

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Otto Bittner

**Radikální radioterapie z pohledu možnosti eskalace dávky a
šetření zdravých tkání**

(využití metod IGRT, IMRT a řízeného dýchání)

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Yvona Klementová

Olomouc 2019

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně a použil jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 4. března 2019

Podpis autora

Děkuji MUDr. Yvoně Klementové za odborné vedení při zpracování bakalářské práce
a za připomínky při její tvorbě.

Anotace

Typ závěrečné práce:	Bakalářská práce
Téma práce:	Radikální radioterapie z pohledu možnosti eskalace dávky a šetření zdravých tkání (využití metod IGRT, IMRT a řízeného dýchání)
Název práce:	Radikální radioterapie z pohledu možnosti eskalace dávky a šetření zdravých tkání (využití metod IGRT, IMRT a řízeného dýchání)
Název práce v AJ:	The Radical Radiotherapy from the View of Dose Escalation and Healthy Tissues Sparing (The Use of IGRT, IMRT and Gated Breathing Methods)
Datum zadání:	2018-10-01
Datum odevzdání:	2019-03-04
Vysoká škola, fak., ústav:	Univerzita Palackého v Olomouci Fakulta zdravotnických věd Ústav radiologických metod
Autor práce:	Bittner Otto
Vedoucí práce:	MUDr. Yvona Klementová
Oponent práce:	MUDr. Vlastislav Šrámek, Ph.D., MBA

Abstrakt v ČJ:

Tato bakalářská práce má za cíl shrnout nejnovější poznatky o radikální radioterapii využívající metod modulované intenzity a obrazové verifikace. Bakalářská práce se zabývá popisem cílových objemů a možnostmi hodnocení kvality jejich ozáření z hlediska eskalace dávky v cílovém objemu a šetření zdravých tkání. Dále jsou v práci uvedeny principy metod konformní radioterapie, IMRT, IGRT a řízeného dýchání.

Abstrakt v AJ:

This bachelor thesis has set an objective to sum up the newest findings about the radical radiotherapy using methods of modulated intensity and image guided verification. The bachelor thesis deals with the description of the target volumes and the options of the quality evaluation of irradiation of these volumes from the viewpoint of dose escalation and healthy

tissue sparing. Further there are presented the principles of the conformal radiotherapy, IMRT, IGRT and gated breathing.

Klíčová slova v ČJ: radikální radioterapie, cílový objem, index konformity, index homogeneity, konformní radioterapie, IMRT, IGRT, řízené dýchání

Klíčová slova v AJ: radical radiotherapy, target volume, conformity index, homogeneity index, conformal radiotherapy, IMRT, IGRT, gated breathing

Rozsah: 40 stran / 0 příloh

Obsah

Úvod	7
1 Radikální radioterapie a šetření zdravých tkání	9
1.1 Zařazení radioterapie mezi ostatními léčebnými metodami.....	9
1.2 Cílový objem a jeho vymezení při radioterapii	10
1.2.1 Index konformity.....	11
1.2.2 Index homogenity.....	16
1.3 Inverzní plánování ozáření	17
1.4 Frakcionace a eskalace dávky.....	17
1.4.1 Eskalace dávky u nemalobuněčného karcinomu plic.....	18
1.5 Úloha radiologického asistenta v radioterapii	19
2 IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy).....	21
2.1 Operační módy IMRT	22
2.2 Lineární urychlovač.....	24
3 IGRT (Image-Guided Radiation Therapy).....	26
3.1 Verifikační technologie	26
3.1.1 On-line a off-line hodnocení	28
3.2 Alternativní metody obrazové navigace	29
4 Metoda řízeného dýchání (Respiratory Gating Method).....	31
4.1 4D - CT.....	31
4.2 Provedení řízeného dýchání.....	32
Závěr.....	34
Referenční seznam	35
Seznam zkratk	39

Úvod

Radioterapie představuje vedle chirurgie, chemoterapie, hormonální léčby a biologické léčby (též imunoterapie) léčebnou metodu, která se zabývá léčbou tumorů a některých nenádorových afekcí pomocí ionizujícího a neionizujícího záření. Léčba onkologických onemocnění je komplexní proces, během kterého se často upřednostňuje použití více léčebných modalit. Radioterapii můžeme tedy použít jako doplněk k chirurgické léčbě nebo jako kombinaci s chemoterapií nebo ji můžeme použít zcela samostatně. Množství způsobů, jak zkombinovat jednotlivé léčebné modalitty, je celá řada. Vždy ovšem volíme takovou komplexní léčbu, která je v nejlepším zájmu pacienta.

Radioterapii, a vůbec i ostatní léčebné modalitty, dělíme na dvě základní kategorie - radikální a paliativní. Cílem radikální je kompletní vyléčení pacienta. Paliativní léčba je léčba symptomatická, primárním cílem je zde zmírnění potíží pacienta a až sekundárním cílem je odstranění tumoru (Ajithkumar et al., 2011, s. 15).

V této práci se budu zabývat radikální radioterapií z několika specifických hledisek: šetření zdravých tkání, eskalace dávky, využití metody řízeného dýchání při ozařování a ozařovacími technikami IMRT a IGRT.

Základními otázkami bakalářské práce tedy jsou:

Jaké jsou nejnovější poznatky z hlediska využití ozařovacích technik při maximálním možném šetření zdravých tkání?

Jaké jsou nejnovější poznatky o radikální radioterapii pomocí metod IMRT, IGRT a řízeného dýchání a jaké je jejich uplatnění v praxi?

Cílem práce bylo shrnutí dohledaných publikovaných poznatků o výše zmíněné problematice. Dále byly stanoveny následující dílčí cíle:

Cíl 1: Předložit poznatky týkající se hodnocení ozařovacích technik z hlediska šetření zdravých tkání a eskalace dávky uvnitř cílového objemu.

Cíl 2: Předložit poznatky o principech IMRT, IGRT a řízeného dýchání.

Cíl 3: Předložit poznatky o možnostech použití daných opatření pro šetření zdravých tkání a použití metod IMRT, IGRT a řízeného dýchání v praxi.

Pro získání základního přehledu o dané problematice byly využity následující zdroje:

1. BAUER, Jan, 1994. *Onkologie praktického lékaře*. Praha: Anomal, 81 s. ISBN 80-901474-1-0.
2. BINAROVÁ, Andrea, 2010. *Radioterapie*. 1. vyd. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, Fakulta zdravotnických studií, 253 s. ISBN 978-807368-701-4.
3. DOLEŽEL, Martin, 2011 *Cílená radioterapie karcinomu prostaty*. Hradec Králové: Nucleus HK, 96 s. ISBN 978-80-87009-81-9.
4. ŠLAMPA, Pavel., 2014. *Radiační onkologie v praxi*. 4. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 353 s. ISBN 978-80-86793-34-4.
5. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA, 2007. *Radiační onkologie*. Praha: Galén, xviii, 457 s. ISBN 978-80-7262-469-0.

Poznatky byly získány prostřednictvím rešeršní činnosti, která se uskutečnila v době od října 2018 do února 2019. Při vyhledávání byla zadávána následující hesla: radikální radioterapie, šetření tkání, IMRT, IGRT, řízené dýchání, cílový objem, index konformity, index homogenity a jejich anglické ekvivalenty.

Při hledání odborných článků byly využity databáze Medvik, EBSCO a PubMed. Celkový počet nalezených článků byl 643. Z tohoto počtu jsem vybral 25 článků, které nejlépe vyhovovaly potřebám této práce. Ostatní články jsem do práce nezařadil kvůli nesplnění vyhledávacích kritérií, nevhodnému nebo redundantnímu obsahu.

1 Radikální radioterapie a šetření zdravých tkání

Na začátku každé onkologické léčby je nutné stanovit vhodnou strategii léčby, která určí, jakých léčebných modalit bude při léčbě využito. V případě zařazení radioterapie jako léčebné modality je rozhodující přínos radioterapie pro daného pacienta. Tento přínos je stanoven celou řadou kritérií, a to: radiosenzitivitou tumoru, jeho polohou a radiosenzitivitou kritických orgánů, celkovým stavem pacienta, jeho komorbiditami a možnostmi či nemožnostmi chirurgického řešení, je nutné vzít v úvahu také celkovou radiační zátěž pacienta s ostatními modalitami vzhledem k jejím nežádoucím účinkům. Ostatní léčebné modality nelze také zvažovat bez jejich negativních účinků a vzájemných interakcí.

Chirurgická léčba je nepoužitelná v případě inoperabilních nádorů nebo u pacientů ve špatné fyzické kondici. Chemoterapie má zase cytotoxický účinek i na zdravé tkáně. Je proto nutné zvolit takovou kombinaci (strategii léčby), která dokáže maximalizovat přínos léčby a minimalizovat její negativní dopady.

Volba léčebné modality při komplexní léčbě rakoviny závisí na mnoha faktorech: výchozí tkáň tumoru, věrnost napodobování výchozí tkáně (grading = míra diferenciacce nádoru), velikost nádoru, zasažení okolních lymfatických uzlin nádorem, přítomnost metastáz, tolerance těla pacienta k dané léčbě apod. (Abotaleb et al., 2017, s. 1 - 4)

1.1 Zařazení radioterapie mezi ostatními léčebnými metodami

Radikální radioterapii nemůžeme používat jako systémovou (celotělovou) léčbu. Celotělové ozařování se používá v případě paliativní léčby hematologických malignit nebo k dosažení imunosuprese před transplantací kostní dřeně.

Chirurgická léčba se uplatňuje u solidních a operabilních nádorů a metastáz. Dle lokalizace nádoru je často významné pro pacienta odstranění spádových uzlin (nebo první tzv. sentinelové uzliny). Detekce a histologické vyšetření sentinelové uzliny je významné pro stážování, prognózu onemocnění a v případě negativního nálezu v sentinelové uzlině nezatěžuje pacienta provedením lymfadenektomie, čímž přispívá ke snížení komplikací (především lymfedému u pacientek s karcinomem prsu). Chirurgie ale opět nemůže být léčbou systémovou. (Bauer, 1994, s. 19 - 21)

Chemoterapie je systémová léčba. Využívá cytotoxického účinku cytostatik, která můžeme podávat parenterálně, méně často i perorálně. V některých případech můžeme cytostatika aplikovat lokálně (nesystémově) - na kůži, do pleurální nebo peritoneální dutiny nebo do močového měchýře. K faktoru ovlivňujícímu výsledný efekt léčby cytostatiky patří terapeutický poměr, tj. poměr citlivosti nádorových a zdravých buněk na cytostatika (Ajithkumar et al., 2011, s. 31 - 32).

Hormonální léčba je léčba systémová. Má menší toxicitu a lepší toleranci než chemoterapie. Účinek je závislý na tom, zda nádorové buňky mají na svém povrchu hormonální receptory. Hormonální léčba zastavuje proliferaci nádorových buněk. Pokud je nádor složený z více druhů buněk, pak vlivem této léčby začnou v nádoru převládat ty buňky, které nemají hormonální receptory. (Ajithkumar et al., 2011, s. 40 - 41)

Biologická léčba, využívá látky zvané modifikátory biologické odpovědi. Tato léčba cíleně působí pouze na nádorové buňky, protože se svými pochody jednoznačně odlišují od zdravé populace buněk. Biologická léčba je léčba systémová. Některá biologická léčiva brání prostřednictvím buněčných signálů dělení nádorových buněk, jiné jim vydají příkaz k apoptóze. Biologická léčba, protože je cílená, má méně nežádoucích účinků než chemoterapie., (Ajithkumar et al., 2011, s. 41)

Šetření zdravých tkání pacienta (ať už se jedná o radioterapii nebo chemoterapii) začíná již zde na začátku, zvolením správné strategie léčby!

1.2 Cílový objem a jeho vymezení při radioterapii

V případě radioterapie je účelem dosáhnout pokud možno maximální dávky v nádorovém ložisku a ideálně nulové dávky ve zdravých tkáních.

Při vytváření ozařovacího plánu je nutné nejprve definovat cílový objem, který je tvořen samotným nádorem a jeho bezprostředním okolím. ICRU report 50 a 62 definuje následující objemy:

- 1) **GTV (Gross Tumor Volume)** - oblast vlastního nádoru jednoznačně určená diagnostickými zobrazovacími metodami.
- 2) **CTV (Clinical Target Volume)** - zahrnuje GTV a bezpečnostní lem potenciálního šíření nádoru v subklinické formě, eventuálně i svodný lymfatický systém.

- 3) **PTV (Planning Target Volume)** - zahrnuje CTV a další bezpečnostní lem zahrnující možné odchylky v případě fyziologických pohybů nádoru (vlivem dýchání, motilitou gastrointestinálního traktu, náplní močového měchýře a rekta), říkáme mu **IM (Internal Margin)**. A dále PTV zahrnuje ještě lem **SM (Set up Margin)** zohledňující drobné odchylky v nastavení pacienta.
- 4) **TV (Treated Volume)** - léčený objem, je to objem, který je určen izodózou (standartně 95% izodóza), která dodá do všech míst PTV alespoň 95 % terapeutické dávky. Jestliže se během terapie nějak změní poměry a PTV není zcela obklopen TV, je nutné přepracovat ozařovací plán.
- 5) **IV (Irradiated Volume)** - jedná se objem, který je ozařován významnou dávkou. Je ohraničen 50% izodózou.
(Šlampa, 2014, s. 10 - 11)

Je-li nádor umístěn v blízkosti kritických orgánů, musí se brát v úvahu další objem, tzv. **OAR (Organ at Risk Volume)**, tedy objem kritických orgánů, který je určen anatomicky. Další objem **PRV (Planning Organ at Risk Volume)** zahrnuje pohyby a změny velikosti kritických orgánů a nepřesnosti při nastavování pacientů. Ozařovací plán je vytvářen potom tak, aby byla doručena dostatečná terapeutická dávka do PTV a zároveň co nejméně ozářená oblast PRV. (ICRU, 2010, s. 49 - 52)

ICRU report 83 bere v úvahu ještě jeden objem zdravé tkáně, definovaný jako **RVR (Remaining Volume at Risk)**. Jedná se oblast ozářené zdravé tkáně, která nespadá do objemu PRV a CTV. (ICRU, 2010, s. 53)

Z hlediska šetření zdravých tkání je důležité, aby PTV co nejlépe odpovídal CTV. Těsné blízkosti obou objemů je dosahováno např. u nádorů mozku, opačná situace nastává u velkých nádorů v místech, která jsou v pohybu, jako jsou plíce. (Binarová, 2010, s. 26)

1.2.1 Index konformity

Úlohou konformní radioterapie je použít takovou techniku ozařování, aby léčený objem (TV) prostorově konformoval (vzájemně se překrýval) s plánovacím cílovým objemem (PTV). Jinými slovy: je žádoucí přizpůsobit tvar ozařovacího pole nepravidelnému tvaru nádorového ložiska. Při vytváření ozařovacího plánu je nutné zhodnotit doručení předepsané dávky záření do cílového objemu a míru zasažení kritických orgánů. Pro tyto účely nám

slouží nejrůznější indexy. *Index konformity* (CI), který ICRU report 62 definuje jako (Atiq et al., 2017, s. 379 - 384):

$$CI = \frac{TV}{PTV},$$

je jednoduchým parametrem ukazujícím, jak distribuce dávky (prostorově ohraničená izodózou 95% = Treated Volume) konformuje tvaru PTV. Ideální ozařovací technika má CI = 1. Index konformity blízký 1 umožňuje eskalaci dávky uvnitř PTV a zároveň snižuje radiační zátěž okolních zdravých tkání. Pokud je hodnota indexu $CI > 1$, je ozařovací plán méně konformní (je 95 % izodózou ozařována část zdravé tkáně). Je-li $CI < 1$, znamená to, že takový plán není v souladu s protokolem ICRU report 50, neboť PTV je přesahuje svým objemem TV. PTV podle ICRU report 50 musí ležet uvnitř TV, jedině tak je zajištěno, že celému objemu PTV bude dodáno alespoň 95% předepsané dávky. Výsledkem je lepší lokální kontrola nádorového ložiska a snížení rizika akutních a pozdních komplikací po ozařování (Salimi et al., 2017, s. 102 - 107).

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) definovala index konformity podobně jako ICRU report 62 a to:

$$PITV = \frac{PIV}{TargetVolume},$$

kde *PIV* je *prescription isodose volume*, tedy objem ohraničený předepsanou izodózou a *TargetVolume*, je zde obecně cílový objem. Zkratka *PITV* pak znamená *ratio of prescription isodose volume/target volume*. (Ohtakara et al., 2012, s. 225)

Tento vzorec je zobecněním vzorce ICRU report 62, izodóza nemusí být zvolena na úrovni 95 % předepsané dávky a cílový objem zde může představovat objem PTV, CTV nebo GTV. Při dosazení do vzorce se zvolením izodózy 95 % a zvolením cílového objemu jako PTV bude platit:

$$PITV = CI.$$

Index konformity (ať už *PITV* nebo *CI*) poskytuje spolehlivou informaci o konformitě ozařovacího plánu v těchto případech (viz Schéma č. 1), ale v určitých případech může jako ukazatel kvality konformity zcela selhat (viz Schéma č. 2). (Paddick, 2000, s. 219)

Index konformity funguje spolehlivě pouze tehdy, pokud cílový objem leží uprostřed objemu ohraničeného zvolenou izodózou, a oba objemy jsou si tvarově blízké a vzájemně vhodně orientované.

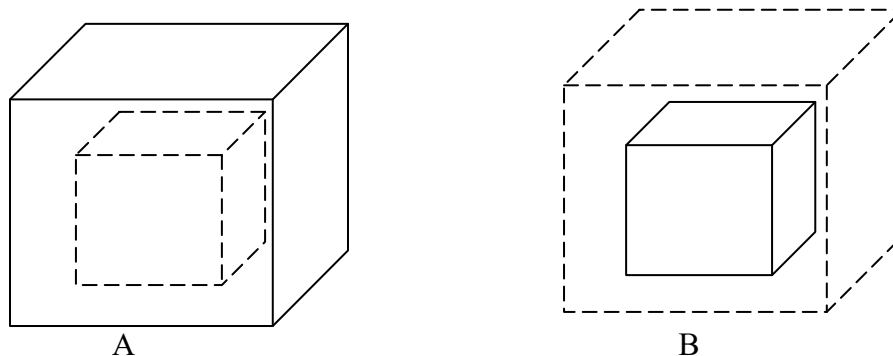


Schéma č. 1

Čárkovaná krychle je cílový objem (definovaný třeba jako PTV), Nečárkovaná krychle je objem určený předepsanou izodózou (třeba 95 % izodózou).

Situace A i B zachycují stav, kdy cílový objem a objem určený izodózou 95 % si odpovídají tvarově (oba jsou krychlové), a navíc jsou umístěny tak, že mají shodný geometrický střed. Situace A představuje situaci, kdy je index konformity větší než 1 (zdravé tkáně jsou více vystaveny záření). Situace B zachycuje stav, kdy cílový objem přesahuje objem ohraničený 95 % izodózou (část cílového objemu nedostane 95 % předepsané dávky). V těchto případech funguje index konformity spolehlivě.

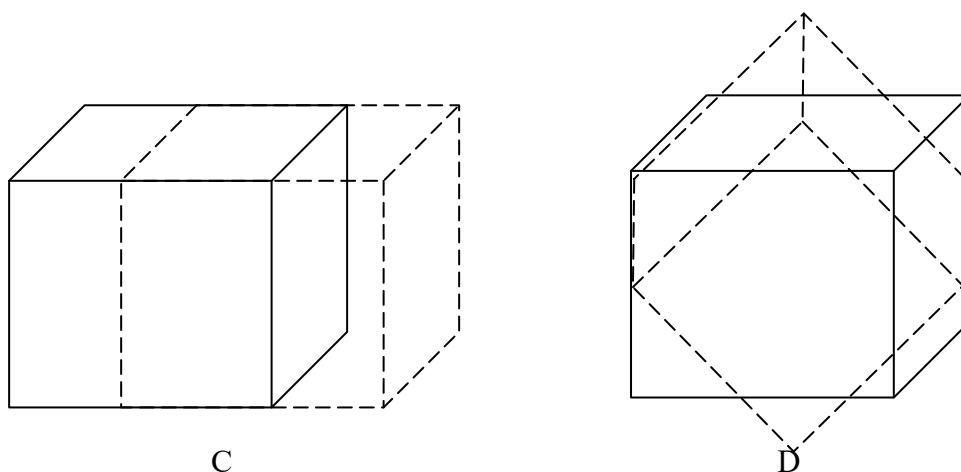


Schéma č. 2

Všechny krychle v tomto schématu mají stejný objem.

Protože oba objemy, čárkovaný i nečárkovaný, jsou stejné, bude se index konformity v obou situacích rovnat 1, tedy ideální stav. Ale v situaci C jsou geometrické středy PTV a objemu 95 % izodózy posunuty, což znamená, že část cílového objemu není ozářena a je ozařována zdravá tkáň, navzdory tomu, že $CI = 1$. V situaci D se sice geometrické středy objektů překrývají, ale kvůli nevhodně zvolené orientaci tvaru objemu 95 % izodózy není pokryt celý objem PTV. Index konformity v situacích C a D jako ukazatel konformity selhal a dává zavádějící výsledek. (Paddick, 2000, s. 220 - 222)

Abychom výše zmíněný problém odstranili, je nutné vzorec pro výpočet indexu konformity upravit. Je zde nutné zavést další proměnnou, tzv. pokrytí cíle $TC = Target Coverage$ (Ohtakara et al., 2012, s. 223 - 224):

$$TC = \frac{TargetVolume_{PIV}}{TargetVolume}$$

kde $TargetVolume_{PIV}$ je ta část cílového objemu, která je uvnitř objemu předepsaného zvolenou izodózou PIV (tzn., že pokud to bude opět 95 % izodóza, tak tato část objemu dostane alespoň 95 % předepsané dávky), viz Schéma č. 3. (Ohtakara et al., 2012, s. 223 - 224)

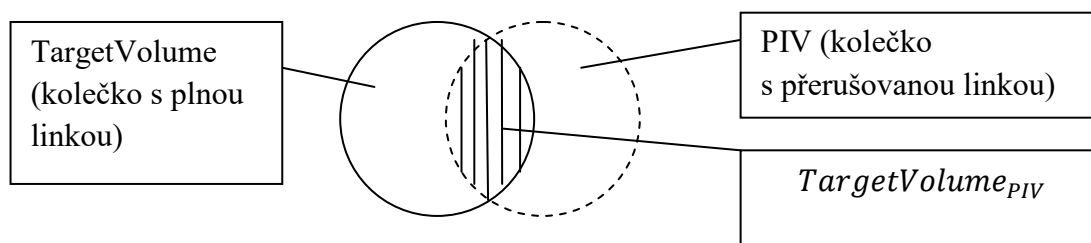


Schéma č. 3

Zavedení proměnné $TargetVolume_{PIV}$

Z výše uvedeného plyne, že objem zdravých tkání V_{normal} , který bude zahrnut do ozáření PIV , bude definován jako (Ohtakara et al., 2012, s. 224):

$$V_{normal} = PIV - TargetVolume_{PIV}$$

A nyní už můžeme zavést upravený vzorec indexu konformity jako (Ohtakara et al., 2012, s. 225):

$$CI_{BS} = \frac{PITV}{TC} = 1 + \frac{V_{normal}}{TargetVolume_{PIV}} = \frac{PIV}{TargetVolume_{PIV}}$$

Tomuto indexu konformity se říká *CI (BrainSCAN)*, zkráceně CI_{BS} .

Kromě CI_{BS} se používají ještě tyto dva indexy konformity. Prvním z nich je *Paddickův index konformity PCI*, který se vypočítá z CI_{BS} následovně (Paddick, 2000, s. 221):

$$PCI = (CI_{BS})^{-1} \cdot TC = \frac{TargetVolume_{PIV}}{PIV} \cdot \frac{TargetVolume_{PIV}}{TargetVolume} = \frac{(TargetVolume_{PIV})^2}{PIV \cdot TargetVolume}$$

Druhým indexem konformity je *Nakamuraův index konformity NCI*, který se z CI_{BS} spočítá takto (Ohtakara et al., 2012, s. 225):

$$NCI = \frac{CI_{BS}}{TC} = \frac{PIV \cdot TargetVolume}{TargetVolume_{PIV} \cdot TargetVolume_{PIV}} = \frac{PIV \cdot TargetVolume}{(TargetVolume_{PIV})^2}$$

Indexy NCI , PCI a CI_{BS} jsou nejpoužívanějšími indexy pro posouzení konformity. CI_{BS} a NCI fungují stejně, pokud jsou >1 , potom je cílový objem zcela uvnitř objemu PIV a jsou ozařovány i zdravé tkáně. Pokud je jejich hodnota <1 , pak cílový objem není zcela pokryt objemem PIV . Ovšem pozor PCI funguje naopak, je-li >1 , potom PIV nepokrývá cílový objem, a je-li <1 , pak ano. Pokud hodnota NCI , PCI nebo CI_{BS} je rovna jedné, je to považováno za ideální. (Ohtakara et al., 2012, s. 225 - 227)

Dodržení vysoké konformity při plánování ozáření je obzvlášť důležité u stereotaktické radiochirurgie a u nádorů mozku. K ochraně zdravých tkání je nutné upřednostnit takový ozařovací plán, který má dobré hodnocení podle indexu konformity. Zároveň je nutné si uvědomit, že index konformity je jediné číselné hodnocení, které má vyjádřit konformitu celého ozařovacího plánu, a proto nemůže být toto hodnocení při rozhodování absolutní.

Prostorovou konformitu obou výše zmíněných objemů lze dosáhnout dodržením těchto čtyř bodů:

- 1) Tvarování ozařovacích polí - dnes se už u vysokoenergetického ozařování výhradně používá vícelamelový kolimátor (MLC - multileaf collimator), dříve se používali individuálně tvarované vykřívací bloky.

- 2) Použití techniky IMRT a IGRT.
- 3) Inverzní plánování – bude vysvětleno dále.
- 4) Správné použití vhodných polohovacích a fixačních pomůcek pro pacienta.
(Šlampa, 2014, s. 11)

1.2.2 Index homogenity

Index homogenity je vedle indexu konformity dalším číselným údajem, který souhrnně vyjadřuje kvalitu ozařovacího plánu. Jestliže index konformity vyjadřoval prostorovou konformitu dávky s cílovým objemem, pak index homogenity (*HI*) vyjadřuje rovnoměrnost ozáření cílového objemu.

S nástupem technologie IMRT, která ozařuje cílový objem poli s modulovanou intenzitou, bylo nutné zavést nový index zohledňující rovnoměrnost ozáření cílového objemu. IMRT je více náchylná k nerovnoměrnosti ozáření cílového objemu než konvenční radioterapie. Proto ICRU report 83 zavádí index homogenity (*HI*).

$$HI = \frac{D_2 - D_{98}}{D_{50}},$$

kde D_2 je nejnížší dávka, kterou dostalo 2 % objemu PTV s nejvyšší dávkou. A D_{98} je nejnížší dávka, kterou dostalo 98 % objemu PTV. D_2 je ekvivalentem nejvyšší dávky v PTV a D_{98} je ekvivalent dávky nejnížší. D_{50} je ta dávka, která byla absorbována v 50 % objemu PTV. Důvodem, proč vzorec pro nejnížší a nejvyšší dávku byl stanoven přes 2 % a 98 % objemy, je velká citlivost výpočtu skutečné (bodové) nejnížší a nejvyšší dávky na vysokém dávkovém gradientu na okrajích PTV u technologie IMRT. Čím je hodnota *HI* blíže nule, tím byl PTV homogenněji ozářen. (Kataria et al., 2012, s. 207 - 208)

Předchozí ICRU report 50 doporučoval, že by se dávka v PTV měla pohybovat mezi 95 % - 107 % předepsané dávky. ICRU report 50 dále zavedl pojem izocentrum, což je referenční bod. Tento bod by měl být přibližným středem PTV a zároveň ležet na průsečíku os ozařovacích svazků. Dávka v izocentru je normována na hodnotu 100 %. Místa s hodnotou nad 100 % se označují jako „hot spots“. Nemělo by jich být příliš kvůli možné nekróze (Binarová 2010, s. 37-38).

Ovšem s nástupem technologie IMRT, která dodává svazek s modulovanou intenzitou, se stala dávka v izocentru irelevantní a bylo nutné zavést jiný systém měření homogenity

ozáření, než jak jej zavedla ICRU report 50. Proto v roce 2010 byla zavedena ICRU report 83 s indexem homogenity. IMRT technologie umožnila větší konformitu ozáření, ale bylo zde větší riziko nehomogenity oproti technologiím používajících uniformních svazků. ICRU report 83 doporučuje upřednostnit šetření okolních zdravých radiosenzitivních tkání před dosažením homogenity ozáření uvnitř PTV. V tomto případě však může dojít ke vzniku malých ložisek s velkou nebo malou absorbovanou dávkou uvnitř PTV. Zavedení indexu homogenity umožnilo lepší lokální kontrolu nádoru a šetření zdravých tkání. Předchozí pravidlo dodržení absorbované dávky uvnitř PTV v rozmezí 95 % - 107 % předepsané dávky se ukázalo v některých případech, kdy šetření okolních zdravých tkání mělo větší důležitost než homogenita, pro IMRT jako příliš svazující. (Kataria et al., 2012, s. 208 - 210)

1.3 Inverzní plánování ozáření

Při plánování ozáření je důležité správně stanovit cílový objem a rizikové orgány. Dále je stanovena celková dávka a její frakcionace. Pro stanovení cílového objemu vzhledem k ostatním anatomickým strukturám je provedeno plánovací CT s využitím diagnostických metod (CT, MRI nebo PET/CT vyšetření).

Plánovací systém pak k doručení dané dávky do cílového objemu navrhne na základě nastavených parametrů optimální počet a tvar ozařovacích polí, různé dávkové příkony v jednotlivých segmentech svazků, použití klínů a filtrů. Plánovací systém musí dokázat z plánovacího CT určit i denzitu tkání obklopujících cílový objem. Vzniká tak 3D model rozložení dávky. Vzhledem k tomu, že inverzní plánování umožňuje velice přesné zaměření cílového objemu s malými ochrannými lemy, je nutná častá verifikace pozice pacienta při ozařování, což souvisí s poněkud větší celkovou dávkou záření pro pacienta.

Naopak při konvenčním postupu je základem výpočtu rozložení dávky předem definovaná ozařovací technika (velikost a tvar polí, úhly svazků). Konvenční postup pracuje s většími ochrannými lemy při ozařování. (Binarová, 2010, s. 94)

1.4 Frakcionace a eskalace dávky

Frakcionace znamená rozložení celkové dávky určené pro ozáření cílového objemu do jednotlivých dílčích dávek, které budou dodávány v pravidelných časových intervalech.

Frakcionace je důležitá pro doručení letální dávky nádorovým buňkám a poskytnutí šance zdravým tkáním na reparaci. Dále snižuje nežádoucí účinky radioterapie jako takové.

Obecně platí následující: standardní frakcionace, neboli normofrakcionace, je ozáření v 5 - ti frakcích týdně. Dávka na jednu frakci je 1,8 - 2 Gy a celková dávka závisí na radiosenzitivitě nádoru. Frakcionační schéma je voleno dle typu nádoru a rozsahu postižení.

Hypofrakcionační schéma používá méně než 5 frakcí týdně, ale dávka na jednu frakci je vyšší než 2 Gy. Celková dávka všech frakcí je nižší než u normofrakcionace. Tato metoda je volena hlavně při paliativním ozařování. Příkladem takového frakcionace může být schéma 8 Gy na frakci jedenkrát týdně po dobu 2 týdnů.

Hyperfrakcionační schéma používá 2 - 3 frakce denně. Dávka na jednotlivou frakci je nižší než u normofrakcionace. Aplikuje se u nádorů, které rychle proliferují. Avšak zdravé okolní tkáně musí být schopny tento režim unést.

Frakcionační schéma musí být voleno tak, aby každá doručená frakce poškodila větší počet nádorových buněk, než kolik se jich dokáže namnožit nebo reparovat z poškození v intervalu mezi frakcemi. Některé nádorové buňky poškodí jedině vyšší dávky záření, menší dávky jsou schopné účinně opravit. Obvykle jsou to buňky s pomalou růstovou fází v bodě G₀, v tomto bodě má buňka dostatek času na reparaci než dojde do dalších fází, kde se rozhoduje o její apoptóze. Jiné nádorové buňky mají zase rychlou schopnost růstu, proto je u nich žádoucí použít hyperfrakcionační schéma. Při výběru správného schématu je nutné brát zřetel i na účinek frakcionace na zdravé tkáně. Pokud je okolní zdravá tkáň citlivější na záření než nádorová, bude docházet k nekrotizacím. (Burkoň, 2012, s. 795 – 796)

1.4.1 Eskalace dávky u nemalobuněčného karcinomu plic

Nedávno publikovaná studie ze srpna 2018 jasně ukazuje složitost volby správného frakcionačního režimu u NSCLC. Tento typ karcinomu má v pokročilém stadiu velmi špatnou prognózu. Roste sice pomaleji a metastazuje později než velkobuněčný, ale má malou senzitivitu na radioterapii a chemoterapii.

Studie se zabývala pokročilým typem NSCLC, což znamená neresekovatelný primární tumor (T4) nebo zasažení lymfatických uzlin v mediastinu (N2) nebo v supraklavikulární jámě (N3).

Normofrakcionace představuje u tohoto typu onemocnění frakce po 1,8 – 2 Gy pětikrát týdně s celkovou dávkou 60 - 70 Gy. Dříve byly celkové dávky stanovovány na 40 a potom

50 Gy, důvodem bylo použití rentgenů při zaměřování cílového objemu (2D-plánování). Ovšem s nástupem CT a PET mohl být cílový objem přesněji konformován a určen staging. Dokonce mohly být do plánu zavedeny i dýchací pohyby, což umožnilo eskalaci dávky.

Případné ozáření lymfatických uzlin představuje u NSCLC elektivní volbu. Je zde vyšší riziko toxicity pro zdravé tkáně, protože je ozařována větší oblast, což působí jako omezující faktor pro eskalaci dávky. V této studii byly ozařovány jen ty oblasti nádoru, které byly detekovatelné na CT nebo byly zobrazitelné pomocí PET.

Při pokusech eskalovat dávku do cílového objemu byly použity frakce po 2 Gy, s celkovou dávkou 74 Gy. Pacienti navíc dostávali chemoterapeutika karboplatinu a paclitaxel. Studie zjistila, že medián přežití je u pacientů s eskalovanou dávkou 19,5 měsíce a u pacientů s dávkou 60 Gy je 28,7 měsíce. Celková toxicita terapie pro plicní tkáň vyšla u obou skupin na stejno. U skupiny, která dostala dávku 78 Gy, byla ale častější radiační ezofagitida a horší tolerance chemoterapie.

Při ozařování tohoto typu karcinomu je nutné zařadit jako další rizikový orgán srdce. 25 % objemu srdce nesmí dostat vyšší dávku než 50 Gy. Vysoké dávky záření absorbované myokardem mají za následek vyšší letalitu.

Studie se dále zabývala léčbou NSCLC bez použití chemoterapie. V tomto případě je doporučeno hyperfrakcionační schéma. Studie srovnávala schéma 36 frakcí po 1,5 Gy třikrát denně po dobu 12 dní (celkem 54 Gy) s normofrakcionací 2 Gy pětikrát týdně po dobu 6 týdnů (celkem 60 Gy). Použití hyperfrakcionačního schématu zvýšilo šance na dvouleté přežití pacientů na 29 % oproti 20 % šance u normofrakcionace. (Roach et al., 2018, s. 2465 - 2470)

1.5 Úloha radiologického asistenta v radioterapii

Již během plánovacího CT radiologický asistent uloží pacienta do standardní polohy, pro danou diagnózu a dle zadání lékaře. Ve stejné poloze pak pacient bude ležet v průběhu ozařování. Radiologický asistent zaznamená popis této polohy a použití fixačních pomůcek (Headstep, Prostep, Bellyboard, různé polštáře a klínové podložky) do dokumentace kvůli reprodukovatelnosti při provádění ozařování.

Některým pacientům jsou zhotoveny fixační pomůcky na míru z termoplastického materiálu (pacienti s nádory mozku nebo ORL oblasti, nádory končetin...). Tuto výrobu má na starosti radiologický asistent. Výroba takovéto pomůcky se děje ponořením termoplastického materiálu (děrovaný plastový panel) do horké vodní lázně. Jakmile materiál

změkne, je z lázně vytažen a přiložen na část těla pacienta, kde je následně vytvarován. Nejčastěji se vyrábí maska na hlavu popřípadě maska na hlavu kryjící i ramena nebo pánevní maska.

Před spuštěním plánovacího CT jsou radiologickým asistentem pacientovi na kůži nebo na fixační masku zakresleny tzv. „nulové body“ – značky obsahující kontrastní marker. Díky těmto značkám je možné zaměřit polohu anatomických struktur na CT skenech vzhledem k povrchu pacienta. Výstupem plánovacího CT je lokalizace cílového objemu.

Radiologický asistent odpovídá za obsluhu ozařovacích přístrojů, správné použití fixačních pomůcek a nastavení pacienta před každým ozařováním. Před prvním ozářením je ve spolupráci s lékařem stanovena poloha izocentra a provedeny kontrolní snímky k ověření správnosti nastavení. Při dalším nastavování pacienta je nutné počínat si tak, aby laserový pointer byl správně zaměřen na definitivní značky zakreslené na pacientovi (popřípadě na fixační pomůcce), a zároveň aby byl stůl, na kterém pacient leží, v tolerančních limitech pro konkrétního pacienta. Pozice izocentra je určena již při plánování léčby. Radiologický asistent také kontroluje totožnost pacienta před každým ozářením. Provádí zkoušky provozní stálosti ozařovacích přístrojů, podílí se společně s radiologickým fyzikem a lékařem na plánování radioterapie.

Dále dohlíží na pacienta v průběhu ozařování a hlásí eventuální změny v jeho zdravotním stavu ošetřujícímu lékaři. Vede dokumentaci o každém provedeném ozářením. Před ozářením pacienta se musí ujistit, že bylo použito předepsaných fixačních pomůcek a dalších zařízení upravujících terapeutický svazek, jako jsou bolusy, kompenzační filtry, klínové filtry. Zvláště důležité je nahlášení úbytků hmotnosti u pacienta s fixační maskou, neboť se tato maska stává postupně volnou a umožňuje pohyb pacienta. Zde je na zvážení lékaře, zda bude vyrobena nová maska a s ní i nový ozařovací plán. (Binarová, 2010, s. 34 - 43)

Radiologický asistent musí dbát na dodržování hygienicko-epidemiologického režimu v souladu se zvláštními právními předpisy. Poskytuje pacientovi informace v souladu se svou odbornou způsobilostí.

Všechny činnosti, které je radiologický asistent oprávněn vykonávat jsou obsaženy ve vyhlášce Ministerstva zdravotnictví č. 424/2004 v § 7.

2 IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy)

IMRT představuje vyspělejší stupeň 3D-CRT (trojrozměrná konformní radioterapie, anglicky *Three Dimensional (3D) Conformal Radiation Therapy*). To znamená, že technologie IMRT patří do rodiny technologií 3D-CRT zohledňujících prostorový tvar PTV (Ajithkumar et al., 2011, s. 17). Technologie 3D-CRT ozařuje PTV s geometricky vytvarovaným ozařovacím polem tak, aby toto pole prostorově konformovalo s tvarem PTV a aktuální pozicí gantry. Konformní radioterapie tvaruje každý ozařovací svazek „z pohledu svazku na PTV“ – tzv. Beam's Eye View (Ajithkumar et al., 2011, s. 22). Mění-li se pozice gantry, je nutné tvar pole přizpůsobovat aktuálnímu geometrickému tvaru PTV pro danou pozici gantry.

Zatímco klasická 3D-CRT používá při ozáření jedním polem homogenní intenzitu, IMRT dokáže měnit dynamicky intenzitu ozáření v jednom poli díky naprogramovanému pohybu listů MLC kolimátoru (viz schéma č. 4).

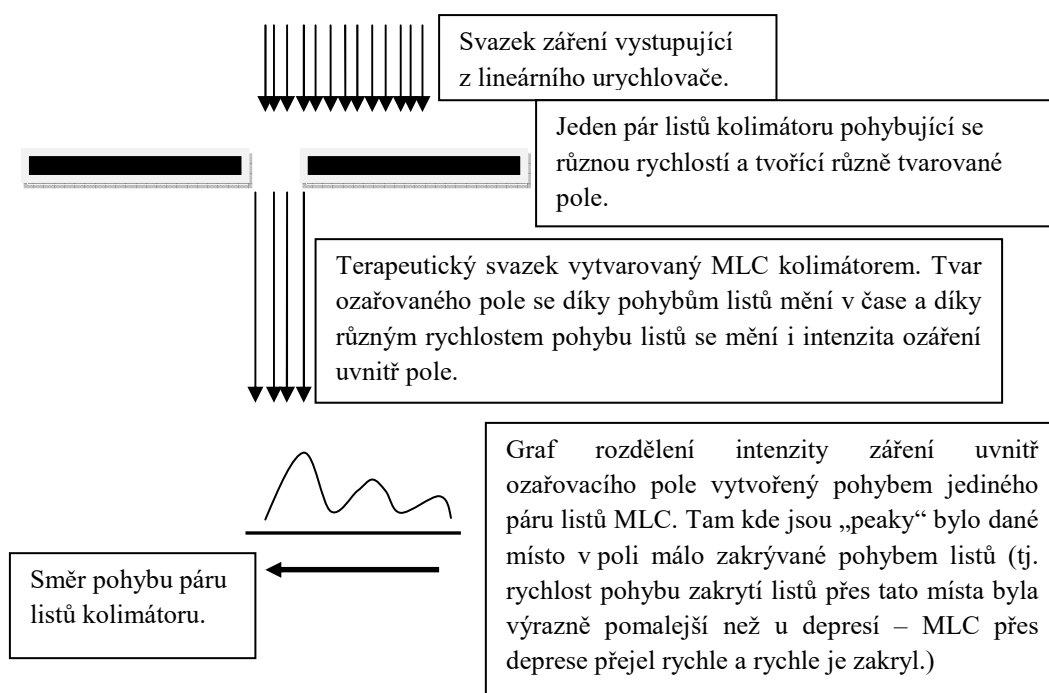


Schéma č. 4: Princip IMRT

Klasická 3D-CRT nepotřebuje nezbytně ke svému provozu MLC kolimátor. MLC kolimátor, jak plyne ze schématu, plní u IMRT dvě funkce. Zaprvé tvaruje ozařovací pole, tak

aby konformovalo geometrickému tvaru cílového objemu z pohledu svazku záření (Beam's Eye View) a zadruhé různým pojezdem a rychlostí pohybu listů během ozáření jedním polem mění geometrický tvar svazku tak, aby došlo k distribuci rozdílné intenzity záření uvnitř tohoto pole.

Předepsaná dávka v cílovém objemu je dosažena při součtu všech dílčích dávek, které byly do cílového objemu dodány prostřednictvím ozáření více poli z různých úhlů. Každé ozařovací pole má naprogramovaný vlastní pohyb listů MLC tak, aby v konečném výsledku při ozáření všemi poli během jedné frakce byla do cílového objemu dodána předepsaná dávka a kritické orgány a zdravé tkáně byly maximálně šetřeny.

Klasickou 3D-CRT můžeme používat s MLC kolimátorem tak, že kolimátor bude plnit jen první ze dvou výše uvedených funkcí – tj., že pouze vytvaruje geometrii daného pole tak, aby konformovala cílovému objemu. Protože ale původní (klasická) 3D-CRT vývojově předcházela IMRT, nepoužíval se u ní MLC kolimátor. Jako kolimační systém ke geometrickému vytvarování pole sloužily lité vykrývací bloky. Tyto bloky se vyráběly na míru každému pacientovi. V případě ozařování pomocí více polí musel být vyroben vykrývací blok pro každé jednotlivé pole, a během jedné ozařovací frakce musel radiologický asistent při změně ozařovacího pole bloky vyměňovat.

Obecně zavedení technologie IMRT umožnilo oproti 3D-CRT zvýšit dodanou terapeutickou dávku, čímž se zvýšila lokální kontrola nádoru a došlo ke snížení výskytu recidiv. Přesnější zacílení léčby snížilo expozici zdravých tkání, a tím se snížila i celková toxicita léčby pro organismus. (Cheung, 2006, s. 1 - 6)

IMRT má nepřekonatelnou výhodu oproti 3D-CRT, že dokáže šetřit zdravé tkáně i v oblastech konkavit cílového objemu. IMRT se dobře hodí v případech ozařování nádorů prostaty (kritickými orgány jsou rektum a močový měchýř), karcinomů nosohltanu (kritickými orgány jsou mozek a slinné žlázy), gynekologických nádorů a nádorů mozku. (Binarová, 2010, s. 78)

2.1 Operační módy IMRT

IMRT technologie se vyskytuje v různých operačních módech. Ty nejdůležitější z nich představím v následujícím přehledu.

- 1) *Step-and-shoot* technika (v anglických odborných textech označovaná i jako *segmental MLC* – zkr. SMLC) funguje tak, že nejprve se nastaví listy kolimátoru do požadovaného tvaru, a následně je provedeno ozáření po nastavenou dobu. Během pohybu listů kolimátoru se neozařuje. Při ozáření jedním polem tak dochází ke střídání nastavování listů a ozařování, dokud není superpozicí jednotlivých polí dosažena naprogramovaná intenzita ozáření pro daný úhel ozařovacího svazku. (Cheung, 2006, s. 4)
- 2) *Sliding window* technika (v anglických odborných textech označovaná i jako *dynamic MLC* – zkr. DMLC) spočívá v kontinuálním pohybu listů kolimátoru a současném ozařování, kdy různě rychlým pohybem listů napříč polem je dosahováno modulace intenzity svazku. (Cheung, 2006, s. 4)
- 3) V návaznosti na *Sliding window* techniku byla vytvořena technika VMAT (*Volumetric Modulated Arc Therapy*, česky Objemově modulovaná radioterapie kyvem). VMAT ke kontinuálnímu pohybu listů kolimátoru během ozařování přidává navíc i kontinuální (arc = obloukový) pohyb ramene gantry. VMAT tak umožňuje podstatně zkrátit dobu ozářování během jedné frakce, a tím se snižuje riziko, že se pacient během procedury pohne. Kromě úspory času VMAT ještě více šetří zdravé tkáně, protože obloukový pohyb předepsanou dávku ještě více rozprostře po povrchu pacienta než samotná technika *Sliding Windows* (Young et al., 2016, s. 1 - 2).
- 4) Další možností je použití IMRT bez MLC kolimátoru. Místo MLC kolimátoru je na hlavici ozařovače připevněn *kompensátor*, nejčastěji vyrobený z mosazi nebo wolframu. Způsob použití je téměř stejný, jako u 3D-CRT s litým blokem. Rozdíl je zde v tom, že *kompensátor* musí být nejen vytvarovaný tak, aby geometricky konformoval s tvarem nádoru, ale musí mít silnější stěny v těch místech, kde chceme dosáhnout nižší dávky. A naopak tenčí stěny, kde je potřeba dávka vyšší. S nástupem MLC kolimátorů se už od používání těchto zařízení upouští. Snad jedinou výhodou této metody je lepší vytvarování pole svazku, protože tato technika není omezena velikostí lamel MLC kolimátoru nebo průsaky záření mezi lamelami. (Chang et al., 2004, s. 15 - 18)

2.2 Lineární urychlovač

Před nástupem lineárních urychlovačů dominovaly v teleterapii radionuklidové ozařovače. Jejich nevýhodami byly hlavně nutnost výměny radionuklidového zářiče po určitém čase, velká hmotnost hlavice ozařovače (kvůli stínění), velký polostín a nemožnost volby terapeutického svazku. Linaky naproti tomu měly sice vyšší pořizovací cenu, ale neměly výše zmíněné nevýhody. Navíc umožňovaly výběr energie vystupujících fotonů nebo elektronů. (Šlampa, 2007, s. 49 – 50)

Lineární urychlovač funguje tak, že elektromagnetické vlny jsou pulsně vedeny vlnovody z magnetronu nebo klystronu do urychlovací trubice. Vedení těchto vln je synchronizováno s injektáží elektronů z injektoru. Elektromagnetické vlny pak urychlují elektrony uvnitř urychlovací trubice až k rychlosti blízké rychlosti světla. Magnetron kontroluje energii vlnění a četnost pulsů elektromagnetických vln, což ovlivňuje energii výsledného záření. Injektor je umístěn na konci urychlovací trubice, tam kde vstupují vlny z magnetronu. Injektor je diodového typu, kde katoda je tvořena žhavícím wolframovým vláknem. Čím vyšší teplota vlákna je, tím více elektronů se z ní termoemisí uvolní a míří do urychlovací trubice. Urychlovací trubice je vyrobená z mědi. Její vnitřek je tvořen přepážkami s otvory, které umožňují optimální nesení elektronů vlnami a fokusaci svazku. Uvnitř urychlovací trubice je vakuum, aby se předešlo srážkám elektronů s jinými částicemi. Kolem vlnovodu jsou umístěny fokusační cívky, které svým magnetickým polem pomáhají udržet proud elektronů na ose urychlovací trubice.

Po průchodu elektronů urychlovací trubicí je potřeba nasměrovat elektrony do ramene ozařovací hlavice. Toto se děje za pomoci bending magnetu, což je série cívek, které svým polem stočí proud elektronů požadovaným směrem a fokusují ho do prostoru o průměru 1 mm. Nastavení cívek je takové, aby všechny elektrony (mající lehce rozdílné energie) po průchodu bending magnetem dopadly na stejné místo. Celý systém včetně urychlovací trubice je chlazen vodou.

Místem, kam dopadají elektrony vycházející z bendingu, je malý wolframový terčik. Při dopadu elektronů vzniká fotonové záření. To se odráží od terčíku všemi směry, proto je zde umístěn primární kolimátor, který nechá projít pouze ty fotony, které jdou v ose dopadajícího svazku elektronů. Tím vzniká kuželovitý svazek záření. Primární kolimátor vymezuje maximální možný terapeutický svazek. Tento svazek ale nemá rovnoměrnou distribuci fotonů, nejvíce fotonů se nachází v jeho středu. Proto se za wolframový terčik

přidává homogenizační kužel, který tento problém napraví. Kužel absorbuje více fotonů ze středu než z okrajů a vytvoří tak uniformní svazek.

Za homogenizačním kuželem následuje průchozí ionizační komora, která detekuje fluenci v jednotlivých částech svazku. Měří dávku, která je dodávána pacientovi. Svazek je vypnut, jakmile je dosaženo předepsané dávky.

Následuje MLC (mnohalistový kolimátor), který tvaruje svazek do požadovaného tvaru. Je tvořen mnoha wolframovými listy, které se mohou pohybovat nezávisle na sobě. (Anderson et al., 2015, s. 359 - 368)

Duální typ urychlovače umožňuje volbu mezi dvěma energiemi fotonů, a to 6 MeV a 15 MeV. Většina moderních lineárních urychlovačů dokáže k terapii využívat přímo i urychlené elektrony, obvyklé energie pro takovýto svazek jsou 6, 9, 12, 16, 20 MeV. Pro elektronové svazky lze ke kolimátoru za pomoci nástavců fixovat kompenzační filtry, tubusy a klínové filtry.

Při ozařování je již dnes standardně používaná technika SAD (source axis distance), kdy centrální osa svazku míří do izocentra, které je od zdroje vzdáleno vždy 100 cm bez ohledu na polohu gantry. Izocentrum se umísťuje do středu cílového objemu. (Šlampa, 2007 s. 49)

3 IGRT (Image-Guided Radiation Therapy)

Tato technologie umožní při současných postupech najít polohu izocentra a ve stanovených intervalech před jednotlivými frakcemi dokáže fúzovat obraz s obrazem z plánovacího CT a korigovat tak odchylky nastavení před ozářením. Vzhledem k faktu, že technologie IMRT dokáže ozářit cílový objem velmi konformním způsobem, je nutné při ozařování mít naprostou jistotu, že cílový objem skutečně dostává terapeutickou dávku. Fixační pomůcky pro pacienty a přesné zaznamenání polohy stolu a pozice pacienta mnohdy nestačí. U pacientů se může během léčby měnit jejich hmotnost nebo velikost některých orgánů (náplň rekta, močového měchýře). Ke změnám velikosti může během léčby docházet i v cílovém objemu. Z těchto důvodů je nutné ověřit skutečnou pozici cílového objemu vzhledem k nastavení na lineárním urychlovači.

Jednou z možností je po určité době od plánovacího CT provést kontrolní CT a tyto dva výstupy porovnat a implementovat případné odchylky do praxe. Výhodnější ovšem je ověření polohy cílového objemu v průběhu radioterapeutického cyklu. Tím se přesouváme od technologie IMRT k IGRT (Image-Guided Radiation Therapy). (Dawson, 2007, s. 42 – 49)

3.1 Verifikační technologie

EPID

Jako základní verifikaci aktuální pozice cílového objemu vzhledem k plánu můžeme považovat *EPID* (*electronic portal imaging device*). Radioterapeutický svazek, který prochází tělem pacienta, lze využít pro zachycení anatomických poměrů. Detektor EPID je panel umístěný naproti zdroji záření a pod plovoucí deskou, na které leží pacient. Jedná se o plošný detektor megavoltážních (MV) fotonů, skládající se z matice detektorů (ionizační komůrky). EPID je vybaven automatickými nástroji pro kontrolu správného nastavení pacienta. Systém dokáže porovnávat snímky z EPID a plánovacího CT. Nevýhodou EPID je, že k zobrazení používá MV terapeutický svazek, takže je obraz málo kontrastní. Plánovací CT používá kilovoltážní rentgenku (kV). Porovnání probíhá obvykle podle dobře viditelných struktur, jako jsou kosti.

IGRT pomocí verifikace EPID probíhá následovně. Pacient je nejprve nastaven podle předepsaných fixačních pomůcek a značek na kůži. Dále následuje pořízení dvou snímků

pomocí MV fotonů, tak aby snímky zachycovaly oblast zájmu a byly na sebe kolmé. Oba snímky se následně porovnají s příslušnými DRR (digitálně rekonstruovanými rentgenogrami). DRR získáme výpočtem z plánovacího CT. Následuje úprava pozice stolu, tak aby DRR a EPID snímky si navzájem odpovídaly.

Velkou výhodou EPID je, že tato metoda je rychlá a dobře reprodukovatelná. I když se k verifikaci používá MV terapeutický svazek, tak dodatečná radiační zátěž pro pacienta je přijatelná. EPID má navíc nezastupitelnou roli při měření skutečné dávky doručené cílovému objemu a zdravé tkáni. Nicméně velkou limitaci představuje právě málo kontrastní obraz a fakt, že verifikace probíhá pouze ve 2D. (Vybíralová et al., 2009, s. 303 - 307)

CBCT

Systém EPID má jako největší nedostatek pořizování snímků s nízkým kontrastem a pouze ve 2D. K odstranění těchto nedostatků je u většiny lineárních urychlovačů možné použít zařízení *CBCT* (*cone beam computer tomography*). CBCT zařízení je kilovoltážní rentgenka a detektor, umístěná obvykle tak, že její svazek záření jde kolmo vůči terapeutickému svazku. CBCT generuje kuželovitý svazek na rozdíl od běžného CT, které generuje jen úzký vějířovitý svazek. Velkou výhodou CBCT je, že se jedná o kilovoltážní zdroj, takže snímky jsou kontrastní a navíc při rotaci 360° kolem pacienta vytvoří 3D snímek vyšetřované oblasti, eventuálně lze pořídit snímek i pomocí 205° rotace – tzv. *half cone beam CT*. Tyto 3D snímky lze přímo porovnat se 3D snímky z plánovacího CT. Porovnání se provede automaticky nebo manuálně a výstupem je případná korekce polohy pacienta. (Binarová, 2010, s. 101)

Další výhodou CBCT je poměrně rychlý čas akvizice snímků, většinou 35 – 100 sekund. Nevýhodou zůstává kvalita snímků, která se nemůže rovnat kvalitě snímků pořízených pomocí plánovacího CT, a dodatečná radiační zátěž pro pacienta, která by ovšem neměla přesáhnout 3 cGy na jednu rotaci.

Teoreticky by bylo možné použít k pořízení 3D snímku i EPID tak, že by zdroj terapeutického svazku opsal kolem pacienta oblouk o 360°, ale přínos takovéto obrazové verifikace by byl malý kvůli horšímu kontrastu a velké radiační dávce. Dávka, kterou pacient dostane při pořízení 2 na sebe kolmých planárních snímků EPID, je 4 – 16 cGy. (Vybíralová et al., 2009, s. 303 - 307)

3.1.1 On-line a off-line hodnocení

Při on-line hodnocení je provedena vizuální kontrola pořízených snímků a je-li to nutné, provede se korekce nastavení pacienta a až poté následuje terapeutické ozáření. Nicméně vzhledem k faktu, že manuální korekce pacienta zabere spoustu času, tak se tento typ hodnocení neprovádí u všech pacientů na denní bázi. Při on-line hodnocení je proto důležité, aby verifikační systém byl součástí komplexnějšího programu pro rozhodování ohledně úpravy pozice pacienta. Program by měl umožňovat automatické vyhodnocování s minimální účastí personálu pro maximální urychlení jedné návštěvy pacienta. Při automatickém vyhodnocování porovná software odchylky v kostěných strukturách a odstínech šedi mezi verifikačním snímkem a snímkem z CT simulátoru uvnitř zkoumané oblasti (tzv. clipbox).

Off-line hodnocení znamená, že se snímky hodnotí později. Můžeme rozlišovat dva způsoby off-line hodnocení.

- 1) *Simple off-line* – Pořízený snímek, např. pomocí EPID, může být hodnocen manuálně nebo s pomocí speciálního software lékařem nebo radiologickým asistentem. Nebo může být vyhodnocován automaticky pouze softwarem bez účasti personálu.
- 2) *Monitoring* – Tento systém hodnocení sbírá pořízené snímky a vytváří statistickou analýzu četnosti a rozsahu výskytu chyb v nastavení pacientů. Monitoring v mnoha případech prokázal nutnost verifikačního snímkování na pravidelné bázi, protože odchylky v nastavení pacientů se mohou v průběhu terapie zvyšovat i snižovat. EPID dokáže zachytit změny polohy cílového objemu a zdravé tkáně, jak během ozařování, tak v období mezi dvěma frakcemi. Tyto pohyby jsou nejvýraznější u kritických orgánů, jako jsou srdce a plíce při tangenciálním ozařování prsu a při ozařování prostaty nebo nádorů v oblasti pánve. Právě při tangenciálním ozařování prsu může dojít kvůli dýchání až k 2 cm pohybu tkáně. Prostata může mezi dvěma frakcemi změnit polohu až o 1,5 cm. Právě monitoring velkého počtu snímků pořízených během radioterapie může vytvořit dostatečně kvalitní statistickou analýzu účinnosti konformního ozařování a přispět k lepšímu efektu léčby. Monitoring hodnotí jak institucionální přístup ke všem pacientům v daném zařízení, tak vývoj specifických chyb v nastavování jednoho konkrétního pacienta během jeho terapie. (Herman et al., 2000, s. 45 – 47)

3.2 Alternativní metody obrazové navigace

Výše zmíněné způsoby obrazové verifikace jsou v klinické praxi nejčastěji používané. Existují ale i další pokročilé přístroje a metody pro verifikaci.

Tomoradioterapie

Ozařovače fungující na principu tomoradioterapie se snaží skloubit výhody CT přístroje a klasického ozařovače v podobě lineárního urychlovače. Přístroj na tomoradioterapii je v porovnání s klasickým lineárním urychlovačem menší a svým vzhledem připomíná gantry klasického CT.

Pro obrazovou verifikaci i vlastní terapeutické ozáření používá přístroj lineární urychlovač, jehož hlavice rotuje uvnitř gantry. Po fixaci pacienta je před každou frakcí proveden CT sken v režimu low dose (tzv. megavoltážní spirální CT) – jedná se o úzký vějířovitý svazek záření se sníženou energií a intenzitou. Naproti hlavice je umístěn detektor, který rotuje spolu s hlavicí za současného posunu stolu s pacientem. Tím je vytvářen 3D obraz oblasti zájmu. Na jeho základě se provede porovnání s plánovacím CT snímkem a korekce polohy pacienta. (Binarová, 2010, s. 88)

Vlastní ozáření je prováděno ve spirálním režimu (kontinuální rotace hlavice lineárního urychlovače za současného posunu stolu skrz otvor gantry). Vzhledem k nutnosti malých rozměrů lineárního urychlovače je energie terapeutického svazku omezena na 6 MV. Přístroj na tomoradioterapii používá upravený MLC kolimátor, který se nazývá binární. Binární se nazývá proto, že jeho listy znají pouze pozice otevřeno nebo zavřeno. Během otáčení hlavice se podle naprogramování různě otevírají a zavírají, a tím je dosaženo modulace svazku. Listy jsou jemnější oproti listům klasického MLC a je jich 64. Navíc musí být listy schopné ultrarychlého zavírání a otevírání v řádu milisekund. Modernější přístroje jsou vybaveny i kolimátorem umožňujícím dynamicky měnit i šířku ozařovaného transversálního řezu (Hashimoto et al., 2012, s. 27 – s. 30, s. 41).

Ozáření může být provedeno ve dvou režimech, výše uvedený režim se nazývá TomoHelical, a ozáření cílového objemu je provedeno v transversálních řezech. Druhý režim se nazývá TomoDirect. Během TomoDirect se hlavice kontinuálně neotáčí, ale ozařování probíhá sekvenčně pod diskrétně zvolenými úhly za současného posunu stolu. TomoDirect se používá v případě, kdy v cestě záření neleží kritické orgány, a není potřeba složitého tvarování svazku. TomoDirect je v porovnání s TomoHelical výrazně rychlejší.

Výhodou zařízení jsou jeho menší rozměry, kolem pacienta viditelně nerotuje žádný objekt, takže nehrozí kolize. Není zde potřeba vysouvat další detektory a zdroje záření jako u CBCT a EPID. Tomoradioterapie má navíc nižší náročnost na stínění, neboť do okolí se dostává pouze sekundární záření. Terapeutický svazek míří vždy na detektor, který obsahuje tzv. beamstopper (silné odstínění). Další výhodou je, že terapie není omezena maximální velikostí pole vymezeného kolimátorem, což je výhodné při ozařování podlouhlých cílových objemů. Nevýhodou představuje již zmíněné zobrazování terapeutickým megavoltážním svazkem a větší radiační zátěž pro pacienta oproti kilovoltážní technice (Squires et al., 2017, s. 281 - 286).

CT on rails

Při této metodě je v ozařovně, kde je klasický lineární urychlovač, přítomen klasický CT přístroj. CT přístroj je umístěn naproti urychlovači a může se posunovat po kolejnicích. Pacient je nejprve nastaven pomocí značek na kůži pro ozařování pod lineárním urychlovačem. Značky na kůži musí být navíc rentgen kontrastní pro verifikaci na CT. Po nastavení pod ozařovačem se stůl s pacientem otočí o 180° ke gantry CT (eventuálně jen o 90°, je-li CT umístěno napravo či vlevo od urychlovače. Následuje klasický CT sken oblasti zájmu s tím rozdílem, že pacient se nepohybuje, ale pohybuje se po kolejnicích CT přístroj. Po dokončení se stůl s pacientem otočí zpátky pod hlavici urychlovače a na základě snímku se provede korekce. CT přístroj odjede po kolejnicích zpět do původní polohy. Problémem při tomto způsobu verifikace jsou vibrace způsobené pojezdem gantry a tím zhoršená kvalita obrazu oproti klasickému CT. (Binarová, 2010, s. 106)

4 Metoda řízeného dýchání (Respiratory Gating Method)

Tato metoda byla vyvinuta pro ozařování nádorů, které leží v oblastech významně ovlivňovaných dýchacími pohyby pacienta. Dříve bylo ozařování takovýchto nádorů komplikované, hlavně při ozařování nádorů plic. Tkáň tumoru stejně jako tkáň plic se pohybuje, takže aby se zajistila efektivita ozáření, musí se ozařovat větší oblast kolem tumoru, a to i za cenu menšího šetření zdravých tkání. Při takovémto způsobu ozáření se kontury ozařované oblasti nastavovaly tak, aby při dýchacím cyklu nedocházelo k posunu nádoru mimo ozařovací pole.

Při řízeném dýchání je pomocí speciálního zařízení sledován dýchací cyklus pacienta a k ozařování dochází jen při určitém momentu během dýchacího cyklu. Např. u karcinomu prsu u žen je tímto momentem fáze nádechu a následné zadržetí dechu, aby se tumor dostal, co nejdále od srdce a snížila se tak kardiotoxicita léčby. Naopak u karcinomů plic volíme spíše ozařování na konci výdechu, neboť tato pozice je snadněji reprodukovatelná než v nádechu. Pro různá ozařovací pole při tom můžeme využívat různé fáze dýchacího cyklu.

Řízené dýchání umožňuje eskalaci dávky v cílovém objemu při současném šetření zdravých tkání. Toto je obzvlášť důležité při hypofrakcionačním režimu, neboť jednotlivé dávky jsou vyšší.

Techniky řízeného dýchání jsou v odborné literatuře označovány jako 4D techniky, kde čtvrtý rozměr reprezentuje čas, během kterého dochází k fyziologickým pohybům orgánů. (Modiri et al., 2017, s. 1 - 3)

4.1 4D - CT

Pro naplánování ozařování pomocí metody řízeného dýchání se musí nejprve zmapovat rozsah pohybu cílového objemu při dýchání a stanovit, v které fázi dechového cyklu (v nádechu nebo výdechu) se bude cílový objem ozařovat. K tomu slouží plánovací 4D - CT, které zahrnuje klasické 3D plánovací CT spolu se sledováním dýchacích pohybů.

Při klasickém plánovacím CT vytváří dýchací pohyby obrazové artefakty. Dále je problémem to, že při zakreslování cílového objemu při plánování nevíme, jak se cílový objem pohybuje. Chybí nám totiž informace, zda daný objem byl zachycen při nádechu nebo výdechu. Proto musíme při jeho zakreslování počítat s tím, že se může pohybovat dvěma

směry (s nádechem i výdechem), a proto musí terapeut výrazně zvětšit bezpečnostní lemy. Při pořizování klasického plánovacího CT je nutné k minimalizaci dýchacích odchylek skenovat pacienta při zadržném dechu, v nádechu i ve výdechu. Tím získáme rozsah pohybu nádoru u konkrétního pacienta.

Technologie 4D – CT nám umožní zpřesnit zaměření cílového objemu (tzv. PTV). Kombinace technologií 4D – CT s technologií IGRT dokáže zmenšit PTV o 37 – 47 % (Tan et al., 2017, s. 857). Tento způsob plánování nachází využití hlavně u nádorů plic, žaludku a jater. Používá se ale i u dalších tumorů nacházejících se v hrudníku a nadbřišku. (Pan et al., 2017, s. 2 - 8)

4.2 Provedení řízeného dýchání

Řízené dýchání se tedy provádí jak při 4D – CT snímkování, tak při vlastní radioterapii. Existuje více možností jak získat informaci o dechovém cyklu pacienta. Jednou z nich je např. pás obepnutý kolem pacientova hrudníku – ten se při dýchání napíná a povoluje a snímače na něm umístěné tyto změny registrují.

Nebo je možné využít měření objemu vzduchu, který pacient vdechuje a vydechuje. Pacient má v ústech náustek napojený na dýchací hadici, ta je připojená k přístroji provádějící měření. Aby se zabránilo dýchání mimo měření, tj. nosem, má pacient na nose svorku. (Radiation Medicine Program, 2016, s. 1 – 3)

Další hodně častou metodou je umístění drobného kvádru s reflexivními infračervenými odrazkami na nadbříšek pacienta. Kvádr se pohybuje spolu s dýchacími pohyby pacienta a tento pohyb je snímán infračervenou kamerou. Samotná infračervená kamera je rovněž zdrojem infračerveného záření, které dopadá na kvádr.

Jakmile je kvádr v rámci dýchacího cyklu v požadované poloze, respiratory gating system spustí vlastní ozáření. V momentě, kdy tuto polohu opustí, se ozáření vypne. Velkou předností této metody je, že pacient během terapie může normálně dýchat. Díky značkám na kvádru je možné sledování ve třech dimenzích, tj. nejen vertikální poloha ale i poloha do délky a šířky. To přináší mnohem větší kontrolu nad případnými odchylkami. Obě strany kvádru jsou osazeny dvěma nebo šesti odrazkami. Šestiodrazková strana se používá pro náročnější gating, kdy je nutné přesnější sledování polohy.

Před zahájením ozařování se provádí obrazová verifikace, stejně jako v případě ozařování bez řízeného dýchání. Obrazová verifikace zachycuje snímky pomocí EPID nebo

CBCT jen v požadované fázi dechového cyklu a následně jsou porovnány s dechově odpovídajícími snímky z plánovacího 4D – CT. Zároveň je na ovládací konzoli graficky zvýrazněno, ve kterých fázích se terapeutický svazek zapíná a zase vypíná. Na základě porovnání je provedena případná korekce polohy. (Varian Medical Systems, 2007, s. 2 – 6)

Jiným způsobem, jak provést metodu řízeného dýchání, je s pomocí dýchací trubice a signalizačního tlačítka. Pacient dýchá do dýchací trubice a držením tlačítka dává signál do ovladovny, že je připraven. Systém po vyhodnocení normální dýchací křivky vyzve pacienta k nádechu. Jakmile se pacient nadechne na cca 80 % maximálního nádechu a zadrží dech, tak se uzavře pro dýchací trubici ventil v měřicím přístroji. Během tohoto zadržení dechu je prováděno ozařování. Maximální doba pro zadržení dechu by měla být dvacet sekund. Po této ozařovací fázi následuje fáze odpočinku, kdy pacient chvíli dýchá normálně. A pak se to celé opakuje do dosažení dávky předepsané frakce. Pokud pacient už nedokáže se zadrženým dechem déle vydržet, tak pustí tlačítko a ozařování se vypne. (Latty, 2015, s. 74 - 81)

Závěr

Tato bakalářská práce je přehledem nejdůležitějších vydaných poznatků o radikální radioterapii, šetření zdravých tkání, eskalaci dávky v cílovém objemu, metodě IMRT, IGRT a řízeném dýchání při ozařování. Tyto technologie představují v klinické praxi významný posun vpřed v léčbě a lokální kontrole nádorových onemocnění.

Technologie IMRT umožnila lépe přizpůsobit tvar ozařovacího pole tvaru cílového objemu a modulací intenzity svazku více šetřit zdravé tkáně, což vedlo k eskalaci dávky uvnitř cílového objemu. Menší radiační zátěž pro pacientovy zdravé tkáně znamená menší riziko nežádoucích účinků léčby a jejich mírnější průběh.

Metoda IMRT ovšem musí být provedena s maximální pečlivostí nastavení pacienta. Drobné odchylky v nastavení mohou způsobit, že část nádorových buněk nedostane letální dávku a jsou zbytečně ozařovány okolní tkáně. Z tohoto důvodu nastupuje na scénu metoda IGRT využívající navíc obrazovou verifikaci.

Pro ještě lepší kvalitu ozáření se k metodě IGRT přidává metoda řízeného dýchání, aby nádory nacházející se v oblastech, které podléhají dýchacím pohybům, byly ozařovány bez nutnosti významného zvětšování bezpečnostních lemů.

Plánování radikální radioterapii, příprava ozařovacího plánu, nastavení pacienta před každým ozářením a obrazová verifikace jsou technicky i časově náročné úkony vyžadující kvalitně vyškolený personál, špičkové přístrojové vybavení a profesionální přístup.

Referenční seznam

1. ABOTALEB, Hanan and MAAROUF, Ehab et al., 2017. *Conformity and Homogeneity Indices for Head and Neck Cancer Patients using 3DCRT*. [cit. 2018-10-16] Dostupné z: <http://www.naturalspublishing.com/files/published/13929npu3622bx.pdf>
2. AJITHKUMAR, TV and HATCHER, Helen, 2011. *Specialist Training in Oncology*. Elsevier, 408 p. ISBN 978-0-7234-3458-0. doi: 10.1016/C2009-0-37486-3.
3. ANDERSON, R., LAMEY, M., MACPHERSON, M., & CARLONE, M., 2015. *Simulation of a medical linear accelerator for teaching purposes*. Journal of applied clinical medical physics, 16(3), 5139. doi:10.1120/jacmp.v16i3.5139
4. ATIQ ,M., ATIQ, A., IQBAL, K., SHAMSI, Q., ANDLEEB, F., BUZDAR S A., 2017. *Evaluation of dose conformity and coverage of target volume for intensity-modulated radiotherapy of pelvic cancer treatment*. Indian J Cancer; Vol. 54: pages 379-384. doi: 10.4103/ijc.IJC_80_17. [cit. 2018-10-16]. Dostupné z: <http://www.indianjcancer.com/text.asp?2017/54/1/379/219602>
5. BAUER, Jan, 1994. *Onkologie praktického lékaře*. Praha: Anomal, 81 s. ISBN 80-901474-1-0.
6. BINAROVÁ, Andrea, 2010. *Radioterapie*. 1. vyd. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, Fakulta zdravotnických studií, 253 s. ISBN 978-807368-701-4.
7. BURKOŇ, Petr, 2012. *Radioterapie nádorů hlavy a krku*. Postgraduální medicína. 14(7), 793 – 799. ISSN 1212-4184.
8. CHANG, S., CULLIP, T., DESCHESENE, K., MILLER, E., & ROSENMAN, J., 2004. Compensators: An alternative IMRT delivery technique. Journal Of Applied Clinical Medical Physics, 5(3). doi:10.1120/jacmp.v5i3.1965
9. CHEUNG, K., 2006. *Intensity modulated radiotherapy: advantages, limitations and future developments*. Biomedical imaging and intervention journal, 2(1), e19. doi: 10.2349/biij.2.1.e19
10. DAWSON, Laura A. & SHARPE, Michael B., 2007. *Radioterapie řízená obrazem: principy, přínosy a omezení*. The lancet oncology CZ., 6(1), 41 – 51. ISSN 1213-9432.
11. DOLEŽEL, Martin, 2011 *Cílená radioterapie karcinomu prostaty*. Hradec Králové: Nucleus HK, 96 s. ISBN 978-80-87009-81-9.

12. HASHIMOTO, M., UEMATSU, M., ITO, M., HAMA, Y., INOMATA, T., FUJII, M., NISHIO, T., NAKAMURA, N., et al., 2012. Investigation of the feasibility of a simple method for verifying the motion of a binary multileaf collimator synchronized with the rotation of the gantry for helical tomotherapy. *Journal of applied clinical medical physics*, 13(1), 3700. doi:10.1120/jacmp.v13i1.3700
13. HERMAN, M. G., KRUSE, J. J., & HAGNESS, C. R., 2000. *Guide to clinical use of electronic portal imaging*. *Journal of applied clinical medical physics*, 1(2), 38-57.
14. ICRU, *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements*, Volume 10, Issue 1, 2010, 93 p., doi: 10.1093/jicru/ndq003.
15. KATARIA, T., SHARMA, K., SUBRAMANI, V., et al., 2012. *Homogeneity Index: An objective tool for assessment of conformal radiation treatments*. *Journal of medical physics*, 37(4), 207-13. doi: 10.4103/0971-6203.103606
16. LATTY, D., STUART E. K., WANG W. a AHERN V., 2015. *Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer*. *Journal of Medical Radiation Sciences*. 62(1), 74-81. doi:10.1002/jmrs.96. [cit. 2018-11-16] ISSN 20513895. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmrs.96>
17. MODIRI, A., SABOURI, P., GU, X., TIMMERMAN, R., & SAWANT, A., 2017. *Inversed-Planned Respiratory Phase Gating in Lung Conformal Radiation Therapy*. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 99(2), 317-324. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.05.039
18. OHTAKARA, K., HAYASHI, S., HOSHI, H., 2012. *The relation between various conformity indices and the influence of the target coverage difference in prescription isodose surface on these values in intracranial stereotactic radiosurgery*. *Br J Radiol*. ;85(1014):e223-8. doi: 10.1259/bjr/36606138.
19. PADDICK, I., 2000. *A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans*. *J Neurosurg (Suppl 3)*. 2000; 93:219–222. [cit. 2018-11-18] Dostupné z: <https://pdfs.semanticscholar.org/89e3/7c306d5f14c39567e924d5b8f53a2c09c979.pdf>
20. PAN, T., MARTIN, R., LUO, D., 2017. *New prospective 4D-CT for mitigating the effects of irregular respiratory motion*. *Physics in Medicine & Biology*, 62(15); N350-N361. doi: 10.1088/1361-6560/aa7a9b.

21. RADIATION MEDICINE PROGRAM, 2011. *Active Breathing Coordinator™ (ABC) Device*, Patient Education Improving Health Through Education, University Health Network. [cit. 2018-12-23] Dostupné z:
http://www.uhn.ca/PatientsFamilies/Health_Information/Health_Topics/Documents/Active_Breathing_Coordinator_Device.pdf
22. ROACH, M. C., BRADLEY, J. D., & ROBINSON, C. G., 2018. *Optimizing radiation dose and fractionation for the definitive treatment of locally advanced non-small cell lung cancer*. *Journal of thoracic disease*, 10(Suppl 21), S2465-S2473. doi: 10.21037/jtd.2018.01.153.
23. SALIMI, M., NEIDARE, HA, et al., 2017. *Assessment and Comparison of Homogeneity and Conformity Indexes in Step-and-Shoot and Compensator-Based Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) and Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy (3D CRT) in Prostate Cancer*. *Journal of Medical Signals and Sensors*.;7(2):102-107. [cit. 2018-10-17] Dostupné z:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5437761/>
24. SQUIRES, M., HU, Y., BYRNE, M., ARCHIBALD-HEEREN, B., CHEERS, S., BOSCO, B., TEH, A., ... FONG, A., 2017. *Static beam tomotherapy as an optimisation method in whole-breast radiation therapy (WBRT)*. *Journal of medical radiation sciences*, 64(4), 281-289. doi: 10.1002/jmrs.232
25. ŠLAMPA, Pavel., 2014. *Radiační onkologie v praxi*. 4. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 353 s. ISBN 978-80-86793-34-4.
26. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA, 2007. *Radiační onkologie*. Praha: Galén, xviii, 457 s. ISBN 978-80-7262-469-0.
27. TAN, Z., LIU, C., ZHOU, Y., & SHEN, W., 2017). *Preliminary comparison of the registration effect of 4D-CBCT and 3D-CBCT in image-guided radiotherapy of Stage IA non-small-cell lung cancer*. *Journal of radiation research*, 58(6), 854-861. doi: 10.1093/jrr/rrx040
28. VARIAN MEDICAL SYSTEMS, 2007. *Real-time Position Management™ System COMPREHENSIVE SYSTEM FOR TOTAL MOTION MANAGEMENT*, RAD 5614B 2007 Varian Medical Systems, Inc. [cit. 2018-12-28] Dostupné z:
https://www.varian.com/sites/default/files/resource_attachments/RPMSystemProduct_Brief_RAD5614B_August2007.pdf

29. VYBÍRALOVÁ, Martina a FELTL, David, 2009. *Radioterapie řízená obrazem*. Postgraduální medicína. 11(3), 303 – 307. ISSN 1212-4184. [cit. 2018-11-30]
Dostupné z:
<https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/radioterapie-rizena-obrazem-414588>
30. YOUNG, M. R., CRAFT, D. L., COLBERT, C. M., REMILLARD, K., VANBENTHUYSEN, L., & WANG, Y., 2016. *Volumetric-modulated arc therapy using multicriteria optimization for body and extremity sarcoma*. Journal of applied clinical medical physics, 17(6), 283-291. doi:10.1120/jacmp.v17i6.6547

Seznam zkratek

3D-CRT - Three Dimensional (3D) Conformal Radiation Therapy

CBCT – Cone beam CT

CI – Conformity index

CI_{BS} - Conformity index (BrainSCAN)

CT - Computed tomography

CTV – Clinical tumor volume

DMLC – Dynamic MLC

DRR - Digitally Reconstructed Radiograph

EPID - Electronic portal imaging device

GTV – Gross tumor volume

Gy - Gray

HI – Homogeneity index

ICRU - International Commission on Radiation Units and Measurements

IGRT – Image-guided radiotherapy

IM – Internal margin

IMRT – Intensity-modulated radiotherapy

IV – Irradiated volume

MLC – Multileaf collimator

NCI – Nakamuro's conformity index

NSCLC - Non-small-cell lung carcinoma

OAR – Organ at risk volume

PCI – Paddick's conformity index

PET - Positron emission tomography

PIV – Prescription isodose volume

PRV – Planning organ at risk volume

PTV – Planning target volume

RVR – Remaining volume at risk

SAD – Source-axis-distance

SM – Setup margin

SMLC – Segmental MLC

VMAT - Volumetric modulated arc therapy

TC – Target coverage

TV – Treated Volume