminu. Bolest je stálá, nekolísající, déle trvajících charakteru. Tento typ má spolu s esenciální a smíšenou neuralgií trigeminu největší naději na úlevu po ozáření gama nožem, i když úspěšnost nedosahuje tak uspokojivých výsledků jako v případě primární neuralgie. K částečné úlevě došlo v 68 % případů, v 29 % byla úleva kompletní. Hladina recidivy je v tomto případě obdobná jako u primárních neuralgií, tedy 24 % (Liščák et al., 2009).

#### ***4.4.4 Symptomatická neuralgie trojklanného nervu navazující na demyelinizační onemocnění***

I když je neuralgie trigeminu ve vztahu k roztroušené skleróze vnímána jako symptomatologická bolest, její charakter se významně přibližuje typu iritace u primárních neuralgií. Nejčastěji se jedná o epizodickou, ostrou bolest mající svůj spouštěcí mechanismus. Výskyt iritace trigeminu u sclerosis multiplex je vyšší než u esenciální neuralgie, častěji pak postihuje oba trojklanné nervy. Výsledky léčby ukazují, že k signifikantní úlevě došlo u 96,8 % léčených, ke kompletnímu vymizení bolesti pak u 77,4 % pacientů. Úroveň recidiv má ale vysokou hodnotu, a to až 61 % v časovém rozmezí 7-46 měsíců po ošetření gama nožem. Při nově vzniklé bolesti je možné (stejně jako u jiných neuralgií) zopakovat radiochirurgický výkon, kdy léčba má velmi dobrou odezvu (94 % snížení obtíží, 56 % kompletní zánik) (Liščák et al., 2009).

#### ***4.4.5 Postherpetická neuralgie trigeminu***

Tento bolestivý symptom může nastat při výsevu kožních vezikul pásového oparu. Obvykle bolest trvá v době výskytu změn na kůži, u 10-20 % pacientů dochází k přesunu bolesti do chronického stádia. Nejčastějším místem vzniku jsou hrudní dermatomy a oblasti inervované trigeminem. Jako prevence chronických bolestí slouží podávání antivirotik, při již vzniklé bolesti může pomoci léčba pomocí tricyklických

antidepresiv, antikonvulziv, popř. opioidů. Přes veškeré snahy odborníků je stále vysoké procento nemocných, v jejichž případě konzervativní léčba selhala. V takovém případě lze zvážit neurochirurgické řešení. Dle zkušeností Oddělení stereotaktické radiochirurgie Nemocnice Na Homolce je léčba tohoto typu bolestí náročná a v porovnání s předchozími typy neuralgií značně neuspokojivá. Signifikantního zlepšení se dočkalo pouze 44 % nemocných. Protože nerv je částečně denervován základním onemocněním, druhé radiochirurgické ošetření není indikováno (Liščák et al., 2009).

#### ***4.4.6 Trigemální autonomní bolesti hlavy***

Radiochirurgická léčba Leksellovým gama nožem slouží také jako terapeutický nástroj pro skupinu obličejových bolestí a cefalgií spojených s variabilními vegetativními projevy, někdy též nazývaných trigeminálními autonomními bolestmi hlavy. Z těchto typů je nejznámější tzv. Cluster headache, projevující se ostře bodavou bolestí hlavy v jedné polovině tváře (v okolí oční štěrbiny a čela, často retrobulbárně). Klinický obraz doplňují vegetativní příznaky: unilaterální nastříknutí spojivek, lakrimace, zduření nosní sliznice a jednostranná sekrece z nosu. Symptomy ostatních autonomních bolestí mají podobné projevy neuralgie ganglion sphenopalatinum: jednostranná cefalea, neuralgiformní iritace za příslušným okem, na horní čelisti nebo měkkém patře, někdy i na kořeni nosu či spánkové oblasti. Celosvětové zkušenosti s léčbou této diagnózy nejsou nijak velké (Liščák et al., 2009).

#### ***4.4.7 Talamotomie***

U neztížitelných bolestí (intractable pain) jsou univerzálním cílem pro radiochirurgii vyšší úrovně centrální nervové soustavy. Talamus je pak jedním z nich, konkrétně jeho nespecifická jádra v okolí centrum medianum. Nejlepších výsledků bylo dosaženo u nociceptivní bolesti, kdy alespoň úspěšné poloviční snížení bolesti činilo 40-60 % operovaných. Úspěšnost u centrálních a deafferentačních bolestí je menší (zhruba 30-50 %) (Liščák et al., 2009).

#### **4.4.8 Extrapyramidové poruchy pohybu**

Fakt, že přesnost stereotaktického zacílení má při správném postupu submilimetrovou přesnost, vedl po čase i k aplikaci záření v oblasti bazálních ganglií při terapii Parkinsonovy choroby a dalších extrapyramidových poruch pohybu. I přes přesné dostačující zacílení byly někdy vyšší dávky záření (až 150 Gy) nutné k vytvoření žádoucí radiační nekrózy, zodpovědné za neočekávaně velké poradiační tkáňové reakce. Z tohoto důvodu byla léčba indikována pouze u nemocných s dominujícím třesem, kdy byla cílem ventrolaterální oblast thalamu. Pro nepříliš přesvědčivé výsledky byl tento druh terapie nahrazen jinými metodami, dnes zejména hlubokou mozkovou stimulací (Liščák et al., 2009).

#### **4.4.9 Epilepsie**

Cílem zásahu Leksellovým gama nožem byla vybrána oblast enterorinální kůry, amygdaly a hippocampu, kde byla provedena enterorinoamygdalohippokampektomie. Výsledky u souboru 21 nemocných ukazují, že po aplikované dávce 18-25 Gy na okraj došlo v odstupu dvou let k snížení frekvence záchvatů (z 6,16 záchvatu/měsíc na 0,33), u 65 % pak k záchvatům už nedošlo. U pěti pacientů se v důsledku záření vyskytly přechodné komplikace: bolesti hlavy, nevolnost a instabilita. I tak byla kvalita života oproti předchozímu stavu signifikantně zlepšena. Oddělení stereotaktické a radiační chirurgie Nemocnice Na Homolce je ale vůči výsledkům rezervované a zdrženlivé, stejně jako ostatní odborníci z celého světa. Stále se čeká na završení mezinárodní diskuze v léčbě epilepsie, která může přinést nové poznatky. Z toho důvodu se v současné době léčba epilepsie pomocí LGK provádí jen okrajově (Liščák et al., 2009).

### **4.5 Oftalmoradiochirurgie**

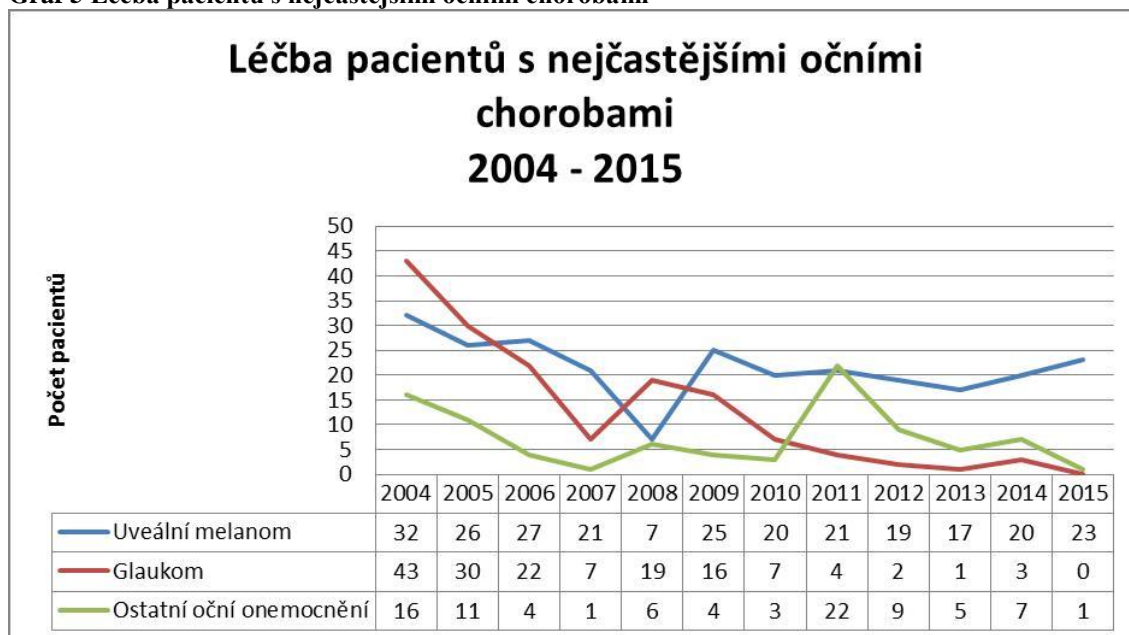
Svými radiobiologickými zákonitostmi je radiochirurgie omezena na léčbu malých lézí. Oko je v tomto případě orgánem, kde chorobné procesy prakticky nikdy nepřekračují objemový limit. I když bývá terapie Leksellovým gama nožem primárně

indikována k léčbě nádorových onemocnění, účinnost lze sledovat i u uveálních melanomů, nitroočních metastáz, pokročilých forem sekundárního glaukomu, chorioidální neovaskulární membrány nebo např. u exoftalmu při orbitální endokrinopatii. Radiochirurgická terapie Leksellovým gama nožem vyžaduje blízkou mezioborovou spolupráci, kdy se oftalmolog podílí na indikaci nemocného k výkonu, a navíc také aktivně sleduje proces samotného ošetření a poradiační proces hojení (Liščák et al., 2009).

#### ***4.5.1 Technické zvláštnosti oftalmoradiochirurgie***

LGK byl původně určen k ozařování cílů uložených hluboko v mozkové tkáni. Poloha nitrolebních struktur vůči souřadnicové sestavě je neměnná díky pevné fixaci stereotaktického rámu k lebce nemocného. Oko jako pohyblivý orgán představuje v radiochirurgii specifickou lokalitu, protože k zamezení pohybu musí být oční bulbus zvlášť fixován k stereotaktickému rámu. Dále vzhledem k excentrické poloze oka ke středu souřadnicového systému a omezenému prostoru kolimační helmice vyžaduje ošetření polohu pacienta vleže na břiše. Když je stereotaktický rám nasazen, oční lékař aplikuje lokálně retrobulbární anestezii a stehy umístěné kolem dvou přímých okohybných svalů vyváže přímo k stereotaktickému rámu. Při proceduře částečné tarzorhafie tak dochází k zajištění znehybnění oka po dobu radiochirurgického zákroku. Poté je oko kryto oční vaničkou naplněnou gelem. Vanička má dvě funkce: jednak chrání oko během zákroku, ale také zajišťuje i homogenní propagaci emitovaného gama záření mezi tkání a vzdušným rozhraním. Celkově je výše uvedená fixace dobře snášena, jen u některých nemocných může vzhledem k mechanickému podráždění dojít ke zvýšenému slzení po dobu 1-2 dnů (Liščák et al., 2009).

Graf 5 Léčba pacientů s nejčastějšími očními chorobami



Zdroj: Vlastní dle dat z OSRN Nemocnice Na Homolce

#### 4.5.2 Uveální melanom

Maligní melanom cévnatky je nejčastějším primárním nitroočním nádorem u dospělé populace. Incidence se pohybuje v rozmezí 0,4-1,2 případů na 100 tisíc obyvatel v Evropě. Uveální melanom má pigmentový charakter a vyrůstá z uveálních melanocytů nacházejících se ve stromatu duhovky, ciliárního tělesa a cévnatky. K nálezů uveálního melanomu dochází u pacientů mezi 55. - 62. rokem věku. Metastázy lze objevit až u 40 % pacientů do deseti let od stanovení diagnózy. Klinický obraz je často variabilní v závislosti na uložení, růstu a ostatních nitroočních strukturách. Pacienti s melanomem v blízkosti ekvatoriální oblasti bývají zcela bez obtíží, k nálezů dochází zcela náhodně. U ostatních nemocných lze vidět symptomy podobné odchlípení sítnice: defekty zorného pole, zhoršení vizu a fotopsie. Bolest se zpravidla objevuje pouze u nádorů velkých rozměrů spojených se sekundárním glaukomem (Kolektiv autorů, 2002).



#### 4.5.2.1 Indikace

Terapie melanomů má do značné míry kontroverzní postavení. Pro porovnání výsledků chybí údaje po provedeném ozáření. Obecně se k léčbě indikují melanomy všech velikostí, popř. nádory recidivující či progredující po předcházející brachyterapii. V porovnání s operačním řešením nebo brachyterapií nabízí terapie Leksellovým gama nožem méně invazivní zákrok. Indikaci ovlivňuje zejména lokalizace nádoru v oku, velikost a přítomnost orgánové diseminace. Melanomy umístěné preekvatoriálně mohou být úspěšně léčeny brachyterapií, nádory umístěné ekvatoriálně nebo postekvatoriálně s prominencí do 10 mm jsou vhodnými adepty pro radiochirurgické ošetření (Liščák et al., 2009).

#### 4.5.2.2 Léčba

V průběhu osmi let (k roku 2009) bylo na Oddělení stereotaktické a radiační chirurgie Nemocnice Na Homolce ozářeno 126 pacientů trpících uveálním melanomem. U 70 % těchto nemocných bylo dosaženo úplné nebo parciální regrese (s nejvyšším stupněm lokálního efektu v časovém horizontu dvou let). U 14 % pacientů byla zaznamenána stabilizace onemocnění, k lokální progresi pak došlo u 11 % sledovaných (2 pacienti podstoupili opětovné záření, u zbylých 12 byla provedena enukleace). Parametry léčby získané ze statistického šetření ukazují, že na delší přežití mají šanci nemocní mladší 50 let, s nádory prominujícími do 5 mm a objemem patologického obsahu do 500 mm<sup>3</sup>. Minimální dávka pro okraj nádoru činí 40 Gy (Liščák et al., 2009).

#### 4.5.2.3 Komplikace

Nejzávažnější a nejčastější komplikací je dle zkušeností lékařů vznik sekundárního glaukomu, který byl zaznamenán u 21 % pacientů. Incidence sekundárního glaukomu byla signifikantně prokázána spíše u nemocných mající nádor větší než 1 cm<sup>3</sup> a lokalizovaný v řasnatém tělese. Sekundární glaukom má charakter typicky pozdní komplikace a často je součástí uveálního melanomu již před léčbou. Vystává proto otázka, nakolik radiochirurgický zákrok přispěl k jeho vývoji nebo akcentaci. Odlišení přirozeného vývoje sekundárního glaukomu od jeho akcentace radiochirurgickým ošetřením zatím není možné. Maximální dávky významně zvyšující riziko toxicity

ošetření gama nožem činily 9 Gy pro zrakový nerv, pro rohovku 15 Gy a pro oční čočku 10 Gy (Liščák et al., 2009).

### **4.5.3 Glaukom**

Glaukom (Viz příloha č. 6) lze specifikovat jako skupinu očních chorob charakterizovanou změnami zrakového nervu, většinou v souvislosti se zvýšením nitroočního tlaku. Pokud nedochází ke kontrole nitroočního tlaku, glaukom progreduje, zorné pole se zužuje, což může vést až k úplné slepotě. Zelený zákal probíhá zpravidla dlouho asymptomaticky, tudíž k stanovení diagnózy dochází často velmi pozdě. Glaukom je druhou nejčastější příčinou oslepnutí. Nejčastěji rozvoj zeleného zákalu dominuje u 2 % populace ve čtvrté dekádě života a s rostoucím věkem riziko tohoto onemocnění stoupá (Rozsival et al., 2006).

#### *4.5.3.1 Indikace*

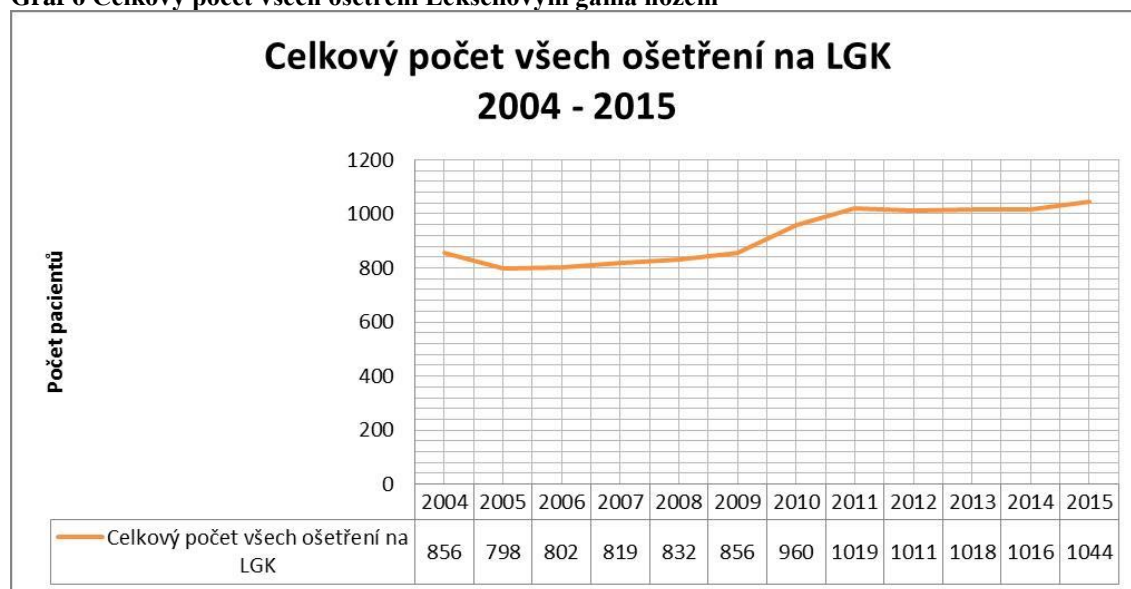
Radiochirurgie má za cíl omezení tvorby nitrooční tekutiny působením na cévy corpus ciliare a tím snížit nitrooční tlak. Toto ošetření se aplikuje u bolestivých, jinou léčbou těžko ovlivnitelných glaukomů. Jestliže je vizus stále zachován a onemocnění je zachyceno v časném stádiu, lze využít terapii gama nožem jako prevenci další progresse (Liščák et al., 2009).

#### *4.5.3.2 Léčba*

V současné době se glaukom na Oddělení stereotaktické a radiační chirurgie Nemocnice Na Homolce řeší pokrytím řasnatého tělesa čtyřmi izocentry s použitím 8mm kolimátoru, které jsou po jeho obvodu symetricky rozmístěné. Současná volba dávky činí u slepých očí 40 Gy do maxima a 20 Gy na periferní léčebné 50% izodóze. Pokud je zrak částečně zachován, je volena dávka nižší, a to 30 Gy do maxima a 15 Gy na periferní 50% izodóze. Výsledky léčby ukazovaly, že v 52 % klesl nitrooční tlak za nebolestivou hranici, reziduálně přetrvával mírně zvýšený NOT v 45 %. Úplné vymizení bolesti bylo zaznamenáno u 66 % sledovaných nemocných, u 29 % došlo k parciální úlevě, 5 % pacientů se dále potýkalo s nezměněnou intenzitou bolesti.

V průběhu následného sledování trvajících déle než dva roky nedošlo u žádného z nemocných k dalšímu zhoršení zrakové ostrosti. Nebyly pozorovány ani významnější iritace bulbu, poradiační retinitidy nebo změny v předním segmentu oka (Liščák et al., 2009).

**Graf 6 Celkový počet všech ošetření Leksellovým gama nožem**



Zdroj: Vlastní dle dat z OSRN Nemocnice Na Homolce

## 5 Diskuze

Cílem této bakalářské práce bylo analyzovat počet pacientů a nejčastější diagnózy léčené pomocí Leksellova gama nože. Další cíl spočíval v objasnění nežádoucích účinků vyvolaných ošetřením gama nožem. K výše uvedeným cílům práce byla stanovena výzkumná otázka: Rozšiřuje se počet indikací pro léčbu pomocí Leksellova gama nože? Získané výsledky pramení ze statistických dat Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie Nemocnice Na Homolce a z analýzy dostupné literatury.

Na výzkumnou otázku, zda se rozšiřuje počet indikací pro léčbu Leksellovým gama nožem, jsem získal hned několik odpovědí. Jednou z nich byl i způsob řazení indikací do skupin dle specifických druhů onemocnění. Odzářená onemocnění jsou nejčastěji prezentována v následujících skupinách: vaskulární léze, maligní tumory, benigní tumory, funkční poruchy a nemoci spadající do oblasti oftalmoradiochirurgie. Jednotlivé skupiny pak obsahují příslušné léze. Toto řazení se objevilo jak v excelových tabulkách se statistickými daty z Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie Nemocnice Na Homolce, tak v Liščákově článku v Lékařských listech (2007) i jeho hlavní publikaci (2009). Z tohoto důvodu mě zajímalo, zda se jedná jen o systém používaný právě Doc. MUDr. Romanem Liščákem, CSc. Pokud se podíváme do zahraničí, stejnou koncepci řazení najdeme např. na webových stránkách lékařského centra Marylandské univerzity nebo v článcích od kolektivu autorů z Louisianského Shreveportu (2004) či japonského odborníka Terahary (1993).

Kromě výše zmíněných hlavních indikací Liščák (2009) uvádí i využití Leksellova gama nože např. v oblasti psychochirurgie. Když porovnáme toto odvětví stereotaktické neurochirurgie s dalšími oblastmi (AVM, benigní nádory apod.), lze konstatovat, že se jedná o silně okrajovou záležitost.

V odpovědi na výzkumnou otázku, zda se rozšiřuje počet indikací k léčbě Leksellovým gama nožem, lze vyhodnotit, že se tento počet zatím nerozšiřuje. V současnosti tedy Leksellov gama nůž nachází využití v léčbě vaskulárních onemocnění, benigních a maligních nádorů, funkčních onemocnění a oftalmoradiochirurgie. Tento fakt je potvrzen jak použitou literaturou, tak

statistickými daty. Jestliže ale zhodnotíme vývoj počtu pacientů (bez ohledu na zařazení do jednotlivých kategorií) za rok 2004-2015 (viz Graf č. 6), můžeme konstatovat, že dochází k trendu neustálého navyšování počtu ozářených pacientů. Osobně se domnívám, že k růstu počtu nemocných bude docházet i nadále, zvláště pak díky neustále se vyvíjejícím zobrazovacím metodám.

Pokud dodržíme výše zmíněné řazení jednotlivých lézí do specifických okruhů onemocnění, můžeme se detailněji zaměřit na dílčí výsledky. V oblasti vaskulárních lézí znatelně dominuje léčba arteriovenózních malformací (viz Graf č. 1). Tato skutečnost vycházející z analýzy statistických dat se shoduje i s daty v publikaci Liščáka (2009) a jeho článku v Lékařských listech (2007). V procentuálním vyjádření pak léčba AVM zaujímá 7,3 % celkového počtu nemocných ozářených Leksellovým gama nožem.

Nežádoucí účinky léčby pak Liščák (2009) rozlišuje ve třech kategoriích, tj. účinky akutní, subakutní a pozdní. Nejvíce je zastoupen poradiační edém (u 20 % nemocných), který se může klinicky projevit u 2-10 % pacientů. Zajímavé výsledky zjišťujeme v případě rizika opětovného krvácení po provedeném radiochirurgickém ošetření. To se pohybuje mezi 3,4-10 % u souboru nemocných sledovaných na území České republiky. Směrnice vydaná IRSA (2009) hovoří o opětovném riziku krvácení ve 4,8 % případů v prvních dvou letech po provedení ozáření a o 5 % v časovém horizontu 3-5 let po léčbě. I když může být zkoumaný soubor různě veliký, soudím, že procentuální riziko opětovného krvácení je přibližně stejné v České republice i v ostatních státech světa, kde je léčba AVM gama nožem prováděna.

Léčba benigních nádorů (viz graf č. 2) dle analýzy statistických údajů z Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie Nemocnice Na Homolce celkově zaujímá 37,9 %. Dominuje ošetření meningeomů (21 %), které je následováno vestibulárním schwanomem (9,9 %). Léčba aktivních i neaktivních adenomů vykazuje stejné procentuální zastoupení (3,5 %). Ostatní indikace v oblasti benigních nádorů z důvodu velmi nízkého počtu nezmiňuji. Uvedené diagnózy se opět shodují s výsledky, které ve své publikaci uvádí Doc. Liščák (2009), jehož tvrzení podporuje např. článek Vermeulenové a Kimové (2014) z Radiochirurgického centra v americkém Seattlu.

Nejčastější nežádoucí účinky u léčby meningeomů gama nožem spočívají v rozvoji přechodného kolaterálního a intratumorálního edému, což doplňuje i článek kolektivů autorů (2002) z Korejského Soulu.

Nejčastějšími nežádoucími účinky u léčby vestibulárního schwanomu může být riziko parézy lícního nervu a neuropatie trigeminu, riziko zhoršení sluchu či zvětšení nádoru po proběhlém ozáření. Liščák (2009) tvrdí, že zdokonalením plánovací techniky, zlepšením zobrazovacích technik a redukcí okrajové radiační dávky kleslo poradiační poškození lícního nervu na méně než 2 %. Stejnou zkušenost mají i odborníci z Pittsburghu (2005). Do dvou let po ozáření prý lze očekávat zhoršení sluchu ve 21-29 % případů. Liščák (2009) tvrdí, že poradiační neuropatii (zhoršení cití, popř. parestezie) lze zaznamenat v časovém intervalu 6 měsíců od ozáření přibližně u 5 % pacientů. Norén (1998) pozoroval poradiační neuropatii trigeminu u 8 % nemocných, Lunsford (2005) pak u 3 %. Hlavním nežádoucím účinkem léčby po ošetření adenomů je riziko hypopituitarizmu. Dle zkušeností odborníků z Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie Nemocnice Na Homolce se riziko u neaktivních adenomů pohybuje kolem 7 %, u hormonálně aktivních adenomů pak 21 %.

V terapii nádorů maligního charakteru (viz graf č. 3) se nejčastěji můžeme setkat s metastatickými nádory a maligními gliomy (grade III/grade IV). Procentuálně metastatická postižení mozku představují 32 % veškerých indikací k léčbě Leksellovým gama nožem, maligní gliomy pak 2,3 %. Pokud se podíváme na graf vývoje počtu nemocných v letech 2004-2015, můžeme vidět markantní vzestup odzářených metastatických postižení mozku. O velkém zastoupení mozkových metastáz ve skupině maligních nádorů pojednává i článek Whanga a Kwona (1995), kdy v souboru 79 pacientů léčených v Asan Medical Center (květen 1990 - červen 1994) činila metastatická ložiska v mozku 57 případů. Domnívám se, že při současném vývoji zobrazovacích metod bude počet nemocných s diagnózou metastatického postižení mozku a tím pádem i ozářených pacientů Leksellovým gama nožem dále stoupat. Liščák (2009) uvádí jako akutní komplikace léčby mozkových metastáz akcentaci edematózní reakce v okolí metastatického ložiska. Pozdní komplikace (6-24 měsíců

po ozáření LGK) mohou přicházet v podobě demyelinizace, poškození drobných cév a kapilár nebo radiační nekrózy (2-4 % pacientů).

Rozsáhlou skupinu indikací tvoří tzv. funkční poruchy (viz graf č. 4), které zastupují 11,1 % všech onemocnění léčených Leksellovým gama nožem. Významně převažuje terapie neuralgie trojklanného nervu (10,4 %), následována léčbou tzv. „Infractable pain“ (0,44 %). Léčba epilepsie, Parkinsonovy choroby a ostatních funkčních poruch činí jen velmi malý soubor nemocných v porovnání s výše uvedenými diagnózami. Liščák (2009) tvrdí, že z terapie neuralgií trojklanného nervu převažuje léčba esenciální (primární) neuralgie. To mimo analýzu statistických dat z OSRN potvrzuje i článek Sheehana a kolektivu (2005) z Charlottesville v americké Virginii, kde v souboru 151 pacientů (z let 1996-2003) činily případy esenciální neuralgie trigeminu v součtu 122 nemocných.

Poslední skupinu indikací k léčbě gama nožem představují oční léze (viz graf č. 5), které zaujímají 4,5 % v celkovém počtu léčených pacientů. Pokud se podíváme na výše zmíněný graf analyzující vývoj počtu pacientů s očními chorobami, léčba glaukomu a ostatních očních onemocnění vykazuje klesající trend. Naopak počet pacientů s uveální melanomem opět stoupá. V procentuálním zastoupení pak uveální melanom představuje 2,33 % všech indikací k léčbě gama nožem, glaukom 1,3 % a ostatní onemocnění oka pak 0,8 %.

Nejzávažnější a nejčastější komplikací je dle zkušeností lékařů z Nemocnice Na Homolce vznik sekundárního glaukomu, který byl zaznamenán u 21 % pacientů. Incidence sekundárního glaukomu byla signifikantně prokázána spíše u nemocných s nádorem větším než 1 cm<sup>3</sup> a lokalizovaným v řasnatém tělese. Liščák (2009) říká, že sekundární glaukom má charakter typicky pozdní komplikace a často je součástí uveálního melanomu již před léčbou. Vystává proto otázka, nakolik radiochirurgický zákrok přispívá k jeho vývoji nebo akcentaci. Odlišení přirozeného vývoje sekundárního glaukomu od jeho akcentace radiochirurgickým ošetřením zatím není možné.

Při pohledu na výše uvedené výčty individuálních nežádoucích účinků léčby jistě vyvstane otázka, zdali existují nežádoucí účinky v obecné rovině. Liščák ve své

publikaci věnuje pozornost výčtům konkrétních komplikací. Ke zjištění obecných možných nežádoucích účinků jsem využil webových stránek neurochirurgů z Columbijské univerzity, kde se píše, že možným nežádoucím účinkem léčby Leksellovým gama nožem je otok mozku, bolest hlavy, nevolnost a ztuhlost. Jako další je pak uváděna ztráta vlasů v blízkosti léčené oblasti, možnost epileptického záchvatu, slabost, ztráta rovnováhy a problémy se zrakem.



## 6 Závěr

Úkolem této bakalářské práce bylo prozkoumat možnosti využití Leksellova gama nože. Cílem této práce bylo analyzovat počet pacientů a nejčastější diagnózy léčené pomocí Leksellova gama nože a analýzou zjistit nežádoucí účinky tohoto ošetření. K výše uvedeným cílům práce byla stanovena výzkumná otázka: rozšiřuje se počet indikací pro léčbu pomocí Leksellova gama nože?

Na výše zmíněnou výzkumnou otázku se podařilo najít relevantní odpovědi, které byly získány v praktické části za pomoci analýzy statistických dat z Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie Nemocnice Na Homolce a dále podrobným prozkoumáním dostupné literatury.

Analýza statistických dat a literatury ukázala, že aktuálně se pacienti léčí s pěti typy diagnóz: vaskulárními onemocněními, benigními nádory, maligními nádory, funkčními onemocněními a lézemi spadajícími do oblasti oftalmoradiochirurgie. V oblasti funkčních onemocnění jsou uvedeny např. i psychiatrické výkony gama nožem. Tento okruh indikací je ale tak vzácný, že v běžné klinické praxi se příliš nevyskytuje a vykazuje spíše známky experimentálního využití. Proto se počet indikací pro léčbu gama nožem prozatím nerozšiřuje.

Jestliže shrneme procentuální zastoupení nejčastějších onemocnění, se kterými se nemocní léčí, pak můžeme konstatovat následující: ve skupině vaskulárních onemocnění dominuje léčba arteriovenózních malformací (7,3 %), léčba benigních nádorů je nejčastěji zastoupena meningeomy (21 %), vestibulárním schwanomem (9,9 %) a aktivními nebo neaktivními adenomy, které vykazují stejné procentuální zastoupení (3,5 %). Ve skupině maligních nádorů jasně převažuje ošetření mozkových metastáz (32 %) a je následováno maligními gliomy (2,3 %). Terapie funkčních onemocnění zaujímá 11,1 %, přičemž v tomto případě dominuje léčba neuralgie trojklanného nervu (10,4 %). Ostatní onemocnění z této skupiny nezmiňují pro jejich zanedbatelný počet. Poslední skupinu oftalmoradiochirurgie představuje léčba uveálního melanomu (2,33 %), glaukomu (1,3 %) a ostatních onemocnění oka (0,8 %). Zbylým onemocněním, která představují zhruba 9% z celkového počtu, pak již nevěnuji

velkou pozornost. Pokud se podíváme na graf vývoje počtu pacientů v letech 2004-2015, můžeme vidět trend neustálého vzestupu.

Pokud zaměříme pozornost na nežádoucí účinky léčby, můžeme konstatovat, že pro daný okruh indikací existují i specifické nežádoucí účinky, např. pro vestibulární schwanom to může být riziko parézy lícního nervu, neuropatie trigeminu či zhoršení sluchu. Analýza literatury ukázala, že obecnými nežádoucími účinky léčby je otok mozku, bolest hlavy, nevolnost a ztuhlost, ztráta vlasů v blízkosti léčené oblasti, možnost epileptického záchvatu, slabost, ztráta rovnováhy a možné problémy se zrakem.

Z výsledků analýzy získaných statistických dat a literatury lze vyhodnotit, že stanovené cíle práce byly splněny a výzkumná otázka byla zodpovězena. Tato bakalářská práce proto může sloužit jako další výukový materiál pro studenty oboru radiologický asistent.

## 7 Seznam informačních zdrojů

1. Acromegaly pituitary macroadenoma.JPG. In: *WikiSkripta: Váš prostor pro tvorbu a ukládání medicínských studijních materiálů* [online]. 2008 [cit. 2016-08-13]. Dostupné z: [http://www.wikiskripta.eu/index.php/Soubor:Acromegaly\\_pituitary\\_macroadenoma.JPG](http://www.wikiskripta.eu/index.php/Soubor:Acromegaly_pituitary_macroadenoma.JPG)
2. Acute Angle Closure-glaucoma.jpg. In: *WikiSkripta: Váš prostor pro tvorbu a ukládání medicínských studijních materiálů* [online]. 2008 [cit. 2016-08-13]. Dostupné z: [http://www.wikiskripta.eu/index.php/Soubor:Acute\\_Angle\\_Closure-glaucoma.jpg](http://www.wikiskripta.eu/index.php/Soubor:Acute_Angle_Closure-glaucoma.jpg)
3. BENEŠ, Jiří. *Základy lékařské biofyziky*. 3., upr. vyd. Praha: Karolinum, 2011. ISBN 978-80-246-2034-3.
4. BETKA, Jan a Martin CHOVANEC. Onemocnění a chirurgie baze lební, vestibulární schwannom. *Lékařské listy* [online]. Praha: Mladá fronta, a.s., 2008, (5), 14-16 [cit. 2016-07-07]. Dostupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/onemocneni-a-chirurgie-baze-lebni-vestibularni-schwannom-349010>
5. BHATNAGAR, Jagdish, Josef NOVOTNY, Ajay NIRANJAN, Douglas KONDZIOLKA, John FLICKINGER, Dade LUNSFORD a MSaiful HUQ. First year experience with newly developed Leksell Gamma Knife® Perfexion[™]. *Journal of Medical Physics* [online]. 2009, 34(3), 141- [cit. 2016-04-09]. DOI: 10.4103/0971-6203.54848. ISSN 0971-6203. Dostupné z: <http://www.jmp.org.in/text.asp?2009/34/3/141/54848>
6. BOROVIANSKÁ, Jitka, Drahomíra BARÁKOVÁ, Magdalena ŘEDINOVÁ a Petr SOUČEK. Maligní melanom cévnatky. *Postgraduální medicína* [online]. Praha: Mladá fronta a.s., 2002, 2002(7), s.759 [cit. 2016-08-13]. Dostupné z:

<http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/maligni-melanom-cevnatky-148709>

7. Cévní malformace. In: *Cerebrovaskulární manuál* [online]. Brno, 2013 [cit. 2016-08-13]. Dostupné z: <http://www.cmp-manual.wbs.cz/3201-zdroje-krvaceni.html#3>
8. FADRUS, Pavel, Pavel ŠLAMPA, Radek LAKOMÝ a Martin SMRČKA. Komplexní terapie gliomů mozku. *Onkologie* [online]. Olomouc: Solen, s.r.o., 2015, 9(5), 214-217 [cit. 2016-08-13]. Dostupné z: <http://solen.cz/pdfs/xon/2015/05/02.pdf>
9. FELTL, David a Jakub CVEK. *Klinická radiobiologie*. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2008. ISBN 978-80-7311-103-8.
10. Gamma knife - Indications and results. *University of Maryland: Medical Center* [online]. Baltimore: University of Maryland Medical System, 2016 [cit. 2016-08-13]. Dostupné z: <http://umm.edu/programs/gamma-knife/patients/indications>
11. Gamma Knife Radiosurgery. *Columbia University Medical Center* [online]. New York: Columbia University, 2012 [cit. 2016-08-13]. Dostupné z: <http://www.columbianeurosurgery.org/conditions/gamma-knife-radiosurgery/>
12. Gamma Knife. In: *About Cancer* [online]. USA [cit. 2016-08-13]. Dostupné z: [http://www.aboutcancer.com/gamma\\_knife.htm](http://www.aboutcancer.com/gamma_knife.htm)
13. HOLÝ, R., J. SKUTIL, M. NAVARA, P. PRAŽENICA, P. FUNDOVÁ a A. HAHN. Úloha neurootologa v záchytné poradiačnických komplikácií u pacientů s vestibulárním schwannomem léčených Leksellovým gama nožem. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* [online]. Praha: Ambit Media, a.s., 2013, 76/109(2.), 191-196 [cit. 2016-07-07]. ISSN 1802-4041. Dostupné z: [http://www.csn.eu/ceska-slovenska-neurologie-clanek/uloha-neurootologa-v-zachytu-poradiacnich-komplikaci-u-pacientu-s-vestibularnim-schwannomem-lecenyh-leksellovym-gama-40072?id=40072&rate=5&confirm\\_rules=1](http://www.csn.eu/ceska-slovenska-neurologie-clanek/uloha-neurootologa-v-zachytu-poradiacnich-komplikaci-u-pacientu-s-vestibularnim-schwannomem-lecenyh-leksellovym-gama-40072?id=40072&rate=5&confirm_rules=1)
14. HRAZDIRA, Ivo a Vojtěch MORNSTEIN. *Lékařská biofyzika a přístrojová technika*. Brno: Neptun, 2001. ISBN 80-902896-1-4.

15. CHANG, J.H., J.W. CHANG, J.Y. CHOI, Y.G. PARK a S.S. CHUNG. Complications after gamma knife radiosurgery for benign meningiomas. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry: An international peer-reviewed journal for health professionals and researchers in all areas of neurology and neurosurgery* [online]. Londýn, 2003, 74(2), 226-230 [cit. 2016-08-13]. Dostupné z: <http://jnnp.bmj.com/content/74/2/226.full>
16. JAWAHAR, A., L. JAWAHAR, A. NANDA, et al. Stereotactic radiosurgery using the Leksell Gamma Knife: current trends and future directives. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library* [online]. Frontiers in Bioscience Publications, 2004, 9(1), 932-938 [cit. 2016-08-13]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14766419>
17. KUNA, Pavel a Leoš NAVRÁTIL. *Klinická radiobiologie*. Praha: Manus, 2005. ISBN 80-86571-09-2.
18. LIŠČÁK, Roman a Gabriela ŠIMONOVÁ. Stereotaktická radiochirurgie a radioterapie gama nožem. *Onkologie* [online]. Olomouc: Solen, s.r.o, 2011, 5(2), 77-82 [cit. 2016-05-11]. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2011/02/05.pdf>
19. LIŠČÁK, Roman. Terapie gama-nožem. *Příloha: Lékařské listy* [online]. Praha: Mladá fronta, 2007, 9(6), 13-16 [cit. 2016-08-13]. ISSN 0044-1996. Dostupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/terapie-gama-nozem-298587>
20. LIŠČÁK, Roman. *Radiochirurgie gama nožem: principy a neurochirurgické aplikace*. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-2350-1.
21. LUNSFORD, L., A. NIRANJAN a J.C. FLICKINGER. Radiosurgery of vestibular schwannomas: summary of experience in 829 cases. *J Neurosurg.* 2005, (Suppl.)(102), 195-199.
22. Meningeom im Röntgenbild.jpg. In: *WikiSkripta: Váš prostor pro tvorbu a ukládání medicínských studijních materiálů* [online]. 2008 [cit. 2016-08-13]. Dostupné z:

[http://www.wikiskripta.eu/index.php/Soubor:Meningeom\\_im\\_R%C3%B6ntgenbild.jpg](http://www.wikiskripta.eu/index.php/Soubor:Meningeom_im_R%C3%B6ntgenbild.jpg)

23. MUMENTHALER, Marco a Heinrich MATTLE. *Neurologie*. Praha: Grada, 2001. ISBN 80-7169-545-9.
24. NAVRÁTIL, Leoš a Jozef ROSINA. *Medicínská biofyzika*. Praha: Grada, 2005. ISBN 80-247-1152-4.
25. NAVRÁTIL, Luděk. *Neurochirurgie*. Praha: Karolinum, 2012. ISBN 978-80-246-2068-8.
26. New 'knife' lures cancer patients to Hawaii for care. In: *Honolulu Star-Advertiser* [online]. Honolulu, 2010 [cit. 2016-08-13]. Dostupné z: <http://archives.starbulletin.com/2001/05/25/news/story9.html>
27. NORÉN, G. Gamma knife radiosurgery for acoustic neurinomas. In: GILDENBERG P.L., TASKER R.R., eds. *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery*. New York: McGraw-Hill, 1998, , 835-844.
28. NOVOTNÝ, Josef a J. ŠEMNICKÁ. *Standardní operační postup Oddělení lékařské fyziky: Plánování léčby pro stereotaktické ozáření na Leksellově gama noži*. Verze 2. Praha, 2010.
29. NOVOTNÝ, Josef a J. ŠEMNICKÁ. *Standardní operační postup Oddělení lékařské fyziky: Ozařování pacientů na Leksellově gama noži*. Verze 1. Praha, 2010.
30. PODGORŠAK, E. B. *Radiation oncology physics: a handbook for teachers and students*. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2005. ISBN 9201073046.
31. POSPÍŠKOVÁ, Markéta, Milan KOHOUTEK a Michaela ZÁBOJNÍKOVÁ. Současný stav a perspektivy léčby mozkových metastáz. *Neurologie pro praxi* [online]. Olomouc: Solen, s.r.o., 2011, **12**(5), 348-351 [cit. 2016-08-13]. Dostupné z: <http://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2011/05/12.pdf>
32. Radiobiologie. *Radiobiologie* [online]. České Budějovice [cit. 2016-05-11]. Dostupné z: <http://fbmi.sirdik.org/>

33. Radiosurgery Practice Guideline Initiative: Stereotactic Radiosurgery for Patients with Intracranial Arteriovenous Malformations (AVM). *International RadioSurgery Association* [online]. Harrisburg, 1995 [cit. 2016-08-13]. Dostupné z: <http://www.irsa.org/AVM%20Guideline.pdf>
34. REICHL, Jaroslav a Martin VŠETIČKA. *Encyklopedie fyziky: Radioaktivní záření v organismu a veličiny s tím související* [online]. 2006 [cit. 2016-06-06]. Dostupné z: <http://fyzika.jreichl.com/main.article/view/843-radioaktivni-zareni-v-organismu-a-veliciny-s-tim-souvisejici>
35. ROZSÍVAL, Pavel. *Oční lékařství*. Praha: Galén, c2006. ISBN 80-726-2404-0.
36. SAMEŠ, Martin. *Neurochirurgie: učebnice pro lékařské fakulty a postgraduální studium příbuzných oborů*. Praha: Maxdorf, 2005. Jessenius. ISBN 80-7345-072-0.
37. SHEEHAN, J., H.C. PAN, M. STROILA a L. STEINER. Gamma knife surgery for trigeminal neuralgia: outcomes and prognostic factors. *J Neurosurg* [online]. Chicago: Charlottesville, VA : American Association of Neurological Surgeons, 2005, **3**(102), 434-441 [cit. 2016-08-13]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15796376>
38. SPURNÝ, Vladimír a Pavel ŠLAMPA. *Moderní radioterapeutické metody*. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1999. ISBN 80-7013-267-1.
39. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. *Radiační onkologie*. Praha: Galén, c2007. ISBN 978-80-7262-469-0.
40. TERAHARA, A. Gamma Knife. *Gan To Kagaku Ryoho* [online]. Tokyo: Gan to Kagaku Ryōhōsha, 1993, **20**(14), 2133-2142 [cit. 2016-08-13]. ISSN 0385-0684. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8239677>
41. THYROID PAPILLARY CARCINOMA METASTATIC TO BRAIN.jpg. In: *WikiSkripta: Váš prostor pro tvorbu a ukládání medicínských studijních materiálů* [online]. 2008 [cit. 2016-08-13]. Dostupné z: [http://www.wikiskripta.eu/index.php/Soubor:AFIP403613G-THYROID\\_PAPILLARY\\_CARCINOMA\\_METASTATIC\\_TO\\_BRAIN.jpg](http://www.wikiskripta.eu/index.php/Soubor:AFIP403613G-THYROID_PAPILLARY_CARCINOMA_METASTATIC_TO_BRAIN.jpg)

42. VERMEULEN, Sandra a Esther KIM. The stereotactic radiosurgical treatment of common benign brain tumors: pituitary adenomas, vestibular schwannoma and meningiomas. *Translational Cancer Research*[online]. 2014, **3**(4), 391-394 [cit. 2016-08-13]. ISSN 2219-6803. Dostupné z: <http://tcr.amegroups.com/article/view/2880/html>
43. Vestibulární schwanom. In: *WikiSkripta: Váš prostor pro tvorbu a ukládání medicínských studijních materiálů* [online]. 2008 [cit. 2016-08-13]. Dostupné z: <http://www.wikiskripta.eu/index.php/Soubor:Vestibularis-Schwannom.jpg>
44. VOKURKA, Martin a Jan HUGO. *Praktický slovník medicíny*. 8. rozš. vyd. Praha: Maxdorf, 2007. ISBN 978-80-7345-123-3.
45. WHANG, C.J. a Y. KWON. Gamma knife radiosurgery for malignant tumors. *Journal of Korean Medical Science* [online]. Seoul, 1995, **10**(5), 379-387 [cit. 2016-08-13]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3054147/>
46. ZEMAN, Miroslav. *Speciální chirurgie*. Druhé vydání. Praha: Galén, 2006. ISBN 8072622609.



## **8 Seznam obrázků**

Obrázek 1 Schéma Leksellova gama nože .....	22
Obrázek 2 Stereotaktický rám.....	24

## **9 Seznam grafů**

Graf 1 Léčba pacientů s nejčastějšími vaskulárními onemocněními.....	44
Graf 2 Léčba pacientů s nejčastějšími benigními nádory .....	46
Graf 3 Léčba pacientů s nejčastějšími maligními nádory .....	53
Graf 4 Léčba pacientů s nejčastějšími funkčními poruchami .....	58
Graf 5 Léčba pacientů s nejčastějšími očními chorobami .....	64
Graf 6 Celkový počet všech ošetření Leksellovým gama nožem.....	67

## **10 Přílohy**

Příloha 1: AVM na MRI - T2 sekvence

Příloha 2: Adenom

Příloha 3: Meningeom na RTG snímku - boční projekce

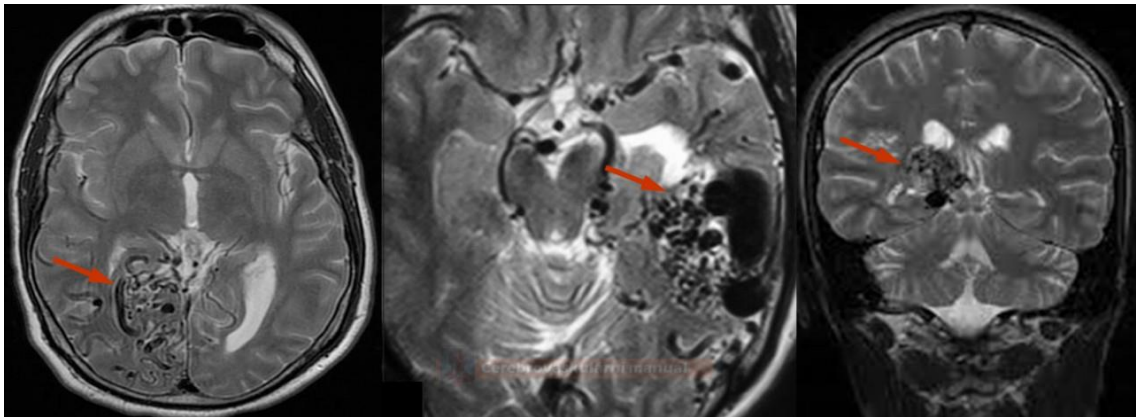
Příloha 4: Vestibulární schwanom

Příloha 5: Intrakraniální metastáza - sekční frontální řez

Příloha 6: Akutní glaukom s uzavřeným úhlem

## Příloha 1

### AVM na MRI - T2 sekvence



Zdroj: Cerebrovaskulární manuál, 2016

## Příloha 2

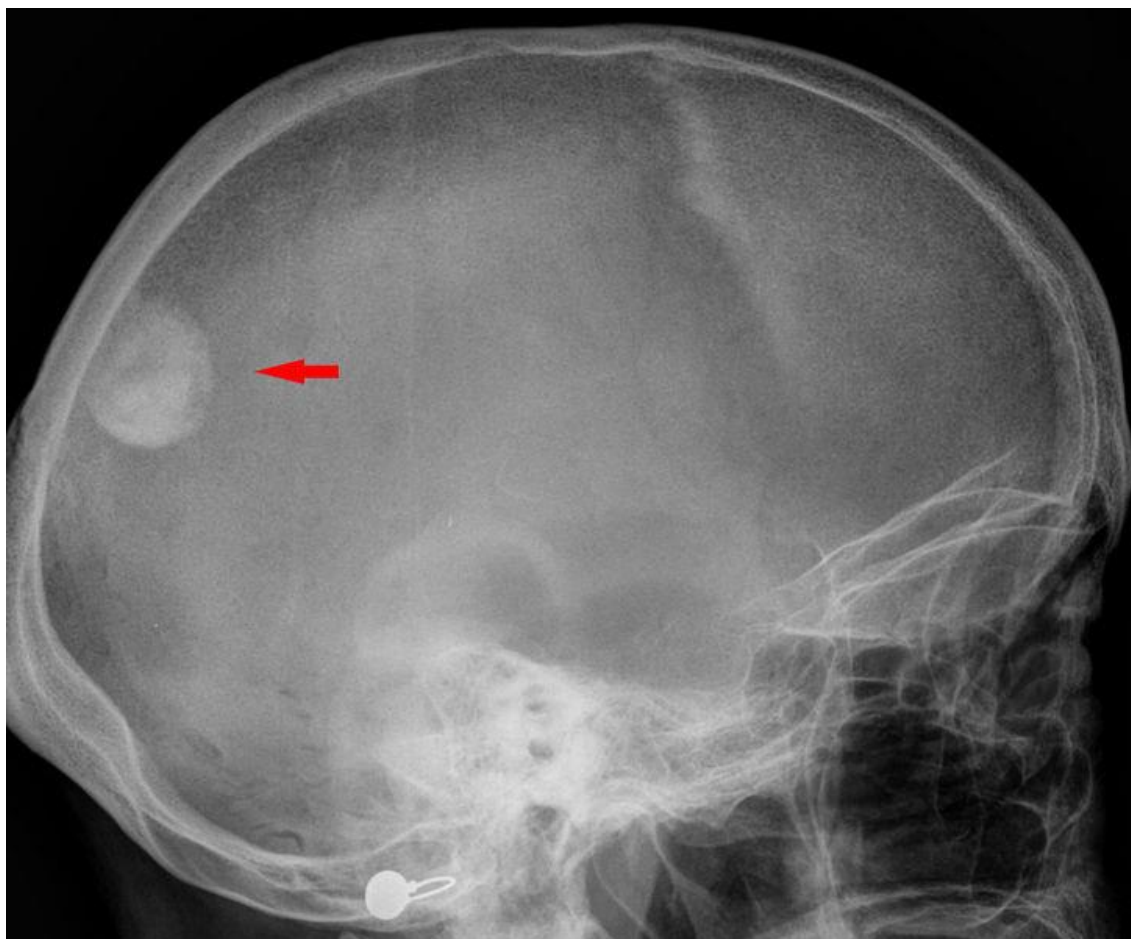
### Adenom



Zdroj: [www.wikiskripta.eu](http://www.wikiskripta.eu), 2016

### Příloha 3

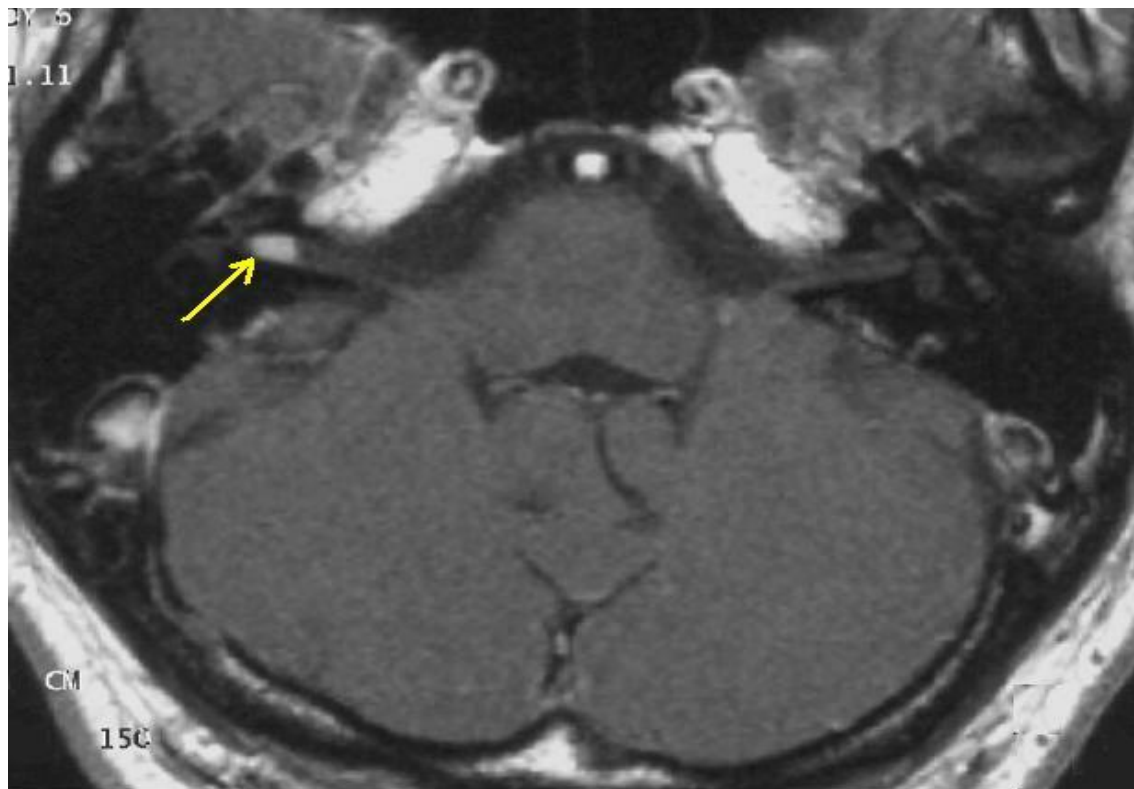
#### Meningeom na RTG snímku - boční projekce



Zdroj: [www.wikiskripta.eu](http://www.wikiskripta.eu), 2016

## Příloha 4

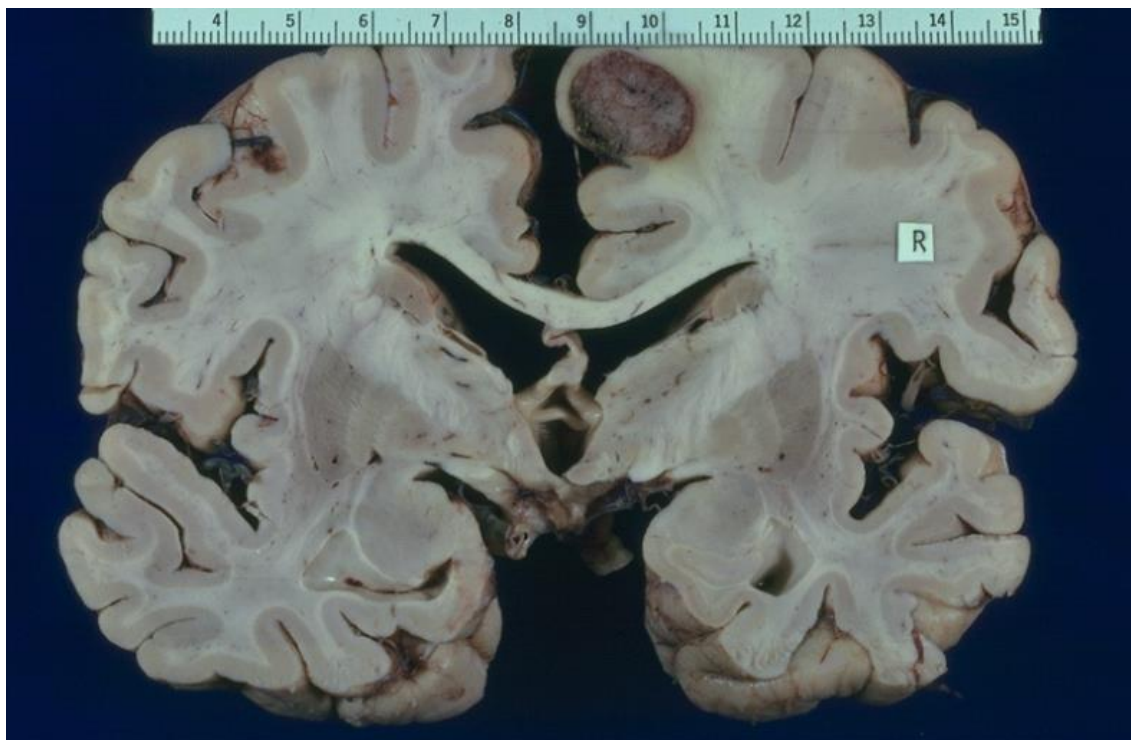
### Vestibulární schwanom



Zdroj: [www.wikiskripta.eu](http://www.wikiskripta.eu), 2016

## Příloha 5

### Intrakraniální metastáza - sekční frontální řez

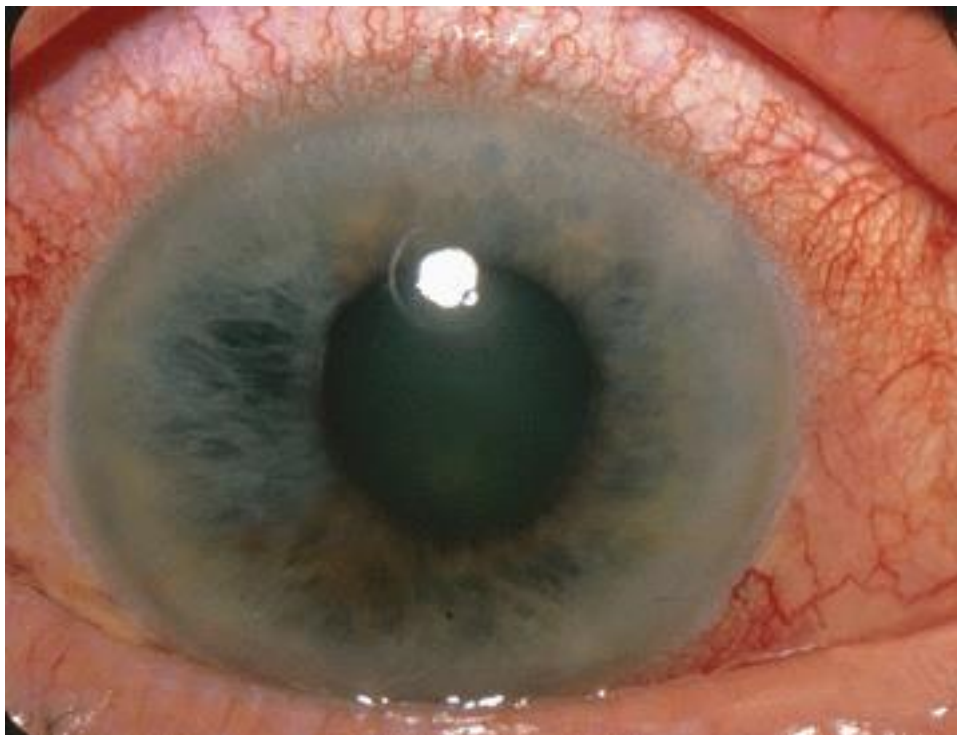


Zdroj: [www.wikiskripta.eu](http://www.wikiskripta.eu), 2016



## **Příloha 6**

### **Akutní glaukom s uzavřeným úhlem**



Zdroj: [www.wikiskripta.eu](http://www.wikiskripta.eu), 2016