

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Adam Turza

Bronchogenní karcinom – moderní trendy radioterapie

Bakalárska práca

Vedúci práce: MUDr. Yvona Klementová

Olomouc 2024

Prehlasujem, že som bakalársku prácu vypracoval samostatne a použil len uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc, 30.dubna 2024

Ďakujem MUDr. Yvone Klementovej, za odborné vedenie a za cenné rady pri spracovaní
prehľadovej bakalárskej práce.

ANOTÁCIA

Typ záverečnej práce: Bakalárska práca

Téma práce: Bronchogenní karcinom – moderní trendy radioterapie

Názov práce: Bronchogenní karcinom – moderní trendy radioterapie

Názov práce v AJ: Lung cancer – modern trends in radiotherapy

Dátum zadania: 2023.11.30

Dátum odovzdania: 2024.04.19

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav radiologických metod

Autor práce: Turza Adam

Vedúci práce: MUDr. Yvona Klementová

Oponent práce: MUDr. Michal Osika

Abstrakt v SJ: Táto prehľadová bakalárska práca sa zaoberá charakteristikou a modernými trendami rádioterapie a liečby karcinómu pľúc. Práca najprv popisuje charakteristiku, etiológiu, symptómy a delenie karcinómu. V druhej kapitole sa venuje stratégiám liečby karcinómu pľúc. Najrozsiahlejšia časť bakalárskej práce sa venuje rádioterapii a jej moderným trendom. Posledná kapitola sa zaoberá screeningovým programom na skoré odhalenie karcinómu. Prezentované informácie boli dohľadané v odbornej literatúre a elektronických vedeckých článkoch.

Abstrakt v AJ: This bachelor thesis deals with the characteristics and modern trends in radiotherapy and treatment of lung cancer. This thesis first describes the characteristics, etiology,

symptoms and divisions of lung carcinoma. Second chapter discusses treatment strategies for lung cancer. The most extensive part of the bachelor thesis is devoted to radiotherapy and its modern trends. The last chapter is devoted to the screening program for early detection of carcinoma. All of the presented information was traced in the literature and electronic scientific articles.

Klíčové slova v SJ: karcinom plic, radioterapia, imrt, igrt, hrudnik, malobunečny karcinom plic, nemalobunečny karcinom, 3D, 4D

Klíčové slova v AJ: lung cancer, radiotherapy, imrt, igrt, 3D, 4D, non-small cell, small-cell

Rozsah práce: 38 strán

OBSAH

ÚVOD.....	8
POPIS REŠERŠNEJ ČINNOSTI.....	10
1. ANATÓMIA PEŮC.....	12
2. CHARAKTERISTIKA BRONCHOGENNÉHO KARCINOMU.....	12
2.1 ETIOLÓGIA.....	13
2.2 SYMPTÓMY.....	14
2.3 KLASIFIKÁCIA TNM.....	15
2.4 NEMALOBUNEČNÝ KARCINOM PEŮC.....	16
2.5 MALOBUNEČNÝ KARCINOM PEŮC.....	16
2.6 STANOVENIE DIAGNÓZY.....	17
3. STRATÉGIA LIEČBY.....	18
3.1 STRATÉGIA LIEČBY NSCLC.....	19
3.2 STRATÉGIA LIEČBY SCLC.....	20
4. RADIOTERAPIA.....	21
4.1 PLÁNOVANIE LIEČBY ŽIARENÍM.....	22
4.2 CIELOVÉ OBJEMY.....	22
4.3 DÁVKA ŽIARENIA.....	23
4.4 KRITICKÉ ORGÁNY.....	23
4.5 3D – CRT.....	23
4.6 4D – CT.....	24
4.7 RADIOTERAPIA S MODULOVANOU INTENZITOU.....	24
4.8 OBRAZOM RIADENÁ RADIOTERAPIA.....	25
4.9 PROTÓNOVÁ RADIOTERAPIA.....	26
4.10 STEREOTAKTICKÁ RADIOTERAPIA.....	27
5. BRACHYTERAPIA.....	29
5.1 ENDOBRONCHIÁLNA BRACHYTERAPIA.....	30
5.2 INTERSTICIÁLNA BRACHYTERAPIA.....	30
5.3 VEDĽAJŠIE ÚČINKY BRACHYTERAPIE.....	30
6. PROFYLAKTICKÉ OŽIARENIE MOZKOVNY.....	31
6. SCREENING KARCINOMU PEŮC.....	31
ZÁVER.....	32
REFERENČNÝ ZOZNAM.....	33

ZOZNAM SKRATIEK.....37

ÚVOD

V Českej Republike je karcinóm pľúc jedna z najčastejších onkologických diagnóz a jedna z najčastejších príčin smrti medzi onkologickými diagnózami. Najväčší vplyv na vznik rakoviny pľúc má fajčenie, a preto výchova k nefajčiarstvu a celkové upustenie od cigariet je najlepšia forma základnej prevencie. Zásadným problémom je, že býva diagnostikovaný v neskorom štádiu, kedy už kuratívna liečba nie je možná alebo nemá dostatočný efekt. Preto je kladená veľká pozornosť vývoju nových a kvalitnejších metód liečby, ako aj diagnostiky. Aj napriek značnému pokroku sú však výsledky stále neuspokojivé, a preto bol zavedený nový program na skoré odhaľovanie tohto ochorenia.

Pre tvorbu bakalárskej práce boli položené nasledujúce otázky:

1. Čo je to karcinóm pľúc?
2. Aké je delenie a liečba karcinómu pľúc?
3. Aké existujú moderné trendy rádioterapie karcinómu pľúc?
4. Existuje screening karcinómu pľúc?

Na základe vyššie uvedených otázok boli stanovené nasledujúce ciele:

1. Sumarizovať poznatky o charakteristike karcinómu pľúc.
2. Sumarizovať poznatky o delení a liečbe karcinómu pľúc.
3. Sumarizovať poznatky o moderných trendoch rádioterapie.
4. Sumarizovať a poučiť o screeningu karcinómu pľúc.

Pred samotnou tvorbou bakalárskej práce boli preštudované publikácie:

1. GATELY, K. (2013). *Lung Cancer: A comprehensive Overview*. Nova Science Publishers, Inc.
2. O'BRIEN, M., BESSE, B., AWAD, M.M. (2022). *Fast Facts: Non-Small-Cell Lung Cancer*: Vol. Second Edition, S.Karger
3. ZEMANOVÁ, M. (2018). *Pokroky v rádioterapii karcinomu pľúc*
Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2018/04/02.pdf>
4. GIAJ-LEVRA, N., BORGHETTI, P., BRUNI, A., CIAMMELLA, P., CUCCIA, F., FOZZA, A., FRANCESCHINI, D., SCOTTI, V., VAGGE, S., ALONGI, F. (2020). *Current radiotherapy techniques in NSCLC: challenges and potential solutions. Expert review of anticancer therapy, 20(5), 387–402.*

5. DIWANJI, T. P., MOHINDRA, P., VYFHUIS, M., SNIDER, J. W., 3rd, KALAVAGUNTA, C., MOSSAHEBI, S., YU, J., FEIGENBERG, S., & BADIYAN, S. N. (2017). *Advances in radiotherapy techniques and delivery for non-small cell lung cancer: benefits of intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, and stereotactic body radiation therapy. Translational lung cancer research, 6(2), 131–147.*

POPIS REŠERŠNEJ ČINNOSTI

Vyhľadávajúce kritéria

Kľúčové slová v SJ: karcinóm pľúc, rádioterapia, imrt, igrt, hrudník, malobunečný karcinóm pľúc, nemalobunečný karcinóm, 3D, 4D,

Kľúčová slova v AJ: lung cancer, radiotherapy, imrt, igrt, 3D, 4D, non-small cell, chest

Jazyk: slovenský, anglický

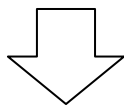
Vyhľadávajúce obdobie: 2013-2023

Ďalšie kritéria: recenzované periodika, dostupný plný text

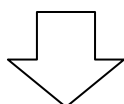


Databáze a internetové vyhľadávače

EBSCO, Scopus, Medvik, Google Scholar



Nájdenných 319 článkov



Vymedzujúce kritéria

- duplicitné články
- nedostupný plný text
- názov či abstrakt článku neodpovedá téme
- kvalifikačné práce

Sumarizácia databáz, internetových vyhľadávačov a využitých dokumentov

EBSCO – 10 článkov

Scopus – 6 článkov

Google Scholar – 9 článkov

Sumarizácia dohľadaných periodik a dokumentov

Journal of Thoracic Oncology - 1

Taylor & Francis Online - 1

SOLEN Medical Education - 1

ScienceDirect - 2

Clinical Lung Cancer - 1

Springer Link - 2

BMC Part of Springer Nature - 2

Translation Lung Cancer Research - 2

World Journal of Radiology - 1

Serbian Archives of Medicine - 1

StatsPearls - 2

Tuberculosis and Respiratory Diseases - 1

The British Institute of Radiology - 2

The Cancer Journal - 1

Biomedicine - 1

American Association of Physicists in Medicine - 1

Practical Radiation Oncology - 1

Medical Tribune - 1

Zdravotní pojišťovna ČR - 1

Pre tvorbu bakalárskej práce bolo využitých **25 článkov a 7 kníh**

1. ANATÓMIA PĽÚC

Dýchací systém je jeden z najdôležitejších systémov ľudského tela. Zabezpečuje presun dýchacích plynov medzi vonkajším prostredím a krvou. Dýchací systém sa rozdeľuje na dva oddiely: dýchacie cesty a dýchacie odstavce pľúc. Dýchacie cesty zabezpečujú prenos medzi nosnou dutinou a pľúcami. Dýchacie odstavce pľúc zase výmenu plynov medzi vnútorným prostredím a krvou (Fiala, 2013)

Pľúca sú párový orgán, v ktorom prebieha okysličovanie krvi a vydychovanie oxidu uhličitého. Sú kužeľovitého tvaru, ich veľkosť je závislá na veľkosti hrudníka. Kvôli anatomickému uloženiu srdca je pravá časť pľúc väčšia ako ľavá časť. Rozdeľujeme na nich pľúcnu bázu (basis pulmonalis) a pľúcny vrchol (apex pulmonalis). Farba pľúc sa počas života človeka mení z ružovej na šedú až šedočiernu. Priedušky (bronchi) vstupujú do pľúc, tu sa vetvia až na najmenšie trubičky, takzvané priedušinky (bronchioli), ktoré potom pokračujú a prechádzajú v pľúcne skliepky (alveoli). (Čihák, 2013)

2. CHARAKTERISTIKA BRONCHOGENNÉHO KARCINOMU

Nádorové ochorenia patria celosvetovo k druhej najčastejšej príčine smrti. Príčiny vzniku nádorov sú veľmi komplexné a doteraz niesú presne známe. Podstatou, prečo nádorové bunky v tele rastú, je bunkové delenie, ktoré sa vymklo kontrole. Na vyvolanie mutácie, ktorá vedie k zmene normálneho zdravého fenotypu bunky v nádorový, vplývajú faktory fyzikálne (ionizujúce alebo ultrafialové žiarenie), biologické (onkogenné viry) alebo chemické (kancerogeny). (Zdeňek,2013)

Mutácie predovšetkým postihujú dva typy génov: protoonkogeny a antionkogeny. Produkty týchto zmutovaných génov majú za následok zvýšenú proliferáciu (delenie) buniek. Je teda zrejmé, že aktivácia protoonkogénov a supresia antionkogénov vyvolá v tele nepomer medzi prírastkom a odumieraním buniek, čo vyvolá nekontrolovateľnú proliferáciu zmutovaných buniek. (Buchler,2019)

V bunkovej populácii sa počet nádorových buniek rýchlo zväčšuje. Na začiatku nádorového bujenia majú nádorové bunky oproti zdravým bunkám krátky generačný čas. Generačný čas je čas delenia buniek. Preto má nádor exponenciálny rast. Po určitej dobe sa kvôli určitým faktorom ako napríklad nedostatok nutričných faktorov, nedostatok kyslíku rast nádoru spomaľuje. (Buchler,2019)

Za malý nádor sa považuje nádor s 30 zdvojeniami, hmotnosť tohoto nádoru je 1g, priemer má 1cm a počet buniek sa blíži k 1 miliarde (10^9). Nádor, ktorý je diagnostikovaný neskôr, môže mať počet buniek až okolo 1 biliónu (10^{12}). (Zdeňek,2013)

Nádory pľúc delíme na 2 skupiny podľa biologického chovania: benígné nádory a nádory maligné. Medzi benígné nádory patria napríklad bronchiálne adenomy, fibromy alebo teratomy a sú zastúpené len v 5%. (Gately,2013)

Bronchogénnymi karcinómami označujeme karcinomy, ktoré sa nachádzajú v prieduškách alebo vznikajú v pľúcnom parenchýme. Ich klinický obraz je veľmi podobný ,takže ich ťažko od seba odlišiť. Nádory, ktoré sa vyskytujú v prieduškách ,obvykle prerastajú do pľúcneho parenchýmu alebo priedušku, v ktorej vznikli, uzatvárajú, čo neskôr vedie k zmenám v parenchýme. Presné určenie oblasti, v ktorej nádor vznikol, preto nie je vždy možné a ani to nemá vplyv na ďalšiu liečbu.

V Českej republike je karcinom pľúc jedna z najčastejších onkologických diagnóz a jedna z najčastejších príčin smrti medzi onkologickými diagnózami. Ročne je v ČR diagnostikovaných okolo 6700 pacientov a približne 5300 z nich na tento karcinom zomrie. U mužov je podľa štatistík incidencia aj mortalita vyššia ako u žien. Tento trend sa ale znižuje a medzi rokmi 2011-2018 sa mortalita a incidencia u mužov znižuje (-12% a -15%) a u žien zase stúpa (+17,7 a +17,4). Typický vek pacienta s karcinomom pľúc je 64-75 rokov a priemerný vek pri diagnóze dosahuje 70 rokov. (Zemanová,2018)

Mimo primárnych nádorov pľúc sa v pľúcnom parenchýme často vyskytujú sekundárne nádorové metastázy (u asi 25-50% pacientov, ktorým boli diagnostikované extrathorakálne príznaky). Najčastejšími zdrojmi pľúcnych metastáz sú karcinomy prs, germinálne karcinomy, osteosarkom, sarkomy, karcinomy ľadvín, tráviaceho traktu, oblasti ORL a gynekologické nádory. (Zemanová,2018)

2.1 ETIOLÓGIA

Hlavnú rolu v etiológii karcinómu pľúc určite majú exogénne faktory: biologické (vírusy), fyzikálne (ionizujúce žiarenie) a hlavne chemické (karcinogény). Početné epidemiologické štúdie preukázali úzku súvislosť medzi fajčením a vznikom karcinómu pľúc. Štatistické údaje poukazujú že až u 90% pacientov, ktorí fajčia alebo v minulosti aktívne fajčili bol v čase diagnózy preukázaný karcinóm. Ako ťažký fajčiar je označovaný človek, ktorý fajčil aspoň 20 cigariet denne po dobu 20 rokov, alebo 40 cigariet denne po dobu 10 rokov. Ťažký fajčiar má pravdepodobnosť 10-15%, že sa uňho rozvinie karcinóm pľúc. Riziko vzniku karcinómu u fajčiarov a nefajčiarov je 13,3 (17,4 u mužov, 10,8 u žien). K vývoju karcinómu môže však dôjsť aj u celoživotného nefajčiara. Jedná sa o takzvaný spontánny karcinóm. Ak je u pasívnych fajčiarov preukázaná významná expozícia dymu z cigariet, môže dôjsť k výraznému zvýšeniu rizika. Medzi ostatné rizikové faktory patria: profesionálna expozícia kancerogénnym látkam ako napríklad: ionizujúce žiarenie, arzén, nikel,

chróm, azbest..., extrémne vysoké znečistenie prostredia, zloženie potravy bez protektívnych látok (ovocie, zelenina), familiárne a genetické faktory, zápalové a fibrotické pľúcne choroby (CHOPN).(Gately,2013)

Medzi endogénne faktory patria takzvané zárodočné zmutované gény potlačujúce rast nádoru (tumor supressor genes) ako p53, Rb, PTEN, CDKN2A, CDKN2B. Je preukázané, že proteín p53, ktorý je kódovaný génom p53 lokalizovaným na 17. chromozóme, je veľmi dôležitým regulátorom bunkovej smrti a bunecného cyklu. Rodina génu P450 (CYP) má množstvo častí, ktoré aktivujú karcinogény v tabakovom dyme. (Gately,2013)

2.2 SYMPTÓMY

Prejavenie symptómov choroby u karcinómu pľúc znamená, že nádor už je v pokročilom štádiu svojho vývoja. Neexistujú varovné signály, ktoré by dovolili zachytenie nádoru v začiatocnom štádiu. Symptómy delíme do troch skupín: intrathorakálne (lokálne pľúcne príznaky), extrathorakálne (mimopľúcne príznaky) a paraneoplastické. (Zdeňek,2013)

Najčastejší intrathorakálny symptóm primárneho karcinómu pľúc je kašeľ. Kašeľ býva suchý, pri bronchioloalveolárnom karcinóme sa môže vyskytovať aj kašeľ s vykašľávaním hlienovitého sputa. Týmto symptómom trpí okolo 80% pacientov. Ďalším symptómom, ktorý je veľmi často prehliadnutý, je hemoptýza, ku ktorej dochádza pri rozrušení bronchiálnej cievy. U pacientov sa tento symptóm vyskytuje asi u 20%. Bežným príznakom karcinómu pľúc je retenčná pneumómia, ktorá neregreduje po antibiotickej liečbe alebo sa obnovuje na rovnakom mieste. Dochádza k tomu vtedy, ak je bronchus utláčaný zvonku alebo má uzáver vo svojom lumine. Za týmto uzáverom sa infekcia vytvára a rozvíja. Pri invázií nádoru do parietálnej dutiny, svalov a rebier vzniká bolesť na hrudi. Tento príznak pociťuje 20% pacientov s karcinómom pľúc. Dušnosť sa prejavuje u 30% pacientov a je spôsobená rastom samotného nádoru alebo sekundárnou anémiou. (Gately,2013)

Mimopľúcne extrathorakálne príznaky sú vždy známkou pokročilého nádoru. Bronchogenný karcinóm môže metastázovať do ktoréhokol'vek orgánu, najčastejšie však metastázuje do CNS (neurologické alebo psychické poruchy), skeletu (bolesť, patologické zlomeniny) a do kostnej drene. (Gately,2013)

Paraneoplastické symptómy sa vyskytujú u 10-20% pacientov. Sú to vzdialené príznaky, ktoré nie sú spojené s prerastaním primárneho nádoru alebo jeho metastáz. U karcinómu pľúc sú paraneoplastické príznaky časté, výrazne hlavne u malobunecného karcinómu pľúc. Patria sem napríklad: Cushingov syndróm, hyperkalcémia, anémia, leukocytóza, paličkovité prsty... (Gately,2013)

2.3 KLASIFIKÁCIA TNM

Klasifikácia TNM sa používa pre karcinómy pľúc vrátane nemalobunečných a malobunečných karcinómov. Nádor by mal byť histologicky overený a prípady rozdelené podľa histologického typu. Najčastejšie anatomické sublokácie sú: hlavný bronchus, horný lalok, stredný lalok a spodný lalok. Regionálne lymfatické uzliny sú uzliny intrathorakálne (mediastinálne, hilové, lobárne, intralobárne, segmentárne a subsegmentálne). (Brierley,2023)

T - Primárny nádor	N – Regionálne uzliny	M – vzdialené metastázy
TX - Nádor nie je prekázaný	NX – nedá sa hodnotiť	M0 – bez vzdialených metastáz
T0 - Bez známk primárneho nádoru	N0 – uzliny bez metastáz	M1 – vzdialené metastázy
T1 – Nádor do 3cm, mimo hlavný bronchus	N1 – metastázy v rovnostranných peribronchionálnych a hilových uzlinách	
T2 – Nádor má 3 - 5cm, postihnutý hlavný bronchus	N2 – metastázy v rovnostranných mediastinálnych uzlinách	
T3 – Nádor má 5 – 7cm, postihuje stenu hrudníka, pleuru	N3 – metastázy v druhostranných mediastinálnych, hilových uzlinách,	
T4 – Nádor väčší ako 7cm, postihuje srdce, bránicu, mediastinum		

Tabuľka č.1 TNM klasifikácia nádoru pľúc (Shane,2021)

Štádium 0	T0	N0	M0
Štádium I	T1	N0	M0
Štádium II	T2	N0	M0
Štádium III	T3	N1	M0
Štádium IV	T1,2,3,4	N1,2,3	M1

Tabuľka č.2 Rozdelenie do štádií (Shane,2021)

2.4 NEMALOBUNEČNÝ KARCINÓM PĽÚC

Nemalobunečný karcinóm pľúc (Non-small cell lung cancer) (NSCLC) predstavuje okolo 80% všetkých diagnostikovaných karcinómov pľúc. NSCLC je oproti SCLC viac bežný a menej agresívny. Je charakterizovaný ako relatívne pomaly lokálne rastúci nádor s regionálnou disemináciou. Najčastejšie typy NSCLC sú: adenokarcinóm (nachádza sa v bunkách produkujúcich hlien), spinocelulárny karcinóm (nachádza sa v plochých bunkách vystielajúcich dýchacie cesty) a veľkobunečný karcinóm (nachádza sa v neuroendokrinných bunkách pľúc). Jeden z hlavných faktorov vzniku NSCLC je fajčenie, ale taktiež konzumácia alkoholu, nadmerné vystavenie človeka dymu, azbestu, radónu, arzénu ako aj ionizujúcemu žiareniu. NSCLC spôsobuje intra a extrathorakálne príznaky ako napríklad: kašeľ, hemoptýzu, dyspnoe... Metastázy do kostí sa objavujú u asi 20% pacientov. Liečebné metódy u tohto typu karcinómu závisia na zdravotnom stave pacienta, veľkosti a štádia nádoru a na molekulárnej charakteristike. U pacientov s I, II alebo III štádiom NSCLC sa uplatňuje chirurgický zákrok, chemoterapia, rádioterapia alebo ich kombinácia. Systémová terapia sa využíva pri IV štádiu NSCLC. Medián prežitia u I a II štádia je 33-60% a u III a IV štádia iba okolo 5-15%. (Shane,2021)

2.5 MALOBUNEČNÝ KARCINÓM PĽÚC

Malobunečný karcinóm pľúc (Small-cell lung cancer) (SCLC) predstavuje 20% diagnostikovaných nádorov pľúc. SCLC je definovaný ako nádor s malými bunkami, okrúhleho tvaru a málo cytoplazmy, má chýbajúce alebo nenápadné jadrá. Je preň typický rýchly sklon k celkovej diseminácii. Najčastejšie sa vyskytuje v centrálnych dýchacích cestách a jeho príznaky majú rýchly nástup, zvyčajne do 8-12 týždňov. SCLC zvyčajne spôsobuje paraneoplastické príznaky.

Hlavné symptómy sú jednoznačne bolesť na hrudi, neprestávajúci kašeľ, problémy s dychom, krv s spute, strata chuti, strata hmotnosti bez určitého dôvodu. Aktívne aj pasívne fajčenie u tohto typu karcinómu spôsobuje asi 85% prípadov. Fajčenie je spojené so všetkými typmi nádorov pľúc ale s SCLC je toto spojenie najsilnejšie. Medzi ďalšie faktory ovplyvňujúce rast SCLC patrí vysoká expozícia prachu, dymu, azbestu, arzénu, chrómu, berýliu, niklu, sadzí a dechtu. Vek patrí medzi dôležitý faktor, keďže sa uvádza vyššia incidencia pri starších ľuďoch. Vyššia incidencia SCLC je u mužov ako u žien. Pacienti s limitovaným štádiom SCLC sú kandidátmi na rádioterapiu a chemoterapiu. Pacienti s rozsiahlym štádiom SCLC sú liečení chemoterapiou plus ožarovaním. Medián prežitia pri limitovanom štádiu je 10-20%, u rozsiahleho štádia je to 3-5%. (Basumallik,2023)

2.6 STANOVENIE DIAGNÓZY

Fyzikálne klinické vyšetrenie: Niekedy sa môžeme stretnúť s oslabeným až miznúcim dychom, trubicovým dýchaním, prízvučným šelestom, skrátеныm poklepom. Miznúcí dych a skrátены poklep sú príznakmi pleurálneho výpotku. Piskoty a vrzoty nad jedným alebo obomi pľúcami môžu taktiež svedčiť o karcinóme. Vyšetrujú sa aj lymfatické uzliny, hlavne supraklavikulárne a v podpažných jamkách. (Zdeňek,2013)

Zadopredný a bočný skiagram hrudníka: Infiltrácia nádorových buniek sa často zobrazuje na snímku ako zatienenie buď v pľúcnom parenchýme alebo v lokalizovaných centrách v oblasti pľúcneho hilu. Zatienenie nemusí byť vždy homogénne a ohraničené. Nádor môže podmieňovať zväčšenie mediastina, odchýlku mediastinálnych štruktúr, zúženie hemithoraxu, vyššie postavenie bránice aj bez prítomnosti vlastnej infiltrácie nádoru. Nádor na snímku môže byť kombinovaný napríklad s pleurálnym výpotkom alebo atalaktázou. Ak je nádor menší ako rozlišovacia schopnosť prístroja, tak nemusí byť zobrazený. Bočný snímok je dôležitý pri lokalizácii nádoru v jednotlivých segmentoch pľúcneho laloku. (Zdeňek,2013)

CT vyšetrenie pľúc a mediastina: Natívne CT a CT s použitím kontrastnej látky je dôležité pre stanovenie presného rozsahu tumoru, nájde prípadné prerastanie tumoru mimo pľúca do mediastina, poprípadne do pleury alebo hrudnej steny. CT vyšetrenie je taktiež dôležité aj pri hodnotení veľkosti uzlín. Uzliny do 1cm sa nepovažujú za patologické. (Zdeňek,2013)

Magnetická rezonancia hrudníka: MR umožňuje kvalitnejšie rozlíšenie nádoru od mäkkých tkanív. Poskytuje lepšie informácie o rozsahu tumoru ak je pri CT vyšetrení kontraindikované podanie kontrastnej látky. MR je vhodné k zisteniu prerastania tumoru do hrudnej steny a k stanoveniu rozsahu nádoru v pľúcnom hrote. (Zdeňek,2013)

Pozitronová emisná tomografia: PET a PET/CT má svoju úlohu v diagnostike a určovaní rozsahu tumoru, taktiež v zisťovaní jeho recidívy a rastu, prípadne pri plánovaní liečby žiarením (k odlíšeniu atelektázy od tumoru a stanoveniu postihnutia lymfatických uzlín). Kombinácia metabolického a anatomického morfológického obrazu v rámci jedného vyšetrenia zvyšuje senzitivitu a špecificitu diagnostického procesu. (Zdeňek,2013)

Spirometria: Poskytuje odlíšenie základných porúch ventilácie (obštrukcia a reštrikcia). Zisťujú sa základné pľúcne objemy a stav ventilácie. Tieto parametre sú dôležité k stanoveniu zdravotného stavu pacienta k operačnému zákroku. (Zdeňek,2013)

Scintigrafie skeletu: Toto vyšetrenie slúži k stanoveniu kostných metastáz. Indikácie pri scintigrafii skeletu závisia od typu bronchogenného karcinómu. U malobunečného je súčasťou základného stagingu. U nemalobunečného sa indikuje len u pacientov s podozrením na metastázy. (Zdeňek,2013)

CT mozgu: Indikácie vyšetrenia mozgu závisia na type bronchogenného karcinómu. Pri malobunečnom karcinóme patrí k základnému stagingu. U nemalobunečného je indikované len vtedy, ak sú prítomné klinické príznaky poškodenia mozgu (vertigo, nevoľnosť, zvracanie). (Buchler,2013)

Bronchoskopia: Táto metóda umožňuje odobratie materiálu na histologické vyšetrenie pomocou kliešťov alebo odobrať materiál na cytologické hodnotenie. Bronchoskopické kontroly sú dôležitou súčasťou sledovania pacientov liečených chirurgicky aj konzervatívne. Cieľom terapeutických bronchoskopických vyšetrení je zníženie príznakov vyvolaných nádorom, predovšetkým dušnosť, kašeľ, opakovanie retenčných infekcií. (Buchler,2023)

3. STRATÉGIA LIEČBY

Liečebná stratégia u tohoto typu karcinómu sa u každého typu výrazne odlišuje. Základom liečby počiatočných štádií u nemalobunečného karcinómu je zákrok chirurgický. U pokročilejších štádií sa uplatňuje rádioterapia a chemoterapia. V liečebnom procese malobunečného karcinómu vŕtázi chemoterapia a rádioterapia. Chirurgický zákrok je ojedinelý, ale pri veľmi limitovaných štádiách sa v praxi uplatňuje. Rádioterapia je hlavnou metódou liečby u pokročilého štádia nemalobunečného karcinómu pľúc. Len u malého počtu pacientov je však rádioterapia liečbou prísne kuratívnu (medián prežitia 5-6%), u väčšiny pacientov je pokusom o kuratívnu liečbu len dosiahnutie dlhotrvajúcej stabilizácie nádoru. Kombinovaná chemoterapia (sekvenčná alebo konkomitantná) je indikovaná pacientom v celkovo dobrom stave s pokročilým nemalobunečným nádorom pokiaľ nie je jedna z metód kontraindikovaná. (Jones,2015)

Mimo externej rádioterapie sa využíva intraluminálna aplikácia brachyradioterapie, zvlášť u tumoróznej obštrukcií priedušiek vo vzdialenosti dosiahnuteľnej afterloadingovým prístrojom.

Paliatívna rádioterapia sa využíva s cieľom stabilizácie lokálneho nádoru a k zmenšeniu nádorových buniek pri syndróme hornej dutej žily. (Jones,2015)

Pri poškodení vnútra lumen je možné vyrezanie nádorovej hmoty kliešťami, elektrokauterizáciou, fotodynamickou terapiou, kryoterapiou alebo zavedením stentu. V prípade zúženia dýchacích ciest je možné zavedenie stentu do stien dýchacích ciest alebo je vykonávané mechanické rozšírenie ciest a následne externá rádioterapia. (Jones,2015)

3.1 STRATÉGIA LIEČBY NSCLC

Chirurgická terapia: Základom liečby nemalobunečného karcinómu pľúc pri I a II štádiu je chirurgický resekčný výkon. Neoadjuvantná liečba má veľký prínos pri chirurgickom odstránení nádoru. Predoperačná neoadjuvantná liečba má 3 prístupy: rádioterapia, chemoterapia a chemorádioterapia. Pri III štádiu nádoru je chirurgická liečba možná, ale vyžaduje rizikový zákrok obojstrannej mediastinálnej lymfadenektómie. Najčastejším chirurgickým výkonom (asi 60%) je lobektómia (odstránenie jedného pľúcneho laloku). U pacientov, ktorým nádorová infiltrácia presahuje medzilalokové ryhy je potrebná bilobektómia (odstránenie dvoch pľúcnych lalokov). Lymfadenektómia je neoddeliteľnou súčasťou pľúcnych resekčných výkonov. Ide o veľmi technicky náročný výkon. Pri bronchogénnom karcinóme bolo preukázané takzvané preskakovanie etáží šíriacimi sa metastázami, preto bola požiadavka na vykonanie systematickej lymfadenektómie, ktorá zahŕňa odstránenie všetkých mediastinálnych uzlín. (Shane,2021)

Systémová neoadjuvantná chemoterapia: Je najčastejšiou predoperačnou metódou. Indikáciou pre využitie je III štádium nádoru pľúc. U II štádia môže byť táto metóda len prínosom. Využívajú sa 2-3 cykly s následným zhodnotením a určením vhodného ďalšieho postupu liečby. (Lee,2019)

Konkomitantná chemorádioterapia: Použitie metódy predoperačnej neoadjuvantnej rádiochemoterapie je pri III štádiu karcinómu. U 10-20% pacientov je kompletný ústup nádoru. Samotná chemorádioterapia je indikovaná pri neoperabilnom I, II a III štádiu s relatívne dobrou prognózou (telesná zdatnosť, nulový úbytok na váhe, bez maligného pleurálneho výpotku). Chemorádioterapia vylepšuje regionálnu kontrolu nádoru a minimalizuje výskyt vzdialených sekundárnych metastáz. Dávky žiarenia sa uvádzajú v rozmedzí 50-60 Gy a v prípade minimálneho rezidua môže byť dávka doplnená boostom pri zmenšení cieľového objemu až na 60-66 Gy. (Lee,2019)

Adjuvantná chemoterapia: Cieľom adjuvantnej chemoterapie je hlavne zničenie mikrometastáz a predĺženie celkového života pacienta. Využíva sa pri I, II aj III štádiu. (Lee,2019)

Paliatívna chemoterapia: Je indikovaná u pacientov v celkovo dobrom stave, v štádiu nádoru III a IV alebo pri recidíve nádoru. Jedná sa o takzvanú záchrannú liečbu, ale je treba zvážiť jej prínos nad nežiadúcimi účinkami chemoterapie s prihliadnutím na kvalitu života pacienta. (Lee,2019)

Vybrané režimy konkomitanej rádioterapie

Cisplatina / radioterapia	7-10mg/m ² /deň i.v. 15-30 min. / 60 Gy
Carboplatina / radioterapia	20-25mg/m ² /deň i.v. 10-45 min. / 60 Gy
Paclitaxel / radioterapia	45mg/m ² /i.v. deň 1.,8.,15. / 60 Gy

Tabuľka č.3 Vybrané režimy konkomitantnej radioterapie (Lee,2019)

3.2 STRATÉGIA LIEČBY SCLC

Karcinóm pľúc typu SCLC má veľmi vysoký metastatický potenciál, preto treba k liečbe pristupovať ako k systémovému ochoreniu. Chirurgický zákrok je indikovaný u pacientov s veľmi limitovaným štádiom karcinómu tohto typu. Chemoterapia je často používaná metóda pri limitovanom aj extenzívnom štádiu nádoru. Rádioterapia nasleduje až po ukončení chemoterapie. Ako minimálna dávka sa považuje 50-54Gy. Ožiarenie mozgu znižuje percento mozgových metastáz, zlepšuje bezpríznakové obdobie a dlhšie prežívanie. (Shane,2021)

Chirurgická terapia: Chirurgický zákrok je indikovaný len pacientom s patologicky overeným limitovaným I a II štádiom, ojedinele pri III. Zákrok je dopĺňovaný adjuvantnou chemoterapiou alebo chemorádioterapiou. Takzvaný záchranný zákrok (salvage operation) sa dá využiť pri návrate karcinómu v mieste primárneho minulého výskytu. (Shane,2021)

Chemoterapia: Základným a najčastejším výkonom pri liečbe SCLC je využitie systémovej chemoterapie. Indikuje sa u limitovaného aj extenzívneho štádia. Medián prežitia pred príchodom chemoterapie bol 3 mesiace, teraz je to 10-14 mesiacov. Štandardom prvej línie je využitie platinového derivátu (cisplatina) a etoposidu. Pri limitovanom štádiu, ak je rýchla odpoveď organizmu na chemoterapiu stačí podanie 4 cyklov, po ktorých pacient podstupuje rádioterapiu. Pokiaľ je odpoveď pomalá, ale pacient chemoterapiu dobre znáša, podstupuje 6 cyklov, následne rádioterapiu. Liečba návratu nádoru je závislá na mieste výskytu recidívy a odpovedi na minulé podanie chemoterapie. Pacienti, ktorých odpoveď organizmu na prvé podanie chemoterapie bola minimálna alebo recidíva nastala do 3 mesiacov, majú len malú šancu na úspech druhej chemoterapie. U pacientov, kde došlo k recidíve za dlhšie obdobie ako 3 mesiace, sa podáva rovnaké zloženie chemoterapie ako pri prvej línii. Liečba extenzívneho štádia je individuálna. Systémová chemoterapia predlžuje prežitie a mierni klinické príznaky. U pacientov s remisiou je nariadené striedanie režimov (napr. 6 cyklov CAV a 2 cykly PE), z dôvodu postupného rozvoja chemorezistencie. (Lee,2019)

Kombinácie cytostatik u SCLC

PE			
Cisplatina	80mg/m ² i.v.	Deň 1.	Interval 21 dní

Etoposid	100mg/m ² i.v.	Deň 1.,3.,5.	
CAV(E)			
Cyclophosphamid	1000mg/m ² i.v.	Deň 1.	Interval 21 dní
Doxorubicin	50mg/m ² i.v.	Deň 1.	
Vincristin	1,5mg/m ² i.v.	Deň 1.	
(Etoposid)	60mg/m ² i.v.	Deň 1.-5.	
CV			
Carboplatina	350mg/m ² i.v.	Deň 1.	Interval 21 dní
Etoposid	100mg/m ² i.v.	Deň 1.-3.	

Tabuľka č.4 Kombinácie cytostatik u SCLC (Shane,2021)

4. RÁDIOTERAPIA

Rádioterapia je najčastejšie volenou metódou liečby pri nemalobunečnom karcinóme pľúc a je jedna z 3 pilierov liečby. Vo veľa prípadoch je táto metóda pokusom o kuratívny prístup k liečbe a potenciónnemu dlhotrvajúcemu stabilizovaniu ochorenia. Indikácia radikálnej rádioterapie u nemalobunečného karcinómu je v prípade ak nie je možnosť chirurgického zákroku. Radikálna rádioterapia je základom u lokálne postúpeného NSCLC. Štandardná doporučovaná dávka 60 Gy je pri dnešných technických možnostiach navyšovaná na 65-80 Gy. Vývoj rádioterapie ako napríklad stereotaktická rádioterapia pre včasné štádium, IMRT (Intensity-Guided Radiotherapy) alebo protonová terapia pomohli v liečbe pacientov s týmto typom karcinómu. Paliatívna rádioterapia sa aplikuje s cieľom stabilizácie lokálneho nálezu, za účelom zmenšenia nádorových mäs pri syndróme hornej dutej žily, pri kostných a mozgových metastázach, pri hemoptýze. Rádioterapia zlepšuje kvalitu prežívania pacientov, ale nepredlžuje ho. Technologický vývoj dosiahnutý v oblasti vymedzenia cieľového objemu, plánovania liečby a poskytovania liečby viedol k zvýšeniu účinnosti a zníženiu počtu lokálnych recidív. (Zemanová,2018)

Pokroky v rádioterapii úzko súvisia so schopnosťou zamerať sa priamo na karcinóm a prostredníctvom zobrazovacích metód znížiť poškodenie okolitých zdravých tkanív. IGRT (Image-Guided Radiotherapy) sa využíva v každom kroku od plánovania ožiarenia až po konečné ožiarenie. Zosúladenie pohybu nádoru a orgánov je možné vďaka metóde 4D-CT (štvorrozmerná rádioterapia). Ďalšie spresnenie a významný prínos do rádioterapie má zavedenie breath-gating techniky, pri ktorej pacienta ožiarujeme len v určitých dýchacích cykloch. Týmto sa predchádza nepresnostiam kvôli dýchacím pohybom, dochádza k spresneniu a dodaniu vyššej dávky do tumoru. (Zemanová,2018)

4.1 PLÁNOVANIE LIEČBY ŽIARENÍM

CT simulátor je diagnostický spirálny CT prístroj, ktorý je špeciálne konštruovaný a vybavený softwérom pre zameranie a plánovanie rádioterapie. Je vybavený aj laserovým systémom, ktorý vytvára čiary všetkých troch telesných rovín. Moderné CT dokáže zobrazit' aj dýchacie pohyby, takže môže byť využitá nová metóda Respiratory Gatingu. Najčastejšie sa využíva CT s 16 radami detektorov. Detektory premenia žiarenie na elektrické signály, ktoré reprezentujú hodnoty absorpcie röntgenového žiarenia a tieto sa potom ukladajú na následnú rekonštrukciu. (Zemanová,2018)

4.2 CIEĽOVÉ OBJEMY

Jedna z najdôležitejších podmienok úspešnej rádioterapie je stanovenie správnych cieľových ožiarovacích objemov. K dosiahnutiu maximálneho účinku rádioterapie a minimálneho poškodenia zdravých tkanív je nutné presné zacielenie liečebných objemov. (Šlampa,2013)

Cieľové objemy sú rozdelené do 3 skupín:

GTV (Gross Tumor Volume) objem zahŕňa všetkú makroskopicky viditeľnú nádorovú infiltráciu, ktorá je zobraziteľná rôznymi zobrazovacími metódami.

CTV (Clinical Target Volume) objem zahŕňa subklinické šírenie nádoru.

PTV (Planning Target Volume) objem zahŕňa pohyblivosť karcinómu a nepresnosti pri nastavení a ožarovaní pacienta.

PTV lem pohyblivosti by mal byť vyhodnocovaný individuálne na základe náhodných alebo systematických chýb prístrojov. Za chyby systematické sa považuje napríklad chyba pri plánovanom CT, nepresnosť pri zakreslení značiek na pacienta, v individualite lekára... Najväčšie chyby vznikajú pri stanovení GTV a CTV objemov. Pre zakreslenie objemov sa využívajú zobrazovacie modalita (CT, PET, PET-CT alebo MR). (Šlampa,2013)

Na stanovenie GTV objemu vďaka CT metóde je nutné zobrazenie tkaniva v pľúcnom okne kvôli presnejšiemu zachyteniu objemu tumora. Ale aj tak nie je CT schopné zachytiť mikroskopické šírenie karcinómu. Rozšírenie objemu z GTV na CTV závisí na histologickom type a objeme nádoru. Mikroskopické šírenie nádoru u adenokarcinómu býva 2,69 mm a pre spinocelulárny karcinóm to je 1,48mm. K spresneniu veľkosti a objemu tumoru pomáha vyšetrenie PET, ktoré vďaka tomu, že je v pľúcach atelektáza alebo pľúcny exsudát dokáže prispieť k zmenšeniu ožiarovacieho poľa. (Šlampa,2013)

4.3 DÁVKA ŽIARENIA

Obvyklou dávkou RT je normofrakcionacia 60-66-70 Gy/30-33-35 frakcií/1x denne pre oba typy karcinómu pľúc. Vyššiu citlivosť na rádioterapiu aj chemoterapiu má malobunečný karcinóm aj keď je to prognosticky horšia varianta. Využíva sa taktiež adjuvantná rádioterapia 45-54 Gy a adjuvantná rádioterapia 50-54 Gy. Pri eskalácii dávky z 60 Gy na 74 Gy bolo preukázané výrazné zhoršenie celkového mediána prežitia z 28,7 na 19,5 mesiaca. Tieto údaje sa pripisujú vysokej toxicite žiarenia, s čím je spojené zvýšenie dávky. Hyperfrakcionacia dávky na 1,2-1,5 Gy/2x denne zlepšila celkovú účinnosť liečby a obmedzenie metastáz o 2,5% za cenu zvýšenia akútnej toxicítidy hlavne v oblasti jícnu. Problém hyperfrakcionacie je v požiadavku hospitalizácie pacienta, ktorý musí na druhú dávku čakať minimálne 5-6 hodín. Ak je pri rádioterapii súčasne podávaná chemoterapia, odporúča sa zvýšiť dávku na 74 Gy. Väčšie nádory je možné ožarovať iba paliatívne nižšiou dávkou, pretože pri ožarovaní väčšieho objemu pľúc hrozí vysoké riziko postradiačných zmien na zdravých tkanivách. (Zemanová,2018)

4.4 KRITICKÉ ORGÁNY

Pri plánovaní liečby je okrem nádoru potreba myslieť aj na okolité zdravé tkanivá. Obzvlášť vysoké nároky sa kladú na zdravé pľúca, srdce, miechu a jícen. Tolerančná dávka druhostranných pľúc je 25-35 Gy. Tolerančná dávka miechy je 45 Gy. Tolerančná dávka srdca je 40-50 Gy a tolerančná dávka jícnu je 60 Gy. Pri prekročení týchto dávok u ktoréhokoľvek orgánu je vysoké riziko poškodenia orgánu a pri pľúcach vzniku radiačnej pneumonitídy. (Zemanová,2018)

4.5 3D – CRT

Takzvaná 3D – CRT (konforná rádioterapia) je forma rádioterapie, ktorá využíva 3D obrazov s individuálne tvarovanými cieľovými objemami na ožiarenie len potrebného cieľového tkaniva. Cieľové objemy môžu byť navrhnuté buď z planárnej rádiológie (rontgen) alebo najčastejšie z CT vyšetrenia. 3D – CRT rádioterapia dodáva ožarovaciu dávku do nádoru, pričom minimalizuje poškodenie okolitých zdravých tkanív. Prínos tohoto typu rádioterapie je hlavne pacientom, ktorým bola naordinovaná potenciálne kuratívna rádioterapia. Pri paliatívnom type je predpísaná nižšia dávka rádioterapie, takže efekt 3D – CRT nie je až tak významný. Naplánovanie a konečné spracovanie 3D – CRT vyžaduje mnoho úkonov, ktoré musia byť zahrnuté v ožarovacom pláne, aby bola rádioterapia presná a bezpečná. Prvý z úkonov je precízne znehybnenie pacienta počas celého procesu liečby, využitie najmodernejších zobrazovacích metód na stanovenie cieľových objemov (GTV, CTV, PTV, PRV), plánovanie zväzkov žiarenia, prenesenie plánovacích dát do ožarovacieho prístroja a verifikácia, poloha a dozimetria pacienta.(Giaj,2020)

S príchodom prístrojov ako CT simulátor, prístroje na plánovanie rádioterapie alebo MLC (multi leaf collimator) sa 3D – CRT rádioterapia karcinómu pľúc zjednodušila. Ciele 3D – CRT sú hlavne znížiť poškodenie okolitých tkanív a tým vyhnúť sa včasnej alebo neskorej morbidite. Vďaka dodávke žiarenia do požadovaného objemu sa znížilo ožarované pole o 30-50%. MLC (multi leaf collimator) taktiež znížil čas ožarovania o 5-20%. (Giaj,2020)

Na vykonanie 3D – CRT je požadované, aby stredisko bolo vybavené CT simulátorom, na ktorom sa stanovujú cieľové objemy a celkový priebeh rádioterapie. Pri plánovaní taktiež pomáhajú aj iné modalities ako napríklad MRI, UZ, PET, SPECT... Reprodukovateľná poloha pacienta je základom pri konformnej rádioterapii. Na finálne ožiarovanie sa používa lineárny urýchľovač s MLC kolimátorom. Ideálne by mal byť lineárny akcelerátor vybavený prístrojom na verifikáciu polohy pacienta. Na 3D – CRT sa taktiež môže využívať Co^{60} ožiarovací prístroj. (Giaj,2020)

4.6 4D – CT

Technologické inovácie v oblasti CT vytvorili priestor pre vznik takzvanej štvorrozmernej počítačovej tomografie, pri ktorej sa trojrozmerný objem obsahujúci pohyblivú štruktúru (pľúce) zobrazuje počas určitého časového obdobia, čím sa vytvára dynamický súbor údajov. 4D – CT sa využíva v procese plánovania rádioterapie. Klasicky sa hlavná nádorová masa (GTV) rozšíri tak, aby pokrývala klinický cieľový objem a potom sa vykoná ďalšie rozšírenie na plánovací cieľový objem (PTV). Objem PTV zohľadňuje pohyb medzi určenými frakciami, tj. zmeny v nastavení pacienta, zmenu obrysu tela medzi frakciami a pohyb spôsobený respiračnými pohybmi. Pomocou 4D – CT sa preukázali významné pohyby pri NSCLC s horným a dolným rozsahom 0,81 cm v dolných lalokoch, 0,31 v stredných zónach a 0,11 cm v horných lalokoch. Využitie 4D – CT pri plánovaní liečby karcinómu pľúc zvyšuje šance na lokálnu kontrolu. (Abulimiti,2023)

4.7 RÁDIOTERAPIA S MODULOVANOU INTENZITOU

Intensity modulated radiotherapy IMRT je vylepšená metóda, ktorá vznikla z 3D – CRT. Využíva komplexnú modifikáciu intenzity žiarenia každého lúča, tvaruje objem vysokých dávok žiarenia okolo miesta karcinómu a chráni rizikové orgány a zdravé tkanivá. IMRT sa dnes využíva na liečenie včasného aj neskorého štádia karcinómu pľúc. (Chang,2015)

IMRT pridáva moduláciu fluencie do tvarovania lúčov, čím zlepšuje sústredenie dávky do tumoru a nie do okolia. Existujú dva hlavné typy IMRT. Step and Shoot metóda, pri ktorej je každé pole rozdelené do vytvarovaných subsegmentov. Viac komplexný posuvný spôsob dovoľuje MLC kolimátoru meniť svoj tvar počas ožarovania. Vylepšenie tejto metódy prinieslo metódu VMAT, kde sa lineárny akcelerátor otáča okolo pacienta, sústavne dodáva žiarenie a MLC kolimátor mení svoj tvar, čím vytvára viac ako 100 modifikácií pola žiarenia. Plánovanie 3D – CRT zvyčajne zahŕňa

testovanie rôznych kombinácií tvarov lúčov, uhlov až do dosiahnutia uspokojivého rozloženia požadovanej dávky. Táto metóda je pre IMRT nepraktická kvôli veľkému počtu polí, ktoré vyžadujú veľa konfigurácií MLC kolimátora. Preto plánovanie IMRT využíva inverzné počítačové plánovanie, pri ktorom je požadovaná distribúcia dávky popísaná sériou inštrukcií do počítačového systému, ktorý potom využíva funkciu na tvarovanie lúčov, fluenciu lúčov a hmotnosť zväzku na dosiahnutie požadovaného výsledku. IMRT je viac komplexná technika než 3D – CRT, čož má za následok požiadavky na lepšie plánovacie prístroje, výpočet dávky, algoritmov... Tým, že IMRT využíva inverzné plánovanie, rizikové orgány ako napríklad srdce, dýchacie cesty alebo jícen musia byť do tohoto systému zadané, aby sa vyhlí dodaniu vysokej dávky žiarenia. Toto je veľmi časovo náročné. (Chang,2015)

Dýchacie pohyby pri liečbe karcinómu pľúc ovplyvňujú dávku podávanú pacientovi. Toto vytvára dva efekty pohybu: gradient/blurring a efekt súhry. Efekt gradient/blurring sa vyskytuje ako sa nádor pohybuje a rozmazáva oblasť ožarovania. Tento efekt môže byť kompenzovaný ožarovaním celého vnútorného objemu pomocou gating techniky. Efekt súhry je spôsobený nedostatkom synchronizácie medzi MLC a pohybom nádoru. Výhody IMRT sú napríklad možnosť ochrániť rizikové orgány, lepšie zacielenie na nepravidelné tvary tumoru, možnosť eskalovania dávky, eventualita synchronne ožarovať primárny tumor a viacero iných cieľov. Ale IMRT má aj mnoho nevýhod ako napríklad zvýšený čas na plánovanie a kontúrovanie, náročná požiadavka na stanovenie presných cieľových objemov, požiadavka na riadenie obrazu počas ožarovania, potenciálne možnosť efektu súhry.(Brown,2019)

4.8 OBRAZOM RIADENÁ RÁDIOTERAPIA

V porovnaní s konvenčnou rádioterapiou IGRT image guided radiotherapy zvyšuje biologické účinky rádioterapie a považuje sa za rozšírenie 3D – CRT a IMRT. Zahŕňa pohyb dýchacích ciest počas liečby a chyby polohovania medzi jednotlivými frakciami. Je to najpokročilejšia metóda 4D – CT rádioterapie v oblasti liečby nádoru, ktorá sa vyznačuje presným polohovaním, návrhom plánu a kontrolou. IGRT umožňuje korigovať polohu pacienta, riadiť ožiarovacie lúče v reálnom čase a získavať snímky alebo iné signály počas liečby s cieľom zabezpečiť presnosť liečby. Zobierané obrazy sa využívajú na usmernenie a dodanie dávky žiarenia do cieľovej oblasti na zlepšenie lokálnej kontroly a dlhodobého prežívania u pacientov s pokročilým NSCLC. IGRT možno dosiahnúť pomocou týchto technológií: online CT korekcia, kontrola zadržania dychu a respiračný gating, 4D – CT a technológií sledovania ožarovania v reálnom čase.(Ren,2019)

V priebehu každej stanovenej frakcie sa získavajú 2D alebo 3D snímky pacienta, ktoré sa po

umiestnení porovnávajú s plánovaným obrazom (vopred nakreslené značky na pacientovi), aby sa určila možná chybná poloha pacienta alebo chyba ožarovacieho poľa. Tieto údaje sa potom okamžite korigujú. Na stanovenie snímok sa využíva spirálne alebo cone beam CT.(Ren,2019)

Vzhľadom na individualitu každého pacienta je skutočná šírka ožarovanej oblasti u každého pacienta iná. Preto je potrebné nastaviť individuálnu šírku okrajovej oblasti, údajov o pohybe orgánu a upraviť okraje plánovaného cieľa (PTV). Adaptívnu rádioterapiu je možno dodatočne upraviť pomocou systematických meraní počas liečby. (Ren,2019)

Konvenčná rádioterapia je navrhovaná na základe CT snímok získaných pred zahájením rádioterapie. Ale zmeny v indexe telesnej hmotnosti pacienta, deformáciou nádoru a pohybu okolitých orgánov môžu spôsobiť posun cieľa. Preto CBCT (cone beam CT) je rozšírením IGRT, ktoré umožňuje získať spätnú väzbu o zmenách objemu a polohy cieľového nádoru počas liečby s cieľom analyzovať rozdiel medzi pôvodným plánom a prepracovaním plánu liečby. Táto technika môže zabezpečiť primerané dodanie dávky do cieľovej oblasti a znížiť zbytočné ožarovanie normálneho tkaniva, čím sa minimalizujú vedľajšie účinky rádioterapie. Interferenciu dýchacích pohybov možno zlepšiť technikami ako sú: respiračný gating, sledovanie v reálnom čase a 4D – CT, zatiaľ čo účinnok zmenšenia cieľa možno účinne riešiť včasnou úpravou plánov rádioterapie. Okrem toho pokles hrubého objemu nádoru súvisel s počtom CBCT vyšetrení a časom podávania chemoterapie.(Kilburn,2016)

Ak je cieľová oblasť ovplyvnená dýchacími pohybmi, zadržanie dychu môže dočasne eliminovať tieto pohyby a umožniť tak vytvorenie malej okrajovej oblasti. Pred liečbou pacient vykonáva vhodné dychové cvičenia, aby sa predĺžilo trvanie zadržania dychu počas liečby a zníženie objemu ožarovanych pľúc. Technológia aktívneho respiračného gatingu a hlboké zadržanie dychu v nádychu sú dve možnosti, ktoré sú k dispozícii na minimalizáciu vplyvu dýchacích pohybov. Respiračný gating je technika, ktorá zhromažďuje obrazy z rôznych dýchacích fáz u pacientov s NSCLC a rekonštruuje obrazy pomocou 4D – CT. Môže sa použiť na výpočet a rekonštrukciu dávky v rôznych fázach dýchania s cieľom lepšie eliminovať pohybové artefakty. Napríklad u pacientov s karcinómom pľúc v I a II štádiu a u pacientov so subfrenickými nádormi je vhodnejšia technológia respiračného gatingu s hypofrakcionáciou dávky.(Kilburn,2016)

4.9 PROTÓNOVÁ TERAPIA

Protónová terapia umožňuje lepšiu lokalizáciu dávky, a tým poskytuje potenciálny prostriedok na zníženie toxicity rádioterapie pri liečbe karcinómu pľúc. Na rozdiel od elektrónov a fotónov, ktoré ukladajú svoju energiu v blízkosti povrchu pacienta a poskytujú nižšie dávky v hĺbke primárneho nádoru pľúc alebo v miestach uzlinových metastáz, fyzikálne vlastnosti protónov

umožňujú dodávať energiu v špecifickej hĺbke, ktorá je známa ako Braggov pík. Po dosiahnutí tohto píku sú protóny schopné dosiahnúť rýchly úbytok energie, čo umožňuje zdravým tkanivám na distálnej strane nádoru dostať malú alebo žiadnu dávku. Tento typ rádioterapie môže znížiť dávku žiarenia na minimálnu pre štruktúry ako srdce, jícen, plexus brachialis, miechu a zníženie akútnej a neskorej toxicity liečby. Protónová terapia môže tiež umožniť zvyšovanie dávky, čo zlepšuje lokálnu kontrolu nádoru a kombináciu rádioterapie s chirurgickou liečbou a chemoterapiou. (Grassberger,2015)

Štandardnou liečebnou metódou u pacientov s lokalizovaným typom NSCLC je chirurgický zákrok. Približne 15-20% pacientov však nepodstúpi definitívnu chirurgickú resekciu. U medicínsky inoperabilných pacientoch a u pacientov, ktorí odmietajú chirurgický zákrok, je čoraz častejšia definitívna rádioterapia, ktorá sa poskytuje hypofrakcionáciou dávky alebo SBRT. Vykonalo sa však niekoľko štúdií, ktoré preukázali lepšie celkové pokrytie a zníženie dávok pri protónovej terapii ako pri terapii fotónmi. (Grassberger,2015)

Protónová liečba sa taktiež využíva na liečenie pacientov s pokročilým štádiom NSCLC. Preukázalo sa, že protónova liečba pokročilého NSCLC znižuje ožiarenie zdravých štruktúr vrátane pľúc, jícnu, srdca a miechy. Okrem toho má protónová terapia s modulovanou intenzitou, hoci sa v súčasnosti bežne klinicky nepoužíva, ďalšie dozimetrické výhody oproti klasickej protónovej terapii.(Brooks,2019)

S rastúcim uznaním, že hypofrakcionovaná rádioterapia zlepšuje celkovú kontrolu a prežívanie pacientov s včasným lokálnym štádiom NSCLC, bude protónová terapia určite pokračovať. Pacienti s lokálne pokročilým NSCLC majú pomerný prínos protónovej rádioterapie oproti fotónovej v porovnaní s pacientmi s včasným lokálnym štádiom NSCLC vzhľadom na väčší cieľ objemov.(Brooks,2019)

4.10 STEREOTAKTICKÁ RÁDIOTERAPIA

SBRT je nový liečebný postup pre liečbu pľúcnych karcinómov. Používa vysoké dávky žiarenia dodávané do presne stanoveného cieľového objemu. Pri použití špeciálnych polohovacích pomôcok je možné dodať oveľa vyššiu dávku žiarenia ako pri konvenčnej rádioterapii a zároveň maximálne šetriť okolité zdravé tkanivá. Ide o vysoko konformnú techniku hypofrakcionovanej rádioterapie. SBRT využíva pokroky v technológií na dodanie vysokej dávky žiarenia s vysokou konformitou žiarenia v malom počte dávok. Dávka na frakciu je oveľa vyššia ako pri konvenčnej rádioterapii (12-20Gy vs 2-3Gy). Celkové obdobie liečby je veľmi krátke (5-6 týždňov vs 1-2 týždne). Taktiež sa môže aplikovať aj dávka 5x10 Gy po dobu 3 týždňov. Aplikuje sa biologicky efektívna dávka vyššia ako 100Gy, preto je nutná vysoká presnosť a presné dodanie žiarenia.

Mnohopočetné ožiarovacie lúče sú nasmerované na cieľový objem v rôznych rovinách. V mieste ich priesečníka je dosiahnutá vysoká požadovaná dávka pri šetrení okolitých zdravých tkanív. Dodaním vysokej dávky žiarenia v malom počte frakcií do malého cieľového objemu pri súčasnom šetrení okolitých tkanív je dosiahnutý maximálny letálny účinok žiarenia. Na rozdiel od konvenčnej rádioterapie dochádza k letálnemu poškodeniu nádorových buniek bez možnosti ich reparácie. Vďaka krátkemu celkovému času liečby dochádza k zamedzeniu repopulácie nádorových buniek a vzhľadom na výšku aplikovanej dávky žiarenia nedochádza k reoxygénácii a redistribúcii buniek v bunkovom cykle. Na SBRT sa najčastejšie používajú lineárne urychlovače. Prístroj musí mať cone beam CT a IGRT.(Murray,2017)

SBRT je indikovaná pri histologicky verifikovanom NSCLC. Najčastejšie sa využíva pri solitárnom ložisku ale aj pri viacerých ložiskách maximálne do počtu 3. Pre SBRT sú vhodní pacienti, u ktorých je kontraindikovaná alebo odmietnutá chirurgická liečba. U pacientov nesmie byť intersticiálna pneumonitída a vzdialené a uzlinové metastázy. Dôležitým faktorom je umiestnenie nádoru. Najprv sa začala SBRT využívať pri periférne lokalizovaných nádoroch, neskôr aj pri centrálne uložených. Nádory v blízkosti hrudnej steny môžu spôsobiť bolesti po liečbe. SBRT je kontraindikovaná pri nádoroch, ktoré sú lokalizované v tesnej blízkosti veľkých dýchacích ciest (priedušnica, hlavné priedušky). Pacienti musia byť schopní udržať liečebnú pozíciu počas celého priebehu ožarovania, často 30-60 minút oproti 10-15 minútam pri konvenčnej rádioterapii.(Murray,2017)

Pre zabezpečenie presnosti dodania vysokej dávky žiarenia pri SBRT je nevyhnutné zachovanie rovnakej polohy pacienta počas celého ožarovania. Toto sa dosiahne fixáciou pacienta. V prípade SBRT pľúcnych nádorov dochádza k zmene polohy cieľového objemu aj počas trvania vlastného ožarovania. Plánovanie ako aj následná terapia sa vykonáva v supinačnej pozícii s rukami nad hlavou. Používajú sa fixačné pomôcky. 4D – CT vytvára CT skeny omnoho rýchlejšie ako bežné CT. Dokáže rekonštruovať obraz v sagitálnej, axiálnej a koronárnej rovine, štvordimenzionálne zrekonštruovať a simulovať pohyb tumoru. Na CT skenoch sa stanovujú cieľové objemy. Na samotné ožarovanie sa používajú techniky mnohých koplanárnych alebo nonkoplanárnych MLC tvarovaných polí. Po naplánovaní je dôležitá verifikácia polohy pacienta. Verifikácia polohy sa vykonáva pomocou cone beam CT, ktoré je súčasťou lineárneho urychlovača. Nepresnosť pri 1 frakcii ovplyvní celú liečbu, výsledný efekt a môže viesť k závažným komplikáciám.(Murray,2017)

Pri periférne uložených nádoroch sa používa menší počet frakcií s vyššou dávkou, najčastejšie je dávka na jednotlivú frakciu v rozmedzí 10-20 Gy, počet frakcií je najčastejšie 3. Pri centrálne uložených nádoroch sa počet frakcií pohybuje v rozmedzí 5-8 a dávka na jednotlivú frakciu je

nižšia.(Murray,2017)

Kritickými štruktúrami pri SBRT pľúcnych karcinómoch sú hlavne: miecha (22,5Gy), srdce (37,5Gy), samotné pľúca, hlavné bronchy a trachea (37,5Gy), jícnu (32,5Gy).(Murray,2017)

Toxicita závisí od celkovej dávky, frakcionácie, veľkosti cieľového objemu, rádiosenzitivity rizikového orgánu. Môže byť včasná alebo neskorá. Včasná sa charakterizuje ako zmeny, ktoré vzniknú v súvislosti s terapiou do 3 mesiacov od začiatku. Neskorá vzniká mesiace až roky po ožarovaní. Výskyt závažnej toxicity je zvyčajne menej než 5%. Najčastejšia je toxicita v súvislosti s poškodením pľúc, keďže sú jedným z najcitlivejších orgánov na radiačné poškodenie. Patrí sem napríklad postradiačná pneumonitída. Môže dôjsť aj k poškodeniu dýchacích ciest a ciev. Výsledkom môžu byť striktúry alebo perforácia. Neskorá toxicitída je charakterizovaná hlavne vznikom pľúcnej fibrózy. Poškodenia jícnu vznikajú už pri nízkej dávke, ale však bývajú reparaibilné. Pri lokalizácii nádoru v blízkosti srdca sú zmeny ťažkého stupňa ojedinelé. Jedná sa o perikartitídu.(Murray,2017)

5. BRACHYTERAPIA

Brachyterapia karcinómu pľúc s vysokým dávkovým príkonom (HDR-BT) je osvedčenou metódou lokálnej liečby pacientov s inoperabilnými nádormi tracheobronchiálneho systému. S cieľom zmierniť príznaky a zlepšiť stav pacientov je vhodnejšie použiť metódu, ktorá sa relatívne ľahko vykonáva a má minimálne komplikácie. Umiestnením rádioaktívneho zdroja do blízkosti nádoru alebo do nádoru sa do nádoru dostáva vysoká dávka žiarenia. Znižuje sa tak pravdepodobnosť poškodenia zdravých tkanív, pretože terapeutickú dávku žiarenia dostáva len malé množstvo tkaniva. Ako už bolo spomenuté, hlavnými klinickými príznakmi sú dyspnoe, kašeľ, hemoptýza a bolesť a niektorí pacienti majú pri diagnóze viac ako len jeden príznak, sú tieto príznaky znakom pre endobronchiálnu brachyterapiu. Definitívne rozhodnutie o brachyterapii je založené na klinickom vyšetrení, bronchoskopii s presnou dokumentáciou miesta a veľkosti obštrukcie, RTG vyšetrením hrudníka, ktoré je doplnené o CT, MR alebo PET vyšetrenie alebo endobronchiálnou echografiou.(Bojovic,2021)

Rozhodnutie o brachyterapii sa musí prijať na základe individuality každého pacienta. Medzi najčastejšie uvádzané kontraindikácie brachyterapie patrí: periférna lokalizácia nádoru, Pancoastov nádor, veľký vonkajší tlak (kompresia lymfatických uzlín). V mnohých prípadoch je brachyterapia život **zachraňujúcim** postupom.(Bojovic,2021)

5.1 ENDOBRONCHIÁLNA BRACHYTERAPIA

Najbežnejšou technikou brachyterapie je endobronchiálna brachyterapia, ktorá sa vykonáva zvnútra priedušnice umiestnením jedného alebo dvoch aplikátorov s následným zavedením do priedušnice alebo priedušiek. Najprv sa musí cez príslušné dýchacie cesty zaviesť vodiaci drôt, ktorý prechádza priamo operačným kanálom optického bronchoskopu. Manipulácia s vodiacim drôtom cez čiastočne upchatý lumen si vyžaduje zručnosť, najmä v horných lalokoch priedušiek. U mnohých pacientov sa pri neúmyselnom dotyku aplikátora s pohrudnicou vyvolá dočasná pleuritická bolesť. Po umiestnení brachyterapeutického aplikátora sa do aplikátora vložia neaktívne značkovacie vlákna. Vyhotoví sa predozadný a pravý/ľavý bočný röntgenový snímok. Podľa týchto snímkov sa vyhodnotí presné zameranie aplikátora. Aktívna dĺžka nádoru pri HDR-BT sa vyhodnocuje ako vzdialenosť medzi prvým a posledným rádioaktívnym zdrojom. HDR-BT afterloadingové prístroje obsahujú mikroprocesor, ktorý riadi presnosť zdroja po pružnom aplikátore do určenej oblasti a automaticky ho stiahne po ukončení liečby. HDR-BT sa najčastejšie praktizuje kvôli krátkej dobe, počas ktorej sa využíva intraluminálny aplikátor ako aj minimálnemu ožiareniu zdravotníckeho personálu.(Bojovic,2021)

5.2 INTERSTICIÁLNA BRACHYTERAPIA

Pri periférnych nádoroch, ktoré sú z rôznych dôvodov neoperabilné a pri bronchoskopii nedostupné, sa môže využiť permanentná intersticiálna brachyterapia. Pacienti postihnutí karcinómom pľúc majú mnohokrát obmedzené pľúcne kapacity, buď z dlhodobého poškodenia v dôsledku výrazného fajčenia alebo kvôli niektorému z fyziologických dôvodov. Potenciálne možnosti liečby zahŕňajú sublobárnu resekciu s brachyterapiou pľúc I¹²⁵. Permanentná aplikácia rádioizotopu I¹²⁵ sa môže bezpečne použiť v oblastiach, kde je celková dávka prijateľného žiarenia zvyčajne obmedzená neskorou toxicitou, napríklad v tesnej blízkosti miechy. Pri včasnom štádiu NSCLC sa pridaním intrasticiálnej brachyterapie k sublobárnej resekcii zlepšila predpokladaná miera lokálnej kontroly a celkové prežívanie v porovnaní so samotnou sublobárnou resekciou. Pri pokročilom štádiu nádoru alebo pozitívnym napadnutím lymfatických uzlín viedlo pridanie brachyterapie pri operácii k priaznivej miere lokálnej kontroly a prežívania.(Bojovic,2021)

5.3 VEDĽAJŠIE ÚČINKY BRACHYTERAPIE

Akútne nežiadúce účinky súvisiace so samotným liečebným postupom sa prejavujú v 1-3% všetkých aplikáciách a pozostávajú z pneumotoraxu, bronchospazmu, hemoptýzy, pneumónie, srdcovej arytmie, zástavy srdca alebo hypotenzie. Určité problémy vznikajú pri hodnotení výskytu neskorých komplikácií, ktoré sa vyskytujú týždne až mesiace po brachyterapii, pretože niekedy je ťažké rozlíšiť,

či ide o komplikácie spôsobené progresiou nádoru alebo rádioterapiou. Medzi rizikové faktory hemoptýzy patria: vysoká dávka BRT, niekoľko brachyterapeutických frakcií, lokalizácia nádoru v ľavom hornom laloku... Miera výskytu hemoptýzy je 0 – 18,9%. Avšak väčšina hemoptýz je spôsobená progresiou nádoru. Miera výskytu tracheoezofageálnej fistuly je 5,3%. Neskoré účinky ako napríklad chronická radiačná bronchitída, stenóza priedušiek, sa samozrejme vyskytujú len u dlhodobo prežívajúcich pacientov a to u 4 – 13%. (Bojovic,2021)

6. PROFYLAKTICKÉ OŽIARENIE MOZKOVNY

Profylaktické ožiarenie mozkovny je už dlhodobo súčasťou terapie malobunečného karcinómu pľúc. Dôvodom pre zaradenie do terapie je, že u viac ako 50% pacientov, ktorí sa dožívajú 2 rokov, sa objavujú metastázy do mozgu buď samostatne alebo ako súčasť ďalších orgánových metastáz. Znižuje incidencia mozgových metastáz a taktiež zlepšuje bezpríznakové obdobie a prežívanie. V súčasnosti je PCI indikovaná pacientom, u ktorých bola dosiahnutá kompletná remisia a ukončená chemoterapia. (Diwanji,2017)

7. SCREENING KARCINÓMU PĽÚC

Nádor pľúc má niekoľko vývojových štádií. Najlepšia šanca na vyoperovanie a zachytenie je v prvom až druhom štádiu ochorenia. Pacienti s nádorom pľúc však prídu väčšinou v neskorších štádiách, kedy už nádor nejde vyoperovať. Screening pľúc je jedna z možností ako tento nádor zachytiť. Týka sa ľudí vo veku 55-75 rokov, aktívnych alebo pasívnych fajčiarov. U ľudí po 40 rokoch vznik karcinómu pľúc nie je tak výrazný. Cieľom screeningu je odhaliť karcinóm v časnom štádiu, kedy je lokalizovateľný a dá sa vyoperovať. Metóda screeningu je takzvaná nízкодávková CT (low-dose computed tomography). Radiačné zaťaženie ľudí je nízke a je nebolestivé.

(Zdravotní pojišťovna,2020)

ZÁVER

Témou tejto prehľadovej bakalárskej práce bola rádioterapia karcinómu pľúc. Bronchogénnymi karcinómami označujeme karcinómy, ktoré sa nachádzajú v prieduškách alebo vznikajú v pľúcnom parenchýme. Rádioterapia je nezastupiteľná metóda v liečbe skorého aj neskorého štádia tohto ochorenia.

Prvým cieľom bolo sumarizovať poznatky o charakteristike karcinómu pľúc. Tejto problematike sa venujú kapitoly 1 a 2, kde je rozpísaná anatómia pľúc a celkový výskyt, symptómy a delenie karcinómu na dve základné skupiny. Stanovenie diagnózy taktiež patrí k diagnostike nádoru pľúc.

Druhým cieľom bolo sumarizovať poznatky o delení a liečbe karcinómu pľúc, čomu sa venuje kapitola 2 a 3. Karcinóm sa delí na nemalobunečný a malobunečný karcinóm pľúc. NSCLC predstavuje 80% všetkých diagnostikovaných karcinómov pľúc. 20% predstavuje SCLC. Liečba karcinómu pľúc je komplikovaná, pretože je jeho záchyt v neskorom štádiu. Jednými z možností sú chirurgický zákrok, chemoterapia a rádioterapia, ktorej je venovaná 4 kapitola tejto práce.

Rádioterapia je najčastejšie volenou metódou liečby pri nemalobunečnom karcinóme pľúc a je jedna z 3 pilierov liečby. Vo veľa prípadoch je táto metóda pokusom o kuratívny prístup k liečbe a potenciónnemu dlhotrvajúcemu stabilizovaniu ochorenia. Týmto je splnený aj tretí cieľ a to sumarizácia poznatkov o moderných trendoch rádioterapie.

Posledný cieľ bolo sumarizovať poznatky o screeningu karcinómu pľúc. Tomuto sa venuje posledná kapitola, ktorá sa venuje novému trendu skorého zachytenia nádorového ochorenia pľúc a to screeningovému programu na identifikáciu karcinómu pľúc.

Táto bakalárska práca by mohla slúžiť ako prvotné zoznámenie s problematikou karcinómu pľúc, jeho charakteristikou, diagnostikou a typmi liečby. Je určená pre onkologických rádiologických asistentov a pre študentov zdravotníckych škôl.

REFERENČNÝ ZOZNAM

1. ABULIMITI, M., YANG, X., LI, M., HUAN, F., ZHANG, Y., & JUN, L. (2023). Application of four-dimensional cone beam computed tomography in lung cancer radiotherapy. *Radiation oncology (London, England)*, 18(1), 69.
2. BUCHLER, T. (2023). *Klinická onkologie*, MAXDORF
3. BRIERLEY, J., GOSPODAROWICZ, M., WITTEKIND, CH., (2023). *TNM klasifikace zhoubných novotvarů*, 8. vydání., Grada.
4. BOJOVIĆ, M., LALIĆ, N., BOŠKOVIĆ, T., ILIĆ, M., IVANOV, O., LIČINA, J., NIKOLIN, B., Kalember, S. (2021). High-dose-rate endobronchial brachytherapy in the management of advanced lung cancer - comparison according to the presence of lung atelectasis. *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo*, 149(11/12), 696–701.
5. BROOKS, E. D., NING, M. S., VERMA, V., ZHU, X. R., & CHANG, J. Y. (2019). Proton therapy for non-small cell lung cancer: the road ahead. *Translational lung cancer research*, 8(Suppl 2), S202–S212.
6. BASUMALLIK, N (2023), *Small Cell Lung Cancer*, StatPearls Publishing.
7. BAKER, S., DAHELE, M., LAGERWAARD, F. J., & SENAN, S. (2016). A critical review of recent developments in radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Radiation oncology (London, England)*, 11(1), 115.
8. BROWN, S., BANFILL, K., AZNAR, M. C., WHITEHURST, P., & FAIVRE FINN, C. (2019). The evolving role of radiotherapy in non-small cell lung cancer. *The British journal of radiology*, 92(1104).
9. ČIHÁK, R. (2013). *Anatomie 2*, Grada Publishing, a.s.

10. CHAN, C., LANG, S., ROWBOTTOM, C., GUCKENBERGER, M., FAIVRE-FINN, C.(2014). Intensity-modulated radiotherapy for lung cancer: current status and future developments. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 9(11), 1598–1608.
11. CHANG J. Y. (2015). Intensity-modulated radiotherapy, not 3 dimensional conformal, is the preferred technique for treating locally advanced lung cancer. *Seminars in radiation oncology*, 25(2), 110–116.
12. DIWANJI, T. P., MOHINDRA, P., VYFHUIS, M., SNIDER, J. W., 3rd, KALAVAGUNTA, C., MOSSAHEBI, S., YU, J., FEIGENBERG, S., & BADIYAN, S. N. (2017). Advances in radiotherapy techniques and delivery for non-small cell lung cancer: benefits of intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, and stereotactic body radiation therapy. *Translational lung cancer research*, 6(2), 131–147.
13. FIALA,P., VALENTA,J., EBERLOVÁ,L.(2015). *Stručná anatomie člověka*, Univerzita Karlova v Praze, Nakladatelství Karolinium.
14. GATELY, K. (2013). *Lung Cancer: A comprehensive Overview*. Nova Science Publishers, Inc.
15. GIAJ-LEVRA, N., BORGHETTI, P., BRUNI, A., CIAMMELLA, P., CUCCIA, F., FOZZA, A., FRANCESCHINI, D., SCOTTI, V., VAGGE, S., ALONGI, F. (2020). Current radiotherapy techniques in NSCLC: challenges and potential solutions. *Expert review of anticancer therapy*, 20(5), 387–402.
16. GRASSBERGER, C., DOWDELL, S., SHARP, G., & PAGANETTI, H. (2015). Motion mitigation for lung cancer patients treated with active scanning proton therapy. *Medical physics*, 42(5), 2462–2469.
17. HUANG, C. Y., JU, D. T., CHANG, C. F., MURALIDHAR REDDY, P., & VELMURUGAN, B. K. (2017). A review on the effects of current chemotherapy drugs and natural agents in treating non-small cell lung cancer. *BioMedicine*, 7(4), 23.

18. JONES, G. C., KEHRER, J. D., KAHN, J., KONERU, B. N., NARAYAN, R., THOMAS, T. O., CAMPHAUSEN, K., MEHTA, M. P., KAUSHAL, A. (2015). Primary Treatment Options for High-Risk/Medically Inoperable Early Stage NSCLC Patients. *Clinical lung cancer*, 16(6), 413–430.
19. KILBURN, J. M., SOIKE, M. H., LUCAS, J. T., AYALA-PEACOCK, D., BLACKSTOCK, W., ISOM, S., KEARNS, W. T., HINSON, W. H., MILLER, A. A., PETTY, W. J., MUNLEY, M. T., & URBANIC, J. J. (2016). Image guided radiation therapy may result in improved local control in locally advanced lung cancer patients. *Practical radiation oncology*, 6(3), e73–e80.
20. LEE S. H. (2019). Chemotherapy for Lung Cancer in the Era of Personalized Medicine. *Tuberculosis and respiratory diseases*, 82(3), 179–189.
21. MURRAY, P., FRANKS, K., & HANNA, G. G. (2017). A systematic review of outcomes following stereotactic ablative radiotherapy in the treatment of early-stage primary lung cancer. *The British journal of radiology*, 90(1071).
22. NAGAH, A., AMER, A. (2021). Different Mechanisms of Cigarette Smoking-Induced Lung Cancer. *Acta biotheoretica*, 69(1), 37–52.
23. NIIBE, H., NAKAYAMA, Y., & HAYAKAWA, K. (1989). Gan to kagaku ryoho. *Cancer & chemotherapy*, 16(8 Pt 1), 2531–2536.
24. O'BRIEN, M., BESSE, B., AWAD, M. M. (2022). *Fast Facts: Non-Small-Cell Lung Cancer: Vol. Second Edition*, S. Karger
25. REN, X. C., LIU, Y. E., LI, J., & LIN, Q. (2019). Progress in image-guided radiotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer. *World journal of radiology*, 11(3), 46–54.
26. SAADEDDIN, A. (2012). Radiotherapy for NSCLC: review of conventional and new treatment techniques. *Journal of infection and public health*, 5 Suppl 1, S45–S49.
27. SHANE, B. CLARK, ALSUBAIT, S, *Non-Small Cell Lung Cancer*, StatPearls Publishing.

28. ŠLAMPA P. (2013). Jak pracuje extraradioterapie z Brna. Medical tribune.cz.
Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/22250-jakpracuje-extraradioterapie-z-brna>
29. WILLERS, H., AZZOLI, C. G., SANTIVASI, W. L., & XIA, F. (2013). Basic mechanisms of therapeutic resistance to radiation and chemotherapy in lung cancer. Cancer journal (Sudbury, Mass.), 19(3), 200–207.
30. ZDEŇEK, A., KREJČÍ, M., VORLÍČEK, J. (2013). Speciální onkologie, Galén
31. ZEMANOVÁ, M. (2018). Pokroky v radioterapii karcinomu plic
Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2018/04/02.pdf>
32. ZDRAVOTNÍ POJIŠŤOVNA. (2020). Screening Karcinomu Plic - pilotní Projekt.
Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky.
<https://www.zpmvcr.cz/pojistenci/prevence/screeningove-programy/screening-karcinomu-plic-pilotni-projekt>

ZOZNAM SKRATIEK

ČR - Česká republika

napr. - napríklad

ORL – otorinolaryngo

CHOPN - chronická obstrukčná pľúcna choroba

Rb - retinoblastomový gén

PTEN - homológ fosfatázy a tenzínu

CDKN2A - gén inhibítora cyklin-dependentnej kinázy 2A

CDKN2B - gén inhibítora cyklin-dependentnej kinázy 2B

CYP - cytochróm

CNS - centrálny nervový systém

TNM - tumor,noduli,metastasis

č. - číslo

NSCLC - nemalobunečný karcinóm pľúc

SCLC- malobunečný karcinóm pľúc

CT - počítačová tomografia

MR - magnetická rezonancia

PET - pozitronová emisná tomografia

PET/CT - pozitronová emisná tomografia/počítačová tomografia

Gy - Gray

mg - miligram

m² - meter štvorcový

min. - minúta

i.v. - intravenózne

CAV - cyclophosphamid,doxorubicin,vincristin

PE - etoposid, cisplatina

CV - carboplatina, etoposid

IMRT - radioterapia s modulovanou intenzitou

IGRT - obrazom riadená rádioterapia

4DCT - štvorrozmerná počítačová tomografia
GTV - Gross tumor volume
CTV - clinical target volume
PTV - planning target volume
RT - rádioterapia
3DCRT - trojrozmerná počítačová tomografia
MLC - multi leaf collimator
UZ - ultrazvuk
SPECT - jednofotonová emisná počítačová tomografia
Co60 - Cobalt 60
cm- centimeter
mm - milimeter
VMAT - Volumetric modulated arc therapy
2D - dvojrozmerná
3D - trojrozmerná
CBCT - cone beam počítačová tomografia
SBRT - stereotaktická rádioterapia
HDRBT – vysokodávková brachyterapia
RTG - röntgen
I125 - jod 125
BRT – brachyterapia
PCI – profylaktické ožiarenie mozkovny