



UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Valeria Skopelidou

**Technika IMRT a IGRT
plánování, uplatnění v klinické praxi**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Yvona Klementová

Olomouc 2017

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

Olomouc 24. února 2017

podpis

Ráda bych touto cestou poděkovala MUDr. Yvoně Klementové za odborné vedení mé bakalářské práce, za cenné rady a připomínky, trpělivost a vstřícné jednání při celém procesu. Zvláštní poděkování patří také mé rodině a přátelům za podporu během mého dosavadního studia.

ANOTACE

Typ závěrečné práce: Bakalářská práce

Téma práce: Technika IMRT a IGRT – plánování, uplatnění v klinické praxi

Název práce: Technika IMRT a IGRT – plánování, uplatnění v klinické praxi

Název práce v AJ: IMRT and IGRT techniques – planning, application to clinical practice

Datum zadání: 2016-06-01

Datum odevzdání: 2017-02-24

Vysoká škola, fakulta, ústav:

Univerzita Palackého v Olomouci
Fakulta zdravotnických věd
Ústav radiologických metod

Autor práce: Skopelidou Valeria

Vedoucí práce: MUDr. Yvona Klementová

Oponent práce: MUDr. Vlastislav Šrámek, Ph.D., MBA

Abstrakt v ČJ: Bakalářská práce shrnuje nejnovější poznatky o radioterapii s modulovanou intenzitou a radioterapii řízené obrazem. Ze začátku se věnuje popisu vlastností ionizujícího záření, jeho biologických účinků a zdrojů, využívaných v zevní radioterapii. Dále se zaměřuje na charakteristiku principů technik IMRT a IGRT, popisuje jejich technická řešení a jejich kladné a záporné stránky. Věnuje se algoritmu plánování radioterapeutické léčby a poukazuje na odlišnosti při plánování pro účely IMRT techniky. V poslední části jsou uvedeny možnosti využití daných technik v klinické praxi.

Abstrakt v AJ: The bachelor thesis summarizes the newest findings about intensity modulated radiotherapy and image-guided radiotherapy. At the beginning it deals with the description of

ionizing radiation, its biological effects and sources used in external radiotherapy. It then focuses on the characteristics of the principles of IMRT and IGRT techniques, describes their technical solutions and their positive and negative aspects. It also deals with planning algorithm of radiotherapy treatment and points out the differences in planning for IMRT technique. The last part includes the description of the usage of those techniques in clinical practice.

Klíčová slova v ČJ:

Ionizující záření, lineární urychlovač, radioterapie, konformní radioterapie, ozařovací technika, IMRT, IGRT, vícelamelový kolimátor, plánování radioterapie, inverzní plánování.

Klíčová slova v AJ:

Ionizing radiation, linear accelerator, radiotherapy, conformal radiotherapy, irradiation technique, IMRT, IGRT, multileaf collimator, radiotherapy planning, inverse planning.

Rozsah:

52 strany / 5 příloh

Obsah

Úvod	7
1 Teoretický úvod	9
1.1 Ionizující záření.....	9
1.2 Biologické účinky ionizujícího záření.....	10
1.3 Zdroje ionizujícího záření v zevní radioterapii	11
1.4 Konformní radioterapie	16
2 Radioterapie s modulovanou intenzitou – IMRT	17
2.1 Technická řešení metod IMRT.....	17
2.2 Metody modulace svazku.....	19
2.3 Princip modulace intenzity svazku.....	21
2.4 Výhody a nevýhody techniky IMRT	22
3 Radioterapie řízená obrazem – IGRT	24
3.1 Druhy zobrazovacích technik.....	24
3.2 Korekční strategie pro chybné nastavení	27
3.3 Výhody a nevýhody techniky IGRT	28
4 Plánování radioterapie	31
4.1 Algoritmus přípravy a plánování radioterapie.....	31
4.2 Inverzní plánování.....	36
5 Uplatnění v klinické praxi	37
Závěr	40
Referenční seznam.....	41
Seznam zkratk.....	44
Seznam příloh.....	46
Přílohy	47

Úvod

Nádorová onemocnění představují závažný celosvětový problém, a Česká republika také není výjimkou. V průběhu života onemocní rakovinou přibližně třetina obyvatel našeho státu, přičemž onkologické choroby zaujímají druhou příčku v seznamu všech příčin úmrtí (po kardiovaskulárních onemocněních). Základními léčebnými metodami jsou chirurgie, radioterapie, cytostatická chemoterapie, hormonální léčba a bioterapie, případně kombinace uvedených metod (chemoradioterapie).

Radioterapie stále zůstává nejefektivnější nechirurgickou léčebnou modalitou v terapii takzvaných solidních nádorů. Představuje základní pilíř multidisciplinárního přístupu k onkologické léčbě. Zdokonalení technických možností a následné zvětšení přesnosti radiační terapie vede k významnému zlepšení terapeutických výsledků, a to díky patřičnému navýšení dávky v cílových objemech za současného šetření okolních struktur. Výsledkem je minimalizace rizika vzniku nežádoucích efektů a vyšší lokální kontrola nádoru, vedoucí k lepší prognóze a větším šancím na vyléčení pacienta. Radioterapeutické metody léčby onkologických onemocnění se neustále zdokonalují, což je spojeno s prohlubováním znalosti o biologii nádorového růstu a o interakci ionizujícího záření s živou hmotou a také vývojem modernějších a preciznějších technologií aplikace záření. (Hynková et al., 2012, s. 7)

K nejnovějším technikám ozáření patří právě IMRT (radioterapie s modulovanou intenzitou) a IGRT (radioterapie řízená obrazem). Poskytují velice konformní ozáření cílových objemů a zároveň se zaměřují na maximální ochranu okolních zdravých tkání a orgánů.

Na základě daných poznatků si lze položit následující otázky: Co je ionizující záření, jaké má biologické účinky a jaké jsou jeho zdroje v zevní radioterapii? Jaké jsou nejnovější poznatky o technikách IMRT a IGRT? Jak se uskutečňuje plánování radioterapie a jaké jsou nuance při plánování pro účely IMRT techniky? Jaké je využití daných technik v klinické praxi?

V souladu se stanovenými otázkami byly formulovány tyto cíle:

1. Předložit dohledané poznatky o ionizujícím záření, jeho biologických účincích a zdrojích v zevní radioterapii.
2. Předložit dohledané poznatky o technikách IMRT a IGRT, jejích principech, výhodách a nevýhodách.
3. Předložit dohledané poznatky o procesu plánování radioterapeutické léčby a o nuancích při plánování pro účely techniky IMRT.

4. Předložit dohledané poznatky o uplatnění daných technik v klinické praxi.

Pro uvedení do tématu byla důsledně nastudována následující vstupní literatura:

1. ŠLAMPA, Pavel, PETERA, Jiří et al. *Radiační onkologie*. Praha: Karolinum, 2007, 457s. ISBN 9788072624690
2. SCHLEGEL, Wolfgang, BORTFELD, Thomas, GROSU, Anca Ligia. *New Technologies in Radiation Oncology, Radiation Oncology*. 2006, 460s. ISBN 978-3-540-29999-8
3. SPURNÝ, Vladimír, ŠLAMPA, Pavel. *Moderní radioterapeutické metody, VI. díl - Základy radioterapie*. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1999, 118s. ISBN 80-7013-267-1
4. ROZMAN, J., *Elektronické přístroje v lékařství. 1. vyd.* Praha: Academia 2006, 410s. ISBN 80-200-1308-3
5. ULLMANN, Vojtěch. *Jaderná fyzika a fyzika ionizujícího záření* [online]. Ostrava, 2002. Dostupné z: <http://AstroNuklFyzika.cz/Fyzika-NuklMed.htm>

Informace pro tvorbu přehledové bakalářské práce byly získány na základě rešeršní činnosti, která se uskutečnila v období od září 2016 do ledna 2017. Vyhledávání probíhalo v databázích Medvik, EBSCO, PubMed, ScienceDirect, Google Scholar a také v katalozích knihovny UPOL a Vědecké knihovny v Olomouci. Vyhledávacím jazykem byl zvolen jazyk český a anglický.

Po prostudování vstupní literatury byla pro účely rešeršní činnosti zvolena následující česká a anglická klíčová slova: radioterapie / radiotherapy, konformní radioterapie / conformal radiotherapy, IMRT, IGRT, IG-IMRT, vícelamelový kolimátor / multileaf collimator, plánování radioterapie / radiotherapy planning, inverzní plánování / inverse planning, karcinom prostaty / prostate cancer, nádory hlavy a krku / head and neck cancer, karcinom prsu / breast cancer, gynekologické malignity / gynecological cancers.

Výsledkem rešeršní činnosti bylo nalezení 9 vhodných knižních titulů, 13 odborných článků a 2 internetových zdrojů, které byly následně použity jako důvěryhodný informační podklad pro zpracování daného tématu přehledové bakalářské práce.

1 Teoretický úvod

1.1 Ionizující záření

Záření, které nazýváme ionizujícím, obsahuje v sobě kvanta s energií dostatečně velkou na to, aby měli schopnost vyrážet elektrony z atomového obalu atomů, a tím pádem látku, kterou prochází, ionizovat. (Ullmann, 2009, s. 100)

Jednou z nejvýznamnějších veličin pro charakteristiku ionizujícího záření je jeho energie. Na energii záření závisí velký počet parametrů, například absorpce záření v hmotě, jeho rozptyl, hloubková a povrchová dávka a absorbované dávky v jednotlivých tkáních. Dané informace jsou velmi významné pro radioterapii, jelikož výsledné biologické účinky záření jsou taky energeticky závislé. Jednotkou energie ionizujícího záření je elektronvolt (eV), který je vyjádřen vztahem $1 \text{ eV} = 1,602 \cdot 10^{-19} \text{ J}$ (Šlampa et al., 2007, s. 12)

Podle způsobu, jakým záření interaguje s hmotou, kterou prochází, ho můžeme rozdělit na přímo a nepřímo ionizující.

1. Přímě ionizující – je představeno proudem nabitých kvant. Jelikož nesou kvanta elektrický náboj, mají schopnost přímo vyrážet elektrony z obalu atomů. Zařazujeme sem záření α , β^- a β^+ .
2. Nepřímě ionizující – je tvořen proudem kvant bez elektrického náboje. Ionizace se uskutečňuje tak, že daná nenabitá kvanta předají svou kinetickou energii nabitým částicím v hmotě (ve valné většině elektronům v obalu, někdy i atomovým jádrům), které pak přímými účinky na atomy danou látku ionizují. Do této skupiny zařazujeme především RTG záření a záření γ .

Dalším kritériem, dle kterého můžeme ionizující záření rozdělit, je to, zdá mají kvanta, z nichž se záření skládá, klidovou hmotnost m_0 . Podle toho může být záření buď korpuskulární, nebo nekorpuskulární (nebo také elektromagnetické či vlnové).

1. Korpuskulární – kvanta tohoto typu záření mají nenulovou klidovou hmotnost. Jedná se o proud hmotných částic, které se pohybují rychlosti nižší než rychlost světla. Hlavním rysem daných částic je, že po zabrzdění svou existenci zachovávají. Do této skupiny spadají hlavně elektrony, protony, neutrony, deuterony, těžší jádra (ionty) a také záření α , β^- a β^+ .

2. Nekorpuskulární (neboli elektromagnetické či vlnové) – kvanta záření daného typu nemají klidovou hmotnost, důsledkem čehož je skutečnost, že se v podstatě jedná o kvanta vlnění, která se pohybují rychlostí světla. Pokud je zabrzdíme, tak předávají veškerou svou energii a při tom zaniknou. Do dané skupiny může být zařazeno jenom elektromagnetické záření skládající se z fotonů. Patří sem tedy RTG záření, X záření lineárních urychlovačů a záření γ . (Ullmann, 2009, s. 101-102)

1.2 Biologické účinky ionizujícího záření

Po ozáření jakéhokoliv biologického objektu dochází po určité době ke změnám. Dané změny se dělí na fyzikální, chemické a biologické. Jako fyzikální (neboli také přímé) účinky označujeme excitace a ionizace. Na fyzikální změny pak navazují změny chemické. Podstatou chemických změn je vytvoření volných radikálů, následně jejich náprava anebo vznik již stabilních chemických přestaveb v biologicky důležitých molekulách buňky. Tento děj je označován jako nepřímý účinek záření přes vznik radikálů.

Po chemických změnách ihned následují změny biologické. Jejich hlavním principem je oprava vzniklých transformací a poškození, a to hlavně v DNA kyselině. (Spurný, 1999, s. 39-40) K nejčastějším poškozením molekuly DNA patří poškození bázi a cukrů, přerušování vazeb mezi DNA vlákny anebo mezi DNA a proteiny a zlomení jednoho nebo obou vláken DNA (zlomy mohou být buď jednoduché, nebo dvojité).

Jednoduché zlomy dokáže buňka pomoci mnoha mechanismů relativně snadno opravit. Avšak v případě dvou současných jednoduchých zlomů, které mohou vzniknout ve stejnou dobu anebo postupně s odstupem času, vzniká velmi významné poškození molekuly DNA – dvojitý zlom. Problémem je, že již jeden dvojitý zlom může být pro buňku letální. Při daném typu poškození může zdravá buňka buď zastavit svůj růst (growth arest) a dané zlomy reparovat, anebo bude nastartovaná programovaná buněčná smrt (apoptóza). Na rozdíl od zdravých buněk mají buňky nádorové sníženou schopnost právě reparačních procesů a apoptózy, což způsobuje větší množství chyb v genomu, a tím pádem i větší usmrcování nádorových buněk při interakci se zářením. Této výhody se využívá právě v radioterapii. (Šlampa et al., 2007, s. 25)

Biologické účinky záření jsou nejvíce závislé na velikosti absorbované dávky. Čím větší je obdržená dávka, tím k významnějším změnám dojde. Proto z hlediska absorbované dávky jsou biologické účinky rozděleny na stochastické a nestochastické.

1. Stochastické (neboli mitogenní) – hlavním rysem daných účinků je skutečnost, že jejich vznik je naprosto náhodný a dávkově nezávislý, tudíž neexistuje žádná prahová hodnota dávky. Reparační mechanismy dokážou opravit většinu poškození, vyvolaných působením malé dávky ionizujícího záření. Avšak vždy existuje určitá pravděpodobnost, že některá poškození opravená nebudou a následně dojde k mutaci buněk. Další dělení těchto mutovaných buněk může mít za následek vznik pozdních trvalých následků, a to genetického nebo nádorového charakteru. Rozsah poškození a závažnost postižení nejsou závislé na velikosti absorbované dávky. Na dávce závisí jenom pravděpodobnost výskytu nádorového nebo genetického poškození.
2. Nestochastické (neboli tkáňové) – na rozdíl od účinků stochastických, se jedná o změny prahové. Nestochastické účinky jsou zcela předvídatelné, je přesně známá prahová hodnota a pravděpodobnost vzniku i závažnost poškození jsou přímo úměrné výši absorbované dávky. Jedná se tedy o poškození vyvolaná vysokými dávkami záření, která již nemohou být opravená reparačními procesy organismu, důsledkem čehož větší část buněk hyne a vzniká nemoc z ozáření. (Ullmann, 2009, s. 147-148)

1.3 Zdroje ionizujícího záření v zevní radioterapii

V radioterapii se využívá hlavně fotonové záření (záření X či záření gama) a elektronové záření. Megavoltažní terapie (neboli také terapie vysokoenergetickým zářením) používá záření o energii vyšší než 1 MeV. Zahrnujeme sem fotonové záření o energii vyšší než 1 MeV (produkované buď v lineárních urychlovačích, anebo vycházející z radioizotopových ozařovačů) a urychlené elektrony o energii nad 6 MeV. Výhodou využití právě vysokoenergetického záření je skutečnost, že je maximálně šetřena kůže, a to díky tomu že povrchová dávka je minimalizovaná a maximum dávky se nachází v určité hloubce pod povrchem (zpravidla 5-35 mm), a absorpce záření nezávisí na druhu tkáni (absorpce v kostech a měkkých tkáních se neliší). (Hynková et al., 2012, s. 103)

Radioizotopové ozařovače

Izotopové ozařovače, které se využívají pro externí radioterapii, používají jako zdroj ionizujícího záření vhodné radioaktivní izotopy. Dané izotopy musí splňovat různé požadavky. Při rozhodování o výběru vhodného izotopu se berou v úvahu tato kritéria: energie a druh emitovaného záření, poločas rozpadu, technologické možnosti přípravy daného izotopu a finanční náklady (zejména na pořízení a na následnou likvidaci po uplynutí doby použitelnosti). Pro zevní radioterapii se jako nejvhodnější ze všech radioizotopů prokázal ^{60}Co . Jeho hlavními výhodami, na rozdíl od radia nebo cesia, jsou vyšší dosažitelná specifická aktivita (Bq/g), vyšší střední energie fotonů a vyšší radiační výkon. Nejčastějším užitím daného radioizotopu v současné době je kobaltový ozařovač a Leksellův gama nůž. (Dorotík, 2010, s. 33-34)

Kobaltový ozařovač

Zdrojem záření je již zmíněný radionuklid ^{60}Co s poločasem rozpadu 5,3 roku, který emituje záření o střední energii 1,25 MeV. Zdroj záření ve formě válečku je umístěn v ozařovací hlavici, a to ve speciálních obalech – wolframovo-olověný kryt. Ozáření je spuštěno tak, že zdroj je přesunut z klidové polohy do pracovní (nad vstupní otvor v hlavici ozařovače). Hlavice obsahuje dva páry clon, které svazek záření vymezují. V praxi jsou kobaltové ozařovače využívány zejména v paliativní terapii. Hlavní nevýhodou daného zdroje záření je skutečnost, že dávkový příkon není stálý a je podmíněn klesající aktivitou radionuklidu kobaltu s postupem času (dle rozpadového zákona). Tyto ozařovače jsou postupně vyřazovány z běžného provozu.

Leksellův gama nůž

Leksellův gama nůž obsahuje 201 zdrojů ^{60}Co , které jsou fixně uloženy v hemisférické jednotce v přístrojové hlavici. Zdroje jsou rovnoměrně uspořádány v pěti řadách po obvodu jednotky, a každý ze zdrojů obsahuje 12-20 hermeticky uzavřených válcových palet ^{60}Co , průměr a délka kterých činí 1 mm. Kolimace záření je prováděna pomocí dvou stacionárních kolimátorů v radiační jednotce a jednoho kolimátoru ve výměnné kolimační helmici. Pomocí kolimace se docílí toho, že se paprsky záření ze všech zdrojů protínají v jednom ohnisku. Existují i modernější LGN, které mají 192 zdrojů ^{60}Co s třemi průměry kolimačního systému, uspořádaných v osmi nezávisle pohyblivých segmentech. U daného typu je kolimace zajištěna automaticky. Leksellův gama nůž se v klinické praxi nejčastěji využívá v terapii nádorových onemocnění v oblasti CNS. (Hynková et al., 2012, s. 105)

Urychlovače částic

Jako urychlovače označujeme přístroje, které působením silných elektrických a magnetických polí urychlují nabitě částice. Samotné urychlování nabitých částic je realizováno právě elektrickou složkou elektromagnetického pole, magnetické pole má za funkci především změnu dráhy nabitých částic. Případně je proměnné magnetické pole využíváno k indukci pole elektrického, které dále způsobuje urychlení. Urychlovače jsou podle dráhy částic děleny na kruhové a lineární.

Cyklotron

Cyklotron je využíván k produkci umělých radionuklidů, k urychlení kladných částic a následnému použití záření k terapii nádorových chorob, a také jej lze využít k výrobě neutronového záření.

Urychlování nabitých částic je v cyklotronech uskutečněno po spirální draze. Zdroj částic je umístěn mezi dvěma elektrodami (duanty), které jsou uloženy mezi pole silného elektromagnetu, a samotné urychlování částic se odehrává v mezerách mezi duanty. Částice opisují v duantu půlkruhovou dráhu, což je způsobeno účinkem magnetického pole. K vlastnímu urychlení částic dochází jejich přechodem z jednoho duantu do druhého, který je opačně nabitý. Jelikož mají částice stále stejný náboj, musí být změna polarizace duantů ideálně synchronizována s pohybem částic.

Betatron

Betatron je kruhový urychlovač elektronů. Samotné urychlení se uskutečňuje ve vakuovém prstenci, a to pomocí síly vytvořené elektromagnetickou indukcí.

Daný typ urychlovače pracuje na principu transformátoru, jehož sekundární vinutí je nahrazeno urychlovací komorou – vakuová trubice ze skla nebo porcelánu. Částečně urychlené elektrony jsou do urychlovací komory vstříkovány pomocí injektoru. Po tom, co se elektrony dostávají do magnetického pole, se jejich dráha postupně spirálovitě zakřivuje, až se dostávají na dráhu kruhovou. Zvětšení rychlosti elektronů na dané kruhové draze závisí na rostoucím napětí. Postupně se dráha elektronů stáčí ke vnějšímu okraji prstence, kde je lokalizován terčík, při nárazu na který dochází k emisi záření. (Binarová, 2010, s. 118-119)

Lineární urychlovač

Lineární urychlovač je v současné době považován za nejzákladnější a nejvíce rozšířený ozařovací přístroj v radioterapii. (Hynková et al., 2012, s. 103) Patří mezi standartní vybavení většiny moderních radioterapeutických oddělení. Moderní Linac poskytuje požadovanou přesnost, efektivnost, všestrannost a spolehlivost. (Dorotík, 2010, s. 46) Hlavním typem lineárního urychlovače, který se nejčastěji používá v medicínské praxi, je lineární vysokofrekvenční urychlovač. Konstrukce daného typu urychlovače se skládá ze čtyř základních částí, což je modulátor, zdroj elektronů, vysokofrekvenční zdroj a urychlovací struktura.

Modulátor odebírá elektronický výkon z místní rozvodné sítě. Jeho hlavní funkcí je produkce vysokonapěťových pulsů k synchronnímu napájení vysokofrekvenčního zdroje a elektronové trysky. V modulátoru se nachází thyatron, což je spínací vakuová součástka, která slouží k řízení vysokonapěťových pulsů. Modulátor může být umístěn buď v ramenu urychlovače (gantry), nebo v části, na kterou je tato sekce připevněna (stativ nebo stand), anebo se může nacházet v oddělené skříni v určité vzdálenosti od urychlovače. Elektronické spojení modulátorů s elektronovým dělem a vysokofrekvenčním zdrojem je uskutečněno pomocí vysokofrekvenčních kabelů.

Zdroj elektronů (neboli elektronové dělo či tryska) vstřikuje elektronové pulsy o délce několik mikrosekund a energii 15-40 keV do urychlovací struktury, kde jsou elektrony dále urychleny na požadovanou energii.

Jako zdroj vysokofrekvenční energie slouží buď magnetron, nebo klystron. Magnetron se využívá u urychlovačů pro nízkou a střední energii, klystron u vysokoenergetických urychlovačů. Dané součástky využívají několik mikrovlnných dutin, které jsou uspořádané v kruhu nebo na přímce, s magnetem ovládajícím elektronický svazek. Mikrovlnná energie v dutinách je buzená pomocí elektronového svazku z katody. Speciální vlnovod, do kterého se následně převádí zesílené mikrovlnné záření, slouží jako spojka mezi zdrojem mikrovlnného záření a urychlovací strukturou. Zdroj mikrovlnného záření je spouštěn pomocí modulátoru. Jeho hlavní funkcí je výroba elektromagnetického vlnění o frekvenci 3 GHz, které pak slouží k urychlení elektronů vstřikovaných z elektrického děla v urychlovací struktuře. (Dorotík, 2010, s. 54-56)

Urychlovací struktura je tvořena měděnou evakuovanou trubicí, která je rozdělena prstenci na jednotlivé urychlovací dutiny. Urychlovací struktura může pracovat s postupnou nebo stojatou vlnou. Při vzniku stojatého vlnění je urychlovací struktura uvedena do stavu rezonance. Elektrony z elektronické trysky jsou ve vhodný okamžik vtaženy na začátek urychlovací struktury pomocí elektrického pole. (Rozman, 2006, s. 271) Daná část se nazývá shlukovač (buncher) a slouží ke shlukování elektronů. V daném úseku se upravuje rychlost vstříknutých elektronů tak, aby mohli být poté efektivně urychleny. (Dorotík, 2010, s. 57) Ze vstupů do dutin jsou elektronové shluky posouvány k jejich koncům elektrickým polem. Přesuny mezi jednotlivými dutinami se uskutečňují při změně polarity stojaté vlny. Pomocí tohoto principu se rychlost elektronů a jejich energie neustále zvyšují. Takto urychlené elektrony vychází z urychlovací struktury ve formě úzkého rovnoběžného svazku, který se následně převádí do stáčecího magnetu (bending magnet). Tento magnet má za funkci stáčení svazku po kruhové dráze o 90° nebo 270° . Tímto se docílí vytvoření energetického filtru a na výstupní okénko dopadají jenom elektrony s požadovanou energií. (Rozman, 2006, s. 271)

Dané elektrony s potřebnou energií jsou buď přímo použité k ozařování, anebo po vychýlení elektromagnetem dopadají na kovový terčik za vzniku vysokoenergetického fotonového záření. V obou případech je ale nevyhnutné upravit výsledné svazky tak, aby byly vhodné pro klinické využití – elektrony jsou nejprve rozptýlené na tenké kovové fólii nebo rozprostřené elektronickým způsobem a brzdné fotonové záření je homogenizováno pomocí rotačně symetrického kovového absorbátoru (homogenizačního kužele). (Dorotík, 2010, s. 58)

Lineární urychlovače jsou stavěny tak, že centrální osa svazku míří vždy do jednoho určitého bodu – izocentra, a to při jakékoliv poloze hlavičky. Izocentrum se nejčastěji nachází ve vzdálenosti 100 cm od zdroje záření a rovněž přibližně odpovídá středu ozařovaného objemu. Moderní lineární urychlovače jsou vybaveny velkým množstvím příslušenství – klínové a kompenzační filtry, individuální bloky a tubusy pro elektronové svazky. Urychlovače mohou být navíc vybaveny dynamickými klíny, principem kterých je posouvání proximálních clon napříč svazkem, a motorickým klínem, který upravuje svazek záření na požadovaný sklon izodóz. Další nezbytnou součástí Linacu je dálkově ovládaný polohovatelný stůl, deska kterého by měla být z transparentního materiálu, aby nedocházelo k zeslabení svazku. Ke správnému nastavení pacienta slouží zaměřovací lasery. Jejich paprsky se emitují do tří rovin, průsečík kterých odpovídá izocentru. K důležitému vybavení ozařovny patří také rozmanité fixační a polohovací pomůcky, zajišťující přesné nastavení pacienta. Moderní lineární urychlovače

duálního typu umožňují volit z více energií fotonů. Některé typy také poskytují možnost získat nejen fotonový svazek, ale i urychlené elektrony o různých energiích.

Lineární urychlovač má velké množství výhod. Mezi ně patří zejména dobré geometrické parametry, stabilita dávkového příkonu, ostré definování svazku, možnost využití fotonů i elektronů, široká škála přídatných zařízení (MLC, EPID, EID), lepší radiační bezpečnost a rozmanitost využití v klinické praxi. (Šlampa et al., 2007, s. 48-49)

1.4 Konformní radioterapie

Konformní radioterapie, neboli také trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT), je ozařovací technika, při které je ozařovaný objem co nejvíce přizpůsoben nepravidelnému trojrozměrnému tvaru cílového nádorového ložiska. Tvarování ozařovacích polí se uskutečňuje pomocí individuálních vykrývacích bloků nebo častěji díky vícelamelovému kolimátoru (MLC). (Hynková et al., 2012, s. 39)

Hlavní přednosti konformní terapie, oproti terapii konvenční, je možnost ozáření cílového objemu s redukováným bezpečnostním lemem. Z toho vyplývá, že expozice okolních zdravých tkání je snižena, a tudíž jsou tkáně méně zatížené zářením. Jelikož je cílový objem přesněji definován na oblast tumoru, může být dávka navýšena. Eskalace dávky v cílovém objemu je spojená s vyšší místní kontrolou, což má pozitivní vliv na celkové přežití pacientů u řady diagnóz (např. karcinom prostaty, nádory hlavy a krku, mozkové tumory). (Šlampa et al., 2007, s. 57) 3D konformní radioterapie je uskutečňována na základě využití trojrozměrných zobrazovacích technik (CT, MR nebo jejich fúze) při plánování ozařování, které se realizuje pomocí 3D plánovacích systémů. (Hynková et al., 2012, s. 39) Ozařovací plán pro 3D-CRT je manuálně optimalizován. To znamená, že lékař sám zvolí parametry svazku záření, jako je počet polí, jejich směr nebo tvar, na základě čehož počítačový program následně vypočítává výsledné rozložení dávky. (Bakiu et al., 2013, s. 211) Z toho vyplývá, že rozložení dávky v cílovém objemu a rizikových orgánech nelze zadat předem. Můžeme je jenom hodnotit na závěru procesu plánování a jen z části ovlivnit. Optimalizační proces je intuitivní a je významně podmíněn osobními zkušenostmi lékaře a fyzika. (Odrážka et al., 2010, s. 85)

Speciální a vyspělejší formou konformní radioterapie je technika IMRT, neboli radioterapie s modulovanou intenzitou. (Šlampa et al., 2007, s. 58)

2 Radioterapie s modulovanou intenzitou – IMRT

Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT – Intensity Modulated Radiation Therapy) patří mezi pokročilé techniky aplikace ionizujícího záření. Tato metoda v sobě kombinuje prostorové tvarování svazku a modulaci jeho fluence (intenzity). (Šlampa et al., 2007, s. 433) IMRT využívá nejmodernější počítačové technologie pro vytváření složitě tvarovaných dávkových distribucí, což dovoluje výrazně zvýšit dávku v samotném tumoru a maximálně snížit zatížení okolních zdravých tkání a orgánů. (Sikora et al., 2009, s. 403) Další výhodou této techniky je docílení vysoké shody mezi tvarem cílového objemu a objemu ozařovaného, a to i v oblastech s komplikovaným geometrickým rozložením a v blízkosti kritických orgánů. (Kolářová et al., 2008, s. 94) (viz příloha č. 1) Do klinické praxe se radioterapie s modulovanou intenzitou dostala v polovině devadesátých let minulého století a v současné době zaujímá důležitou pozici v radiační léčbě některých druhů nádorových onemocnění. (Hynková et al., 2012, s. 40)

2.1 Technická řešení metod IMRT

Kompenzační filtry

Jedná se o nejstarší metodu IMRT, která se využívá již několik desetiletí. V současné době však je použití této metody na ústupu, a to díky rozvoji nových výhodnějších a jednodušších technik provedení IMRT. (Kolářová et al., 2008, s. 94)

Kompenzační filtr je trojrozměrný útvar, který se vkládá do statického pole za účelem kompenzování chybějící tkáně. (Šlampa et al., 2007, s. 427) Dané filtry jsou vkládané do svazku záření, čímž je dosaženo požadované modulace dávkového rozložení. Ozářením z více polí při použití kompenzačních filtrů je docíleno vhodné distribuce dávky v cílovém objemu. K výrobě kompenzačních filtrů se v dnešní době využívá odlití z kovu do speciálních forem. Daný kov by měl být tavitelný při nízké teplotě. Další možnosti zhotovení kompenzačních filtrů je vyfrézování z patřičných materiálů. (Kolářová et al., 2008, s. 94)

Vícemelové kolimátory (MLC)

Vícemelový (nebo také mnoholistový) kolimátor je zařízení, které umožňuje vhodné tvarování terapeutického svazku lineárních urychlovačů využívaných v teleterapii. (viz příloha č. 2) Daný kolimátor je umístěn v hlavici urychlovače a doplňuje kolimátor standartní, který dokáže vymezit pouze obdélníkový nebo čtvercový tvar svazku záření. MLC se skládá až z osmdesáti párů nezávislé se pohybujících lamel, což umožňuje vytvářet pole téměř libovolného tvaru. (Rozman, 2006, s. 278) Kolimátorové lamely mají na svém konci zaoblení a na stranách do sebe navzájem zapadají pomocí výstupků. (Binarová, 2010, s. 32) Polohování lamel je jednoznačně určeno plánovacím systémem, řízení pohybu se provádí počítačem a kontrola správnosti umístění probíhá ve verifikačním systému. (Rozman, 2006, s. 278)

Hlavními přednostmi MLC jsou jednoduchost a časová nenáročnost přípravy ozáření. Kolimátor se ovládá dálkově, takže při změně nebo úpravě tvaru pole není potřeba vcházet do ozařovny. Náklady na léčbu jsou také nižší, protože odpadá potřeba využívat individuální kompenzační filtry pro úpravu intenzity svazku. S tím je také spojeno zkrácení doby ozařování, a tudíž se snižuje i doba, po kterou má pacient nehybně ležet na ozařovacím stole. Mezi další výhody patří neustálá kontrola a průběžné přizpůsobování tvaru polí během ozařování pokročilými technikami konformní radioterapie (včetně IMRT). Vícemelové kolimátory mají však i svá negativa. K nim zejména patří únik radiace mezi lamelami, širší polostín a problémy s produkováním tvarově složitějších polí. (Jeraj a Robar, 2004, s. 236)

Nejdůležitějšími technickými parametry, které charakterizují výkon MLC, jsou jeho mechanické a geometrické vlastnosti. Do toho zahrnujeme například maximální velikost pole, šířku lamel, jejich prolínání a maximální posuv. Pro účely IMRT jsou také velmi významné minimální a maximální rychlost pohybu lamel a přesnost jejich polohování. (Schlegel et al., 2006, s. 258-259)

Ozařování se provádí z různých směrů. Během ozáření se mění poloha jednotlivých lamel kolimátoru, a tím samým se docílí modulační fluence napříč svazkem záření. Takto se uskutečňuje regulace dávky v dílčích částech ozařovaného objemu. Důsledkem jednotlivých změn pozic lamel MLC v každém směru ozáření je rozložení svazku záření na paprsky s různou intenzitou. Kombinací takto modulovaných polí dochází k optimalizaci rozložení dávky, přičemž dochází k její eskalaci v cílovém objemu, a to při lepším šetření okolních zdravých

tkání a kritických orgánů, které jsou vhodně vystíněné právě pomocí MLC. (Ullmann, 2002, [online])

2.2 Metody modulace svazku

Obecně lze IMRT rozdělit na dvě základní metody, kterými se docílí modulační fluence svazku záření, a to přesněji na techniky s fixní polohou hlavičky a techniky využívající rotaci hlavičky.

Techniky s fixní polohou hlavičky

1. Fixní poloha hlavičky – sliding windows.

Jedná se o ozáření v kontinuálním režimu. Při této technice se modulační dávkového příkonu v ozařovacím poli uskutečňuje díky pohybu protilehlých párů lamel napříč svazkem. Využívá se dynamický MLC. V plánovacím systému se vypočítává ideální dávková fluence, která se následně pomocí speciálního MLC kalkulátoru převádí na reálné rozložení dávky. Důležitými parametry jsou také průnik záření na konci lamel a skrze ně a také rychlost pohybu lamel. (Šlampa et al., 2007, s. 427)

2. Fixní poloha hlavičky – step and shoot.

Při dané metodě je ozařovací pole rozděleno na několik segmentů (subpolí). Každý segment má stanovenou svou vlastní určitou dávku. Po ozáření jednoho subpole se svazek záření vypne a následně se změní poloha MLC podle požadavků na ozáření dalšího segmentu. Správnost umístění lamel je zkontrolována ve verifikačním systému. Pokud jsou všechny parametry shodné s ozařovacím plánem, ozáření je opět spuštěno. Tento proces je opakován pro všechny jednotlivé segmenty. (Schlegel et al., 2006, s. 290)

Techniky využívající rotaci hlavičky

1. Rotace hlavičky – rotační terapie se současnou modulací intenzity (IMAT)

Při této metodě se využívá vícelamelový kolimátor v binárním režimu, to znamená, že kolimátor je obvykle tvořen dvaceti páry protilehlých clon. Clona může být buď v ozařovacím poli, přičemž vykrývá svazek záření, anebo je mimo pole. Pohyb lamel během rotace hlavičky

moduluje dávkovou fluenci podle požadavků na rozložení dávky. Při každém kyvu hlavice je ozářen objem o tloušťce 2 cm, přičemž přesným podélným posuvem stolu na něj navazuje další. Hlavní výhodou této metody je, že velikost ozařovaného objemu není limitována velikostí primárního pole lineárního urychlovače.

2. Rotace hlavice – sliding windows.

Daná metoda kombinuje v sobě sliding windows a kyvy. Během rotace hlavice se mění poloha lamel MLC, a to bez přerušení ozáření. (Šlampa et al., 2007, s. 428)

3. Rotace hlavice – tomoterapie.

Jedná se o pohybové ozařování využívající rotaci gantry a současný pohyb stolu. Tato metoda je kombinací počítačového tomogramu a lineárního urychlovače. Jedná se o vyspělejší techniku obrazem řízené IMRT. Urychlovač je umístěn na gantry spolu s protilehlými detektory, což dovoluje provedení MVCT (megavoltážního CT). Výhodou této metody je možnost vykonání kontroly zaměření v reálném čase. (Kolářová et al., 2008, s. 95)

Úvodní nastavení urychlovače pro IMRT

V současnosti je nejrozšířenější IMRT technikou sliding windows a step and shoot. Dané metody se dají provádět na stávajících urychlovačích s MLC a speciálním doplňkovým programem pro dynamickou terapii. Mimo standartních testů provozní stálosti, je potřeba provádět testy provozní stálosti urychlovače zaměřené na IMRT. Dále je nutno uskutečnit úvodní měření a nastavení parametrů urychlovače pro účely dynamické terapie.

Parametry pro úvodní nastavení lineárního urychlovače pro IMRT

1. MLC transmise - je důležité změřit průnik záření lamelami MLC. Tato složka přispívá k celkové radiační zátěži ozařovaného a fluktuuje kolem dvou procent z výsledné dávky.
2. Přesnost nastavení polohy lamel - i milimetrové nepřesnosti v nastavení lamel mohou vest k velkým chybám v dávce, zvláště u malých polí.
3. Dozimetrická separace lamel – tento parametr souvisí s konstrukcí kolimátorových lamel. Na okrajích lamel proniká více záření, což opět přispívá k celkové dávce.

4. Zkoušky provozní stálosti – v průběhu těchto zkoušek se ověřuje správnost funkce lamel MLC, a to v různých režimech. Měření se většinou provádí pomocí filmové dozimetrie. Vytvořené na filmu obrazce se hodnotí pomocí MLC souborů, které jsou většinou součástí firemního programového vybavení.
5. Ověřování ozařovacích plánů pacientů – o tom, zdá při léčbě bude použita právě technika IMRT, musí být definitivně rozhodnuto již před přípravou pacienta. (Šlampa et al., 2007, s. 429-430)

2.3 Princip modulace intenzity svazku

Předpokládejme, že kolem izocentra jsou soustředěny svazky o určitém geometrickém tvaru, které mají uniformní dávkovou fluenci. Výsledný objem průsečíků těchto svazků bude konvexní, to znamená, že nebude obsahovat žádné nerovnosti, prohlubně nebo výdutě. Například, když se ozařuje dostatečným počtem kruhových polí ze všech stran, výsledným objemem bude konvexní koule. Jestliže je fluence modulovaná u několika nebo u všech svazků, dosažená dávková distribuce je nehomogenní – obsahuje nerovnosti a invaginace. Toto je hlavním principem IMRT techniky. (Webb, 2003, s. 681)

IMRT je radioterapeutická technika, využívající ozáření pomocí více polí, přičemž alespoň některá z těchto polí mají modulovanou intenzitu svazku a záměrně poskytují nerovnoměrné ozáření cílového objemu. Požadované dávkové rozložení je dosaženo superpozicí všech polí z různých směrů. (Bortfeld, 2006, s. 364) (viz příloha č. 3)

Postup při výpočtu lze znázornit pomocí IMRT matice (například 3 x 3), kdy některé části matice chceme ozářit odlišnou dávkou. Pro ozáření použijeme takzvanou BOX techniku (4 protilehlá pole) a každé jednotlivé pole rozdělíme na tři svazky záření, které jsou z každého směru patřičně zeslabeny (například pomocí lamel MLC). Výsledkem výpočtu je, že realizovaná dávka se lehce liší od dávky požadované. (viz příloha č. 4) Rozložení dávky není ideální, ale je třeba brát v potaz skutečnost, že reálná IMRT matice obsahuje tisíce objemových elementů, pole ve většině případů nejsou protilehlá a probíhají stovky výpočtu ideálních rozložení (iterací).

Při klasickém způsobu plánování se dávková distribuce vypočítává v určité matici bodů, přičemž na její hustotě závisí doba výpočtu. Tato metoda se při plánování IMRT technikou

nevyužívá, protože by se prováděly stovky výpočtů pro stejnou konfiguraci polí a čas by se neúměrně prodlužoval. Proto se volí metoda odlišná. V oblasti zájmu jsou náhodně vygenerovány jednotlivé body, vzdálenost mezi nimi činí maximálně 10 mm. Počet takto vygenerovaných elementů se pohybuje v rozpětí od minimálně 2000 bodů do maximálně 1000000 bodů. Každý ze svazků je rozdělen na jednotlivé paprsky. Pro každý paprsek je vypočítaná dávka ve všech generovaných bodech. Hodnocení souhlasu mezi dávkou plánovanou a vypočtenou se provádí pomocí takzvané objektivní funkce. Jedná se o součet mocnin rozdílů mezi požadovanou a vypočtenou dávkou. Snahou systému je dosáhnout minima této funkce. (Šlampa et al., 2007, s. 428)

2.4 Výhody a nevýhody techniky IMRT

Výhody IMRT

Ke kladům techniky IMRT patří zejména šetření zdravých tkání a orgánů. Jelikož je dávka v cílovém objemu navýšená a v rizikových orgánech naopak redukována, přichází v úvahu ozáření nádorů v těsné blízkosti kritických orgánů, a to i u objemů se složitějším geometrickým rozložením. (Binarová, 2010, s. 79) Díky modulaci intenzity svazku, je distribuce dávky v cílovém objemu více heterogenní. Technika IMRT také umožňuje současné ozáření primárního nádoru i subklinické choroby různou dávkou, což vylučuje potřebu použití standartní frakcionace pro oba objemy zároveň. (Šlampa et al., 2007, s. 433)

Nevýhody IMRT

Hlavní nevýhodou techniky IMRT jsou především vysoké technické požadavky na lineární urychlovač a plánovací software, který má umožňovat inverzní plánování a musí obsahovat programy potřebné k fúzi obrazů ze zobrazovacích modalit, nezbytné k přesnému definování cílových objemů. Samotný proces plánování, zahrnující definování objemů, proces inverzního plánování, dozimetrii a verifikaci, je časově velmi náročný a je spojen s vysokými nároky na kvalifikaci personálu. Z toho vyplývá, že celková pořizovací cena veškerého vybavení pro IMRT terapii je velmi vysoká, což se následně odráží i na ceně léčby každého pacienta. (Binarová, 2010, s. 79-80)

Vysoká přesnost ozařování má za následek podstatně nižší ozáření okolí postižených oblastí. Tato výhoda IMRT může však vést k následným komplikacím a ke zhoršení výsledků terapie. Důvodem je, že ve zdánlivě zdravé oblasti může být přítomné subklinické poškození, nedozáření kterého následně vede k relapsu nádorového onemocnění. Proto je velmi důležité, aby správnost určení cílového objemu, tumor a jeho stádium bylo ověřeno dlouhodobým klinickým sledováním. (Kolářová et al., 2008, s. 96)

Jelikož IMRT je technikou s vysokou konformitou, je zapotřebí zajistit spolehlivou imobilizaci pacienta během ozáření, dále detekci a případnou kontrolu pohybů cílového objemu a rizikových orgánů. Velmi velký důraz je také kladen na procedury zajištění kvality, aby byla aplikace IMRT maximálně správná. (Šlampa et al., 2007, s. 433)

3 Radioterapie řízená obrazem – IGRT

Radioterapie řízená obrazem (IGRT – Image-Guided Radiation Therapy) je zdokonalená ozařovací technologie, která umožňuje kontrolování pozice pacienta (cílového objemu a okolních tkání) během procesu terapie pomocí radiologických zobrazovacích metod. (Ullmann, 2002, [online])

IGRT kombinuje techniku IMRT se zobrazovacími metodami a je svým významem a terapeutickým přínosem řazena vedle techniky IMRT. (Binarová, 2010, s. 84) (viz příloha č. 1) IGRT poskytuje systematickou kontrolu polohy pacienta v průběhu radioterapie, což umožňuje korekci nepřesnosti nastavení pacienta. (Odrážka et al., 2010, s. 87) Hlavním účelem této metody je zvýšení přesnosti radiační terapie a docílení snížení vystavení zdravých okolních tkání ozáření. (Arabloo et al., 2016, s. 2) Mezi jednotlivými frakcemi radioterapie, a také v jejich průběhu, mohou vznikat odchylky, které jsou spojené se změnou polohy pacienta, anatomickou přeměnou v průběhu ozáření (hubnutí, otok ozařované oblasti) a fyziologickým pohybem orgánů (peristaltika, dýchání). Tyto a další faktory mohou vést k nedostatečnému ozáření cílového objemu a naopak k přebytečnému zatížení kritických struktur. (Hynková et al., 2012, s. 46) IGRT detekuje a měří změny lokalizace tumoru, jeho velikosti a tvaru během terapie a uplatňuje nastavení pro maximalizaci přesnosti aplikace ozáření. Toto zlepšuje místní kontrolu tumoru, snižuje riziko vzniku radiotoxicity po léčbě a usnadňuje příznivější a kratší průběh radioterapie. (Arabloo et al., 2016, s. 2)

3.1 Druhy zobrazovacích technik

Tradičně se ke správnému umístění pacienta před každou aplikaci ozáření používají inkoustové značky na kůži. Konvenční metoda verifikace EPID (portálové snímkování) využívá megavoltážní terapeutický paprsek k pořízení planárních snímků, a to na film nebo na digitální detektor, za účelem zobrazení kostěných struktur pro ověření pozice cílového objemu. Tato metoda předpokládá, že poloha a tvar samotného tumoru a okolních kritických zdravých tkání jsou vázány na přiléhající kostěné struktury, což ale ve skutečnosti většinou neplatí, a spoléhá na diagnosticky nedostatečně kontrastní megavoltážní zobrazení. (Sikora et al., 2009, s. 404) Výsledné snímky provedené v předozadní a laterální projekci se porovnávají s

referenčními obrazy z plánovacího systému. Referenční obraz, nebo také digitálně rekonstruovaný rentgenogram (DRR), je numericky vypočtený snímek ze série CT obrazů v dané projekci. Problémem je, že tímto postupem lze korigovat nastavení jenom dle kostěných struktur nebo speciálně zavedených do tumoru kovových markerů. (Doležel, 2011, s. 69) Dané nevýhody byly vyřešeny zavedením modernější a důvěryhodnější techniky IGRT, při které se využívá zobrazení pomoci převážně kilovoltážních diagnostických radiologických přístrojů, které jsou přímo umístěny na gantry lineárního urychlovače. (Sikora et al., 2009, s. 404)

X-Ray Volume Imaging (XVI)

XVI je označováno jako elektronické zobrazovací zařízení (EID). Jedná se o objemové zobrazení a tato metoda souží ke kvalitnější verifikaci pozice pacienta. Na rameno lineárního urychlovače je umístěna rentgenka spolu s flat panelem (plošný detektor) v úhlu 90° a 270° vůči hlavici urychlovače. (Binarová, 2010, s. 101) Jedno výsuvné rameno nese samotnou rentgenku a druhé rameno obsahuje detektory s amorfním křemíkem. (Hynková et al., 2012, s. 47)

Funkce a principy XVI jsou v podstatě totožné s portálovým zobrazováním, významný rozdíl však spočívá ve vyšší kvalitě verifikačního snímku, které poskytují vyšší kontrast a mají větší rozlišení, a tím pádem umožňují lepší korekci nastavení pacienta. (Binarová, 2010, s. 101) Další výhodou oproti konvenční verifikaci je skutečnost, že kV soustava umožňuje provedení verifikačního cone-beam CT (CBCT), což je pořízení série snímků kuželovitým svazkem v rotaci o $180-360^\circ$. (Doležel, 2011, s. 69) Během jedné rotace gantry se vytvoří několik stovek projekcí, ze kterých se následně rekonstruuje trojrozměrný CT obraz vyšetřované oblasti. (Hynková et al., 2012, s. 47) Doba potřebná na získání dat se pohybuje v řádech desítek sekund. Kvalita výsledného CBCT obrazu je nižší, než je tomu u klasických diagnostických CT, nicméně je naprosto dostačující pro bezpečnou identifikaci cílových struktur. (Odrážka et al., 2010, s. 87) Výsledný obraz se porovnává přímo s obrazem z plánovacího CT (nikoli s rekonstruovaným rentgenogramem, jak je tomu u EPID). Software XVI neprovádí rekonstrukci z řezů, ale uskutečňuje se objemová rekonstrukce ve třech rovinách, tudíž se jedná o 3D verifikaci. Díky tomuto typu zobrazení se získávají informace o uložení jak kostěných, tak i tkáňových struktur, čímž se docílí zvýšení přesnosti radioterapie.

Existují tři možnosti verifikace odchylek pomoci XVI. První metodou je automatický přepočet kostěných struktur pomoci softwaru. Druhou možností je stejný přepočet, ale v tomto případě se zaměřuje na odstíny šedí měkkých tkání. Třetí varianta spočívá v manuální verifikaci. Aby byl software schopen správně rozeznat kostěné struktury, tkáně či orgány, je potřebné co nejpřesněji stanovit oblast zájmu pro daný algoritmus. (Binarová, 2010, s. 101-102)

Statický RTG obraz

Alternativou CBCT je verifikace pomoci statického RTG snímku. Daný typ zobrazení je možný u XVI se speciálním paralelním vybavením anebo pomoci systémů OBI (On Board Imaging system). Systém OBI neumožňuje verifikaci pomoci cone-beam CT, tudíž je specifikován jenom na pořízení statických plošných RTG snímků (neboli PlannarView).

PlannarView vzniká akvizicí několika RTG snímků (zpravidla pěti), které jsou následně zprůměrovány. Příčinou pořízení většího počtu snímků je eliminace případného pohybu snímaného objektu během zobrazení. Výsledný statický RTG obraz se porovnává s digitálně rekonstruovaným rentgenogramem. Přednostmi dané metody zobrazení oproti portálovému snímkování je lepší rozlišovací schopnost a také větší FOV (Field of View). Důvodem je, že velikost zobrazovaného pole není omezena postavením lamel MLC, s čímž ale je spojená neuskutečnitelnost provedení kontroly postavení jednotlivých lamel. (Binarová, 2010, s. 104)

Megavoltážní CT

Kromě CBCT se k verifikaci může využívat i megavoltážní CT (MVCT). Tato technologie je využívána v takzvané Tomoterapii, což je moderní radioterapeutická metoda, která kombinuje IMRT techniku a kontrolu pomoci CT. (Hynková et al., 2012, s. 47) Zdrojem záření je samotný lineární urychlovač umístěný v gantry přístroje, naproti němu se nachází detektory tvořené xenonovými ionizačními komorami. (Binarová, 2010, s. 107)

Daná metoda používá vějířovitý vysokoenergetický svazek k získání MVCT potřebné oblasti těla pacienta, a to před a, pokud je to nutné, v průběhu jednotlivých frakcí ozáření. Pro účely zobrazení je energie terapeutického svazku snížena, přesněji na 3,5 MV z původních 6 MV, a taky i jeho intenzita je mnohonásobně nižší. Používá se MLC kolimátor binárního

(bipolárního) typu, který umožňuje modulaci svazku potřebnou pro účely rotační IMRT. Rotace svazku je synchronizována s kontinuálním podélným pohybem ozařovacího stolu skrz otvor v gantry, což formuje helikální vzor pohybu paprsku. (Verellen, 2007, s. 91) Verifikace pomocí MVCT se provádí denně před vlastním ozáření a spočívá v 200° rotaci zdroje záření a detektorů. Kvalita výsledného obrazu závisí na použité hodnotě monitorovacích jednotek, a s rostoucím počtem MU roste také kvalita obrazu, ale zároveň i celková obdržená pacientem dávka.

Výhodou této technologie je možnost pořízení obrazů i během samotného procesu ozařování a také redukce artefaktů u objektů s velkým atomovým číslem (např. kovové implantáty). (Dawson a Sharpe, 2006, s. 852) Dále odpadá potřeba instalace přídatného přístroje (kV zařízení), jelikož zobrazení se provádí pomocí samotného lineárního urychlovače v "low dose" režimu. Tato skutečnost však nese i své limity, a to v podobě nízké zobrazovací schopnosti, menšího kontrastu, rozlišení a poměru signál-šum. (Binarová, 2010, s. 88) Jedním z nevýznamnějších nedostatků je především potřeba využití větší dávky než je tomu u kilovoltážních verifikačních metod, což zvyšuje celkovou radiační zátěž pacienta během terapie. (Dawson a Sharpe, 2006, s. 852)

3.2 Korekční strategie pro chybné nastavení

IGRT postupy pro korekci chyb nastavení pacienta se dělí na off-line a on-line. Vyhodnocení odchylek, a to pomocí obou způsobů, napomáhá korigovat ozařovací plán během terapie díky informacím získaných pomocí zobrazení IGRT technikou.

Off-line postup

Off-line postup verifikace spočívá v získání zobrazení z více než jedné po sobě jdoucí frakce (převážně tři a víc), přičemž snímky se nevyhodnocují okamžitě. Korekce se neprovádí hned po zobrazení (jako u on-line přístupu), ale uskutečňuje se off-line statistická analýza náhodných a systematických chyb nastavení pacienta. Čím je větší počet frakcí, v průběhu kterých sbíráme data pro následnou analýzu, tím je větší statistická přesnost hodnocení. (Dawson a Sharpe, 2006, s. 852-853) Zjištěné odchylky jsou následně korigovány a je vytvořen nový ozařovací plán, který zahrnuje úpravy ozařovací polohy, změny ozařovacích clon a jednotlivých polí, případně i jejich zatížení. (Binarová, 2010, s. 85)

On-line postup

Při on-line verifikaci jsou informace o poloze cílového objemu získány a vyhodnoceny zpravidla před každou frakci ozáření. Jednoduché odchylky v nastavení pacienta, které překračují předem definovaný práh, jsou následně okamžitě napraveny. (Dawson a Sharpe, 2006, s. 852) Daný postup se využívá u struktur, pohyb kterých je předpokládán a není až tak výrazný. Samotný proces korekce pak zahrnuje pouze translační pohyby stolu nebo úpravu tvaru svazku záření pomocí MLC. Až jsou všechny opravy provedené, může plánované ozáření opět proběhnout. (Binarová, 2010, s. 85)

On-line korekční strategie je obecně přesnější, než metoda off-line. Díky ní se dosahuje lepší redukce zejména geometrických odchylek, což vede k preciznějšímu ozáření cílového objemu. Problémem však je, že on-line verifikace je velmi časově náročná a přináší větší radiační zatížení pacienta. Pro nejlepší klinický přínos by se daný typ verifikace měl používat u tumorů nacházejících se v těsné blízkosti kritických tkání či orgánů a při aplikaci větších dávek záření během redukovaného počtu frakcí, a to kvůli větší pravděpodobnosti vzniku radiotoxicity při nepřesnostech v nastavení pacienta. (Dawson a Sharpe, 2006, s. 853)

3.3 Výhody a nevýhody techniky IGRT

Výhody IGRT

Primárním přínosem techniky IGRT je zvýšení spolehlivosti, přesnosti a bezpečnosti léčby zářením. Díky kvalitnějšímu zacílení ozáření vzniká možnost redukovat bezpečnostní lem, tím pádem je ozařován menší cílový objem a dochází k lepšímu šetření okolních zdravých struktur. (Odrážka et al., 2010, s. 87)

Technika IGRT usnadňuje záchyt a následnou opravu mimořádných odchylek, a to včetně promptních a falešných změn jako jsou hubnutí pacienta, značné změny tvaru orgánů, dýchací pohyby a systematické změny vnitřních orgánů. Zvyšuje se pravděpodobnost, že radioterapeutické ozáření bude uskutečněno přesně podle plánu, tím pádem bude do cílových objemů aplikována potřebná dávka. Dá se říct, že IGRT je ideální metodou řešení problémů s přesností provedení radioterapie. S větší precizností ozáření je spojena možnost navýšení dávky v samotném tumoru, což zvětšuje pravděpodobnost zničení nádorových buněk, a zatížení

okolních zdravých tkání je redukováno, díky čemu je riziko vzniku pozdních nežádoucích reakcí na léčbu podstatně nižší. (Arabloo et al., 2016, s. 7-6)

IGRT může také obsahovat systém poskytující informace o poloze cílového objemu v závislosti na dýchacím cyklu pacienta. Daná metoda, nazývaná Respiratory Motion Technology nebo Real-Time Position Management, získává obrazová data z IGRT modalit, která následně hodnotí a umožňuje korekci dýchacích pohybů pro optimální dávkovou distribuci. (Binarová, 2010, s. 86) Díky této technice je možné synchronizovat spuštění ozáření s určitou fází dýchacího cyklu, anebo se dají sledovat cílové struktury, případný pohyb kterých je způsoben právě procesem dýchání. Pro přesnost této metody a pro zajištění správné distribuce dávky do cílového objemu musí být pořízení verifikačních snímků časté a pravidelné.

Vysoký přínos IGRT techniky je zjevný u radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT). Jelikož je ozáření pomocí IMRT spojeno s prudkým poklesem dávky mimo cílový objem, jsou kladeny velké požadavky na kontrolu geometrických odchylek (jako jsou nepřesnosti v nastavení pacienta či pohyby orgánů) a taky je potřebná přesná lokalizace cíle před samotným ozářením. Požadavky na preciznost radioterapie stoupají při hypofracionovaných režimech s větší aplikovanou dávkou. Vznik geometrických odchylek v průběhu léčby může vést k nedostatečnému ozáření tumoru, přičemž okolní zdravé tkáně a orgány dostanou dávku větší, než bylo plánováno. Právě tyto aspekty vedou k potřebě provádění obrazem řízené IMRT. Díky verifikaci pomocí IGRT a následné korekci zjištěných odchylek se výše zmíněné nežádoucí efekty snižují na minimum. (Dawson a Sharpe, 2006, s. 849)

Nevýhody IGRT

Jako i u všech lékařských intervencí, v daném případě taky platí princip beneficence. To znamená, že přínos použití IGRT metody musí převyšovat s ní spojená rizika. Hlavním negativem radioterapie řízené obrazem je vyšší radiační zátěž pacienta, spojená s použitím radiodiagnostických modalit, která může následně vyvolat radiotoxicitu.

Dále musí být dodržen princip ALARA (As Low As Reasonably Achievable). Z toho vyplývá, že samotná technika a taky frekvence provedení verifikace pomocí IGRT musí být vybrána v závislosti na stanovených klinických cílech. Správná volba způsobu pořízení obrazových dat může napomoci ke snížení výsledné dávky záření. Pro zobrazení měkkých tkání

je potřeba použít vysokodávkovou IGRT techniku. Naproti tomu vysoce kontrastní struktury (kosti, kovové markery) mohou být zobrazeny pomocí podstatně nižších dávek.

Další nevýhodou IGRT techniky je relativní časová náročnost. Tento aspekt může být rozhodujícím při volbě způsobu kontroly nastavení pacienta. Například, u pacienta s akutními bolestmi, u kterého provádíme paliativní ozáření s velkým bezpečnostním lemem, místo pořízení cone-beam CT zvolíme verifikaci pomocí rychlejšího portálového snímkování. (Bujold et al., 2012, s. 53)

Jedním z dalších rizik je skutečnost, že technika IGRT poskytuje falešnou jistotu, a to hlavně když je využívána nesprávně. Toto může vést k chybnému vymezení cílového objemu a následně k nevhodnému zmenšení bezpečnostních lemů. Proto jsou nezbytné speciální výukové programy, aby bylo zajištěné kvalitní provedení radioterapie řízené obrazem. (Dawson a Sharpe, 2006, s. 856)

4 Plánování radioterapie

Principem plánování radioterapie je nalezení optimálních podmínek pro ozařování, a to hlavně za účelem dostatečného ozáření nádorového ložiska při maximálním šetření okolních zdravých tkání a kritických struktur. Pro správné a kvalitní naplánování radioterapie je důležité adekvátní přístrojové vybavení pracoviště. Proces plánování radioterapie se skládá s jednotlivých na sebe navazujících kroků. Ze začátku se na základě druhu a rozsahu tumoru a také celkového zdravotnického stavu pacienta stanoví cíl léčby (radikální nebo paliativní radioterapie, případně kombinovaná léčba). Dále jsou definovány cílové objemy i kritické struktury. Je určena dávka záření a její časové rozložení (frakcionace). Potom se zvolí vhodný zdroj záření, včetně samotné ozařovací techniky. Vypracuje se izodózní plán a provede se simulace ozařovacích podmínek. Všechna data se následně zadají do verifikačního systému, provede se verifikace ozařovaných polí přímo na lineárním urychlovači a uskuteční se dozimetrická kontrola. (Šlampa et al., 2007, s. 53)

4.1 Algoritmus přípravy a plánování radioterapie

Vstupní vyšetření

Na začátku radioterapeutické léčby se provede vstupní pohovor pacienta s onkologem. Cílem je seznámení pacienta s důvody léčby, přiblíží se mu předběžný plán radioterapie a následující postupy. Rovněž mu jsou podány informace o možných komplikacích léčby zářením a o jejich prevenci. Poskytnutí všech údajů by mělo být postupné, přičemž pacient by měl mít možnost ptát se na záležitosti léčby, které ho zajímají nebo jsou mu nejasné.

Plánovací CT vyšetření

Provedení plánovacího CT vyšetření je nevyhnutné pro naplánování radioterapeutické léčby. Pro účely plánování se používá klasické diagnostické CT bez upgradu. Vyšetření se ve většině případů provádí nativně, ale na některých pracovištích se aplikuje kontrastní látka pro lepší lokalizaci cílových struktur. (Binarová, 2010, s. 34) Pořizují se transversální řezy o hustotě

2-10 mm (pro účely IMRT obvykle 3 mm) v potřebné oblasti podle záměru léčby. (Hynková et al., 2012, s. 51)

Umístění pacienta na stole maximálně zodpovídá ozařovací poloze (podle diagnózy) a mělo by být dostatečně pohodlné, jelikož v dané pozici bude setrvávat delší dobu během samotného ozáření. Pacientovi jsou na kůži zamalovány orientační značky (takzvané nulové body), do jejichž středu se umístí speciální kontrastní marker pro lokalizaci značek na CT skenech. (Binarová, 2010, s. 34)

Aby byla zajištěna dobrá reprodukovatelnost polohy pacienta, je zapotřebí dobře zdokumentovat jeho nastavení během plánovacího CT. Aby byla pacientova poloha během celého procesu stabilnější a konformnější, využívají se speciální komerčně dodávané fixační pomůcky. K nim patří například bellyboard (pro polohu na břicho), brest/mammboard (pro ozáření hrudní oblasti), speciální fixační masky (vyráběné ve třech variantách – pro hlavu, pro hlavu s úchytem ramen a pro oblast pánve), polštářky a klíny (pro podložení jednotlivých částí těla). (Binarová, 2010, s. 34-36) Veškeré vybavení, které přichází do styku s tělem pacienta, by mělo být vyrobeno ze zdraví neškodného materiálu a musí být jednoduše umyvatelné a dezinfikovatelné. Také by se měla brát v potaz případná absorpce záření v materiálu pomůcek. Musí být buď minimální, anebo alespoň předem známá a definovatelná. Využití polohovacích pomůcek je součástí systému zajištění kvality radioterapeutické léčby a je nevyhnutné u speciálních technik jako IMRT. (Dorotík, 2010, s. 20)

Definování cílových objemů

Po provedení plánovacího CT vyšetření se snímky přenáší do plánovacího systému a je uskutečněna 3D rekonstrukce. Následně jsou do plánu zakresleny (konturovány) obrysy těla pacienta, jeho kostěných struktur, cílových objemů a kritických orgánů. Zakreslení cílových objemů se řídí podle doporučení ICRU, a k přesnějšímu zacílení se dá provést fúze s dalšími druhy diagnostických vyšetření, jako je magnetická rezonance (MR) nebo pozitronová emisní tomografie (PET). Jedná se o takzvané funkční zobrazení, které je zaměřeno na biologicky specifické oblasti tumoru či zdravých tkání. Daná vyspělejší metoda lokalizace nádorového postižení je významná při použití techniky IMRT, která umožňuje zvýšit dávkovou distribuci v biologicky aktivní oblasti tumoru.

V jednotlivých transverzálních řezech jsou postupně vyznačeny následující 3D-rekonstruovatelné objemy:

1. Nádorový objem (Gross Tumor Volume, GTV) – označuje objem nádoru určený diagnostickými zobrazovacími metodami anebo klinickým vyšetřením. Nemůže být definován v případě pooperační léčby po radikálním operačním výkonu.
2. Klinický cílový objem (Clinical Target Volume, CTV) – je tvořen GTV objemem s přídatným lemem a případně i svodným lymfatickým systémem. V potaz se bere lokální invazivita nádorových buněk a jejich možné šíření do regionálních mízních uzlin.
3. Plánovací cílový objem (Planning Target Volume, PTV) – zahrnuje CTV objem s bezpečnostním lemem, který kompenzuje nepřesnosti vzniklé při pohybu či změně velikosti orgánů a také při nastavení pacienta na ozařovacím stole. Velikost lemu fluktuuje v rozmezí od několika milimetrů do několika centimetrů. Jedná se o geometrické vymezení, které je nevyhnutné pro stanovení velikosti a tvaru ozařovacích polí. Lékař určuje výši dávky, kterou bude daný objem ozářen. Měla by být rovná mediánu dávky v PTV, což většinou odpovídá průměrné dávce v daném objemu. Dalšími důležitými údaji jsou minimální a maximální dávka a homogenita dávkového rozložení v PTV. Za minimální se považuje dávka, kterou je ozářeno 98% PTV. Naopak maximální dávka je určena ze zbylých 2% plánovacího cílového objemu.
4. Kritické orgány (Organs at Risk, OAR) – jde o zdravé tkáně a orgány, tolerance kterých by měla být brána v úvahu kvůli možným nežádoucím účinkům léčby zářením. (Hynková et al., 2012, s. 51-52)
5. Plánovací objem rizikových orgánů (Planning organ at Risk Volume, PRV) – daný objem zohledňuje změny umístění, tvaru a velikosti rizikových orgánů, a to včetně jejich pohybu a nepřesnosti při nastavení pacienta při ozáření.
6. Léčený cílový objem (Treated Target Volume, TTV) – zahrnuje objem, obklopený vhodnou izodózou (zpravidla 95%) k dosažení terapeutického záměru.
7. Ozářený cílový objem (Irradiated Target Volume, ITV) – vyznačuje oblast cílového objemu, která je vystavena ionizujícímu záření. (Binarová, 2010, s. 27) (viz příloha č. 5)

Izodózní plán a optimalizace

Izodózní plán je vypočítán plánovacím systémem na základě vlastností přítomného na pracovišti lineárního urychlovače a podle vypočítané rozdílné elektronické denzity jednotlivých tkání. Lékař určí terapeutickou dávku, frakcionaci a ozařovací techniku. Na základě daných parametrů je následně vypočítaná dávková distribuce v cílovém objemu a kritických strukturách.

Pro volbu vhodného rozložení dávky je radiologickým fyzikem někdy vytvořeno více variant, které jsou následně vyhodnoceny a porovnány pomocí takzvaných dávkově-objemových histogramů (DVH – dose volume histogram). Křivky v histogramu znázorňují dávkovou expozici plánovacího cílového objemu a kritických struktur. Na základě DVH se dá ověřit, zdá se cílový objem ozářen dostatečně velkou dávkou záření a jestli jsou patřičně chráněny okolní zdravé tkáně a kritické struktury. (Hynková et al., 2012, s. 52-53) To znamená, že by se měl najít kompromis, a to s pochopením všech přínosů a rizik. Ve většině případů platí, že 95% cílového objemu by se mělo pokrýt 95% izodózou, přičemž se snažíme docílit maximálního ozáření minimálního objemu a naopak. Nehomogenita dávkové distribuce by se měla pohybovat v rozmezí 95-107% původní předepsané dávky. Plánovací systém také umožňuje porovnání DVH pro jednotlivé ozařovací techniky s následnou volbou nejvhodnější modality pro daný případ. (Binarová, 2010, s. 38-40)

Výsledkem plánování je hotový izodózní plán, který obsahuje parametry nastavení lineárního urychlovače pro jednotlivá pole (pozice stolu, poloha hlavice urychlovače, úhel kolimátoru, nastavení lamel, aplikovaná dávka). Plánovací systém také umožňuje vytvoření DRR, a to pro účely následné simulace a verifikace nastavení pacienta, a provedení zobrazení anatomických struktur z pohledu svazku záření (BEV – beam's eye view). (Hynková et al., 2012, s. str. 53)

Simulace

Další fází plánovacího procesu je simulace. Jedná se o přenos dat z plánovacího systému na samotného pacienta. (Šlampa et al., 2007, s. 55) Je velmi důležité, aby se pacient na simulátoru nastavil do stejné polohy jako při provedení plánovacího CT vyšetření. (Hynková et al., 2012, s. 53) Následně podle vypočtených plánovacím systémem dat je na těle pacienta lokalizováno izocentrum, které je přesně nastaveno posuvem stolu. Průměty izocentra jsou

vyznačeny na kůži. Dalším krokem je simulace jednotlivých polí a zakreslení jejich vstupů a kontur na pacienta, případně na jeho fixační masku. (Šlampa et al., 2007, s. 55) Značení na kůži se provádí pomocí speciální barvy, která obsahuje diamantfuchsin a argentum nitricum, anebo pro potřeby trvalého označení je individuálně použito tetování. Přesnost zaměření izocentra a správnost nastavení polí je ověřeno porovnáním snímků ze směru daného svazku s digitálně rekonstruovanými rentgenogramy (DRR), vytvořenými při plánovacím CT vyšetření vygenerováním z jednotlivých řezů. Simulační snímky se následně ukládají a jsou součástí pacientovy dokumentace. V některých případech mohou také sloužit k verifikaci nastavení polohy pacienta při ozáření. Většinou však se pro dané účely používají DRR z plánovacího CT. (Hynková et al., 2012, s. 53)

Verifikace

Posledním a velmi důležitým krokem procesu přípravy a plánování radioterapeutické léčby je verifikace. Po simulaci jsou všechny kritéria jednotlivých ozařovacích polí a informace z plánovacího systému přeneseny do samotného urychlovače, což umožňuje následné automatické nastavení zadaných parametrů (poloha stolu, pozice ramene, tvar a velikost polí). Ke správnému polohování pacienta na ozařovacím stole slouží zaměřovací lasery, které jsou umístěné na stěnách ozařovny. Nastavení probíhá pomocí barevných značek dříve zakreslených na kůži nebo na pomůckách, které určují polohu izocentra. Samotné ozáření je spuštěno až všechny parametry nastavení souhlasí.

Při prvním ozáření se provádí verifikace správnosti a přesnosti nastavení pacienta, a to pomocí integrovaných do lineárních urychlovačů zobrazovacích systémů. Ty umožňují zhotovit dvojrozměrné nebo trojrozměrné obrazy ozařované oblasti, které se následně srovnají se snímky z plánovacího systému. Případné odchylky jsou vyhodnoceny (off nebo on-line) a jestli jsou překročeny stanované na pracovišti toleranční limity, hledá se příčina tak významné odchylky v nastavení. Nepřesnosti jsou korigovány podle jejich závažnosti (od jednoduššího posunu stolu až po nutnost „překreslení“ izocentra a jednotlivých polí). Dané kontroly přesnosti jsou prováděny v určitých intervalech podle zvyklosti pracoviště a podle používané ozařovací techniky (například před každou frakcí záření nebo jedenkrát týdně).

K preciznímu provedení radioterapeutické léčby jsou důležité nejen dané technické záležitosti, ale i banální kontrola totožnosti pacienta, vhodnost výběru a použití jednotlivých

fixačních pomůcek a schopnost pracovníků správně interpretovat ozařovací parametry, podle kterých se pacient nastavuje při ozáření. (Hynková et al., 2012, s. 53-55)

4.2 Inverzní plánování

Při použití techniky IMRT je prováděno takzvané inverzní plánování. Při konvenčním způsobu plánování se manuálně navrhne počet a tvar ozařovacích polí, úhly umístění hlavice urychlovače na gantry, konfigurace MLC a dávkové příkony. Při inverzním plánování tuto úlohu přebírá plánovací software. (Binarová, 2010, s. 94)

Vstupními parametry pro inverzní plánování jsou přesné stanovení cílových objemů a kritických struktur a definování požadovaných dávek a limitů, na základě kterých je následně proveden automatický výpočet, přičemž se software snaží co nejvíc přiblížit požadavkům na rozložení dávky. Při použití techniky IMRT je velmi důležité správně definovat cílové objemy, což vyžaduje hluboké znalosti charakteru šíření tumoru a anatomie cílové oblasti. Po určení cílových objemů jsou v nich specifikovány požadované dávky a dávkové limity, přičemž je následně uvedena jejich priorita (závažnost dodržení požadované dávky). Největší prioritu mají zpravidla kritické struktury (zvláště při riziku vzniku velice negativního efektu) a samotná oblast tumoru. Konečnou fází inverzního plánování, stejně jako u plánování konvenčního, je optimalizace. Často je vytvořen větší počet plánů (dávkových distribucí), které jsou následně mezi sebou porovnány pomocí DVH. Srovnávají se objemové dávkové rozložení ve vybraných orgánech či strukturách, na základě čehož je následně vyhodnocená kvalita plánu a přínos použití právě IMRT techniky v daném případě. (Kolářová et al., 2008, s. 95-96)

I přes vysokou preciznost daného typu plánování, má tato technika i své nevýhody. Hlavními problémy jsou vysoká časová náročnost plánovacího a ozařovacího procesu, větší provozní náklady a pořizovací cena přístrojového vybavení. Dále se zvyšuje integrální dávka záření, a to kvůli potřebné pravidelné verifikaci nastavení pacienta v důsledku minimalizace bezpečnostních lemmů. (Binarová, 2010, s. 94)

5 Uplatnění v klinické praxi

Radioterapie s modulovanou intenzitou poskytuje vysoce konformní dávkové rozložení, a to i u cílových objemů s geometricky složitým tvarem. IMRT je doporučena u diagnóz, u kterých je očekáván významný přínos ze šetření zdravých tkání v okolí PTV, a to hlavně v případech, kdy jiné techniky radioterapie neumožňují aplikaci letální dávky do celého cílového objemu při současném šetření okolních zdravých struktur. Právě díky redukovanému zatížení a nepřekročení tolerančních dávek okolních kritických tkání a orgánů je umožněná eskalace dávky v samotném tumoru, což vede k vyšší lokální kontrole nádoru. Největší přínos techniky IMRT byl prokázán zvláště u nádorů hlavy a krku a karcinomu prostaty. Využívá se ale i u mnoha dalších nádorových lokalit. (Šlampa et al., 2007, s. 433-434)

Nádory hlavy a krku

IMRT je pro ozařování nádorů v oblasti hlavy a krku velice výhodná, a to z geometrických a dozimetrických důvodů. Umožňuje požadované ozáření cílového objemu při současném šetření četných kritických struktur v dané oblasti (krční mícha, mozkový kmen, mozek, oční nervy, slinné žlázy). Radioterapie s modulovanou intenzitou, na rozdíl od konvenčních a konformních technik, dovoluje homogenní dávkové pokrytí při ozáření nosu, paranazálních dutin, báze lebni i dalších lokalit v oblasti hlavy a krku.

Hlavním cílem v rámci využití IMRT techniky je snaha zlepšit kvalitu života pacienta po terapii snížením rizika vzniku dysfagických obtíží, a to díky šetření struktur, jako jsou faryngeální konstriktory, oblast glottis a supraglottického laryngu. Při léčbě některých nádorů hlavy a krku je rovněž indikováno oboustranné ozáření krčních uzlin, což později vede ke vzniku xerostomie (konstantní pocit suchosti v ústech). Technika IMRT umožňuje šetření velkých slinných žláz, a tím pádem je riziko vzniku dané komplikace podstatně sníženo. Nižší poškození funkce slinných žláz vede ke zlepšení kvality života pacientů, což je spojeno s lepším příjmem potravy, menšími bolestmi, lepší komunikací a taky významným pozitivním účinkem na emoční stránku. (Vošmik et al., 2012, s. 249)

Při IMRT ozáření oblasti hlavy a krku se někdy využívá takzvaný simultánní integrovaný boost (SIB). Jedná se o navýšení dávky v určitém menším objemu (lůžko nádoru, lymfatické uzliny), který je součástí PTV. Při SIB-IMRT jsou dané dva objemy (samotný PTV

a další menší objem) ozářeny současně, přičemž dávková distribuce v každém je odlišná. Při technice SIB se dosahuje i více konformního dávkového rozložení. (Hynková et al., 2012, s. 40)

Karcinom prostaty

Metoda IMRT umožňuje dosáhnout požadované prostorové dávkové rozložení, a to především u cílových objemů konkávního tvaru, což právě odpovídá tvaru prostaty. (Doležel, 2011, s. 23) Díky modulaci intenzity svazku je pomocí IMRT poskytnuta výhodnější dávková distribuce, než je tomu u 3D-CRT, dovolující lépe chránit okolní rizikové struktury (rektum, močový měchýř). (Odrážka et al., 2010, s. 85)

Hlavní výhodou použití IMRT techniky je nižší riziko vzniku chronické toxicity zdravých tkání v porovnání s konformní radioterapií. V oblasti akutních poradiačních reakcí se dosáhlo výrazného snížení především GU (genitourinární) a GI (gastrointestinální) toxicity, což podstatně zlepšuje kvalitu života pacienta. Výsledky použití hypofrakcionované radioterapie IMRT technikou jsou rovněž velmi příznivé. Dané skutečnosti byly potvrzeny spoustou studií, které byly provedeny v univerzitních nemocnicích v Ghentu, Chicagu a New Yorku. (Šlampa et al., 2007, s. 435)

IMRT dále umožňuje dávkovou eskalaci, což vede ke zvýšení lokální kontroly a následně i ke zlepšení výsledků léčby karcinomu prostaty. Bylo prokázáno, že použití vyšších dávek záření je spojeno s nižším rizikem vzniku PSA relapsu a vzdálených metastáz. Eskalace dávky je natolik efektivní metodou léčby, že v posledních letech je pravidelně uváděna v mezinárodních doporučeních pro terapii karcinomu prostaty. (Odrážka et al., 2010, s. 88)

Limitem konvenční radioterapie karcinomu prostaty je dávka přibližně 70 Gy. Jestli je překročena, riziko vzniku rektální toxicity neúměrně stoupá. Pomocí konformních technik jako 3D-CRT lze bezpečně aplikovat dávky 75-80 Gy. IMRT však umožňuje lepší šetření rekta, a to pomocí tvarování izodóz i kolem dorzálních konkavit cílového objemu v blízkosti rekta. Mimoto je pomocí IMRT možné simultánně navýšit dávku na oblast nádorového ložiska v prostatické tkáni, což vyžaduje bezpečnou grafickou detekci nádoru (například pomocí MR spektroskopie), která ale není v rutinní praxi běžně dostupná. (Šlampa et al., 2007, s. 435)

S použitím menších a více tvarovaných polí je spojena potřeba přesné lokalizace umístění prostaty před samotným procesem ozáření. Odchylna v pozici prostaty se může pohybovat až v rozmezí 1-2 cm, což je způsobeno různou náplní konečnicku a močového

měchýře. Jako nejpresnější princip detekování umístění prostaty se ukázalo zavedení speciálních kontrastních markerů (nejčastěji tři zlatá zrna), které jsou následně dobře patrné na RTG a CT obrazech. Díky tomu je možnost nesprávného ozáření patřičně minimalizována. (Soumarová et al., 2013, s. 156)

Karcinom prsu

Využití IMRT metody v dané oblasti vykazuje určité klinické benefity v porovnání s konvenční a konformní radioterapií. K nim patří zejména vyšší homogenita ozáření prsního tkaniva, redukované dávkové zatížení srdce (a to hlavně při levostranném ozáření), nižší riziko vzniku akutních a chronických kožních reakcí.

I přes veškerý přínos však existují určitá omezení, která brání v standardizování techniky IMRT jako hlavní léčebné modality při léčbě karcinomu prsu. V některých případech je potřeba synchronizovat spouštění ozáření s určitou fází dýchacího cyklu pacientky (Respiratory Motion Technology), a to za účelem redukce nepřesností spojených s procesem dýchání. Tato technologie však stále není na velkém počtu pracovišť běžně dostupná. Zlepšení homogenity rozložení dávky v cílovém objemu a omezení aplikace vysokých dávek do zdravých tkání má za následek ozáření kontralaterální plice malými dávkami záření, přičemž při použití 3D-CRT techniky není ozářena vůbec. Využití IMRT by mělo být hodně zváženo vzhledem k možným nežádoucím efektům. Měla by se taky zohledňovat skutečnost, že 3D-CRT v dané oblasti poskytuje přijatelnou dávkovou distribuci za současné limitované toxicity normálních zdravých tkání. (Bindhu et al., 2009, s. 96)

Gynekologické malignity

Radioterapie s modulovanou intenzitou se v oblasti gynekologických malignit soustřeďuje zejména na léčbu karcinomu endometria, děložního čípku, děložního hrdla a vulvy. IMRT poskytuje konformnější ozáření cílových struktur, díky čemuž dochází k snížení akutní i pozdní gastrointestinální toxicity. Také je zaznamenáno snížení akutní hematologické toxicity, a to i u pacientek, podstupujících současnou chemoterapeutickou léčbu. Za samostatnou rizikovou strukturu se při ozáření gynekologických malignit pokládá kostní dřev v oblasti pánevního pletence. (Šlampa et al., 2007, s. 436)

Závěr

Daná přehledová bakalářská práce se zabývá sumarizací dosud publikovaných poznatků o technikách radioterapie s modulovanou intenzitou a obrazem řízené radioterapie. Tyto moderní metody jsou velkým přínosem pro současnou radioterapii a navzájem se doplňují. Technika IMRT umožňuje modulaci dávkové fluence napříč svazkem záření. Je docíleno toho, že svazek záření je maximálně přizpůsoben tvaru ozařovaného cílového objemu, což umožňuje navýšit dávku v nádorové tkáni a zároveň nanejvýš šetřit okolní zdravé struktury. S větší konformitou ozáření je spojena lepší lokální kontrola nádoru a úspěšnější redukce nežádoucích efektů po radioterapii. Problémem však je, že pro provedení precizního ozáření danou technikou je potřeba zajistit kvalitní kontrolu nastavení pacienta. Řešením bylo zavedení moderních verifikačních metod do klinické praxe, které umožňují kvalitní detekci případných odchylek v nastavení a jejich následnou korekci. Obrazem řízená radioterapie s modulovanou intenzitou zajišťuje požadovanou distribuci dávky do cílového objemu, přičemž okolní zdravé tkáně a orgány jsou patřičně chráněny před vysokými dávkami záření.

Plánovací proces při použití IMRT metody je podobný jako u konformních technik radioterapie. Rozdíl spočívá ve využití takzvaného inverzního plánování. V daném případě patří mezi vstupní parametry stanovení cílových objemů a kritických struktur, určení požadovaných dávek a dávkových limitů a následné zadání jejich priorit. Všechny ostatní parametry (počet a tvar ozařovacích polí, konfigurace MLC, nastavení urychlovače) jsou posléze vypočítány plánovacím systémem. Inverzní plánování klade velké nároky na software a lineární urychlovač, samotné plánovací a ozařovací procesy jsou složitější a časově náročnější a pořizovací cena a provozní náklady jsou taky větší.

Technika IMRT se díky svým výhodám nejvíce uplatňuje v léčbě nádorů hlavy a krku a karcinomu prostaty. Může být klinicky prospěšná i u řady jiných diagnóz, jako jsou například gynekologické malignity a karcinom prsu.

Referenční seznam

1. ULLMANN, Vojtěch. *Jaderná a radiační fyzika*. 1. vyd. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, 2009, 173 s. ISBN 978-80-7368-669-7.
2. ŠLAMPA, Pavel, PETERA, Jiří et al. *Radiační onkologie*. Praha: Karolinum, 2007, 457 s. ISBN 97880-246-1443-4.
3. SPURNÝ, Vladimír, ŠLAMPA, Pavel. *Moderní radioterapeutické metody - VI. díl – Základy radioterapie*. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1999, 118 s. ISBN 80-7013-267-1.
4. HYNKOVÁ, Ludmila, ŠLAMPA, Pavel et al. *Základy radiační onkologie*. Brno: Masarykova univerzita, 2012, 247 s. ISBN 978-80-210-6061-6.
5. DOROTÍK, Jan. *Radioterapeutické přístroje*. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, 2010, 114 s. ISBN 978-80-7368-220-0.
6. BINAROVÁ, Andrea. *Radioterapie*. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, 2010, 252 s. ISBN 978-80-7368-701-4.
7. ROZMAN, Jiří. *Elektronické přístroje v lékařství*. 1. vyd. Praha: Academia, 2006, 406 s. ISBN 80-200-1308-3.
8. BAKIU, Erjona, TELHAJ, Ervis, KOZMA, Elvira et al. Comparison of 3D CRT and IMRT Treatment Plans. *Acta Informatica Medica*. 2013, 21(3), s. 211–212. ISSN 0353-8109. Dostupné také z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3804479/>
9. ODRÁŽKA, Karel, DOLEŽEL, Martin, VAŇÁŠEK, Jaroslav. Moderní metody zevní radioterapie v léčbě karcinomu prostaty. *Česká Urologie*. 2010, 14(2), s. 81-91. ISSN 2336-5692. Dostupné také z: <http://www.czechurol.cz/pdfs/cur/2010/02/03.pdf>
10. SIKORA, Karol, HYND, Sarah, PETTINGELL, John. Precision radiotherapy: A guide to commissioning IMRT and IGRT. *Journal of Management & Marketing in Healthcare*. 2009, 2(4), s. 401-409. ISSN 1753-3031. Dostupné také z: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1179/mmh.2009.2.4.401>
11. KOLÁŘOVÁ, Iveta, VAŇÁŠEK, Jaroslav, ODRÁŽKA, Karel et al. Nové Metody Radioterapie. *Vojenské Zdravotnické listy*. 2008, 77(3), s. 93-97. ISSN 0372-7025. Dostupné také z: http://www.unob.cz/fvz/fakulta/Documents/VZL/2008/VZL3_08.pdf
12. JERAJ, Matjaž, ROBAR, Vlado. Multileaf collimator in radiotherapy. *Radiology and Oncology*. 2004, 38(3), s. 235-240. ISSN 1518-3207. Dostupné také z: <http://www.radioloncol.com/index.php/ro/article/view/1335>

13. SCHLEGEL, Wolfgang, BORTFELD, Thomas, GROSU, Anca Ligia. *New Technologies in Radiation Oncology. Radiation Oncology*. 2006, 460 s., ISBN 978-3-540-29999-8.
14. ULLMANN, Vojtěch. *Jaderná fyzika a fyzika ionizujícího záření* [online]. Ostrava, 2002 [cit. 03.01.2017]. Dostupné z: <http://AstroNuklFyzika.cz/Fyzika-NuklMed.htm>
15. WEBB, S. The physical basis of IMRT and inverse planning. *The British Journal of Radiology*. 2003, 76(910), s. 678-689. ISSN 0007-1285. Dostupné také z: <https://pdfs.semanticscholar.org/628c/8e546773de82ffa5b71c1e8369e85059673d.pdf>
16. BORTFELD, Thomas. IMRT: a review and preview. *Physics in Medicine and Biology*. 2006, 51(13), s. 363-379. ISSN 0031-9155. Dostupné také z: [http://www.sprmn.pt/pdf/pmb6_13_r21_IMRT_a_review&preview_\(TBortfeld\).pdf](http://www.sprmn.pt/pdf/pmb6_13_r21_IMRT_a_review&preview_(TBortfeld).pdf)
17. ARABLOO, Jalal, HAMOUZADEH, Pejman, MOUSAVINEZHAD, Seyedeh Maryam et al. Health technology assessment of image-guided radiotherapy (IGRT): A systematic review of current evidence. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*. 2016, 30(1), s. 1-8, ISSN 1016-1430. Dostupné také z: http://mjiri.iums.ac.ir/browse.php?a_id=3457&slc_lang=en&sid=1&ftxt=1
18. DOLEŽEL, Martin. *Cílená radioterapie karcinomu prostaty*. Hradec Králové: Nucleus HK, 2011, 96 s. ISBN 978-80-87009-81-9
19. VERELLEN, Dirk. Image-guided Radiotherapy. *European Oncological Disease* [online]. 2007, 3(1), s. 90-94 DOI 10.17925/EOH.2007.0.1.90. [cit. 07.01.2017] Dostupné z: <http://www.touchoncology.com/system/files/private/articles/1221/pdf/onco73841.pdf>
20. DAWSON, Laura, SHARPE, Michael. Image-guided radiotherapy: rationale, benefits, and limitations. *The Lancet Oncology*. 2006, 7(10), s. 848-858, ISSN 1470-2045.
21. BUJOLD, Alexis, CRAIG, Tim, JAFFRAY, David, DAWSON, Laura. Image-Guided Radiotherapy: Has It Influenced Patient Outcomes? *Seminars in Radiation Oncology*. 2012, 22(1), s. 50-61, ISSN 1053-4296. Dostupné také z: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/157245/mod_resource/content/1/1-s2.0-S1053429611000920-main.pdf
22. VOŠMIK, Milan, HODEK, Miroslav, SIRÁK, Igor et al. Moderní technologie v radioterapii nádorů hlavy a krku. *Onkologie*. 2012, 6(5), s. 247-251, ISSN 1802-4475. Dostupný také z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2012/05/04.pdf>
23. BINDHU, Joseph, SUPE, Sanjay, PAWAR, Yeshwanth. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) the white, black and grey: a clinical perspective. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*. 2009, 14(3), s. 95-103, ISSN 1507-1367. Dostupné také z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1507136710601010>

24. SOUMAROVÁ, Renata, PERKOVÁ, Hana, HOMOLA, Luboš et al. Moderní radioterapie lokalizovaného karcinomu prostaty. *Česká Urologie*. 2013, 17(3), s. 154-165. ISSN 2336-5692. Dostupné také z: <http://www.czechurol.cz/pdfs/cur/2013/03/05.pdf>

Seznam zkratek

3D	trojrozměrný
3D-CRT	trojrozměrná konformní radioterapie
ALARA	As Low As Reasonably Achievable
BEV	Beam's Eye View
CBCT	cone-beam výpočetní tomografie
CNS	centrální nervová soustava
CT	výpočetní tomografie
CTV	klinický cílový objem
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DRR	digitálně rekonstruovaná rentgenogram
DVH	dávkově-objemový histogram
EID	elektronické zobrazovací zařízení
EPID	elektronický portálový snímkovací systém
FOV	zobrazované pole
GI	gastrointestinální
GTV	objem vlastního nádoru
GU	genitourinární
ICRU	mezinárodní komise pro radiační jednotky a měření
IGRT	radioterapie řízená obrazem
IMAT	rotační radioterapie s modulací intenzity
IMRT	radioterapie s modulovanou intenzitou
ITV	ozařovaný objem
LGN	Leksellův gama nůž
MLC	mnoholistový kolimátor
MR	magnetická rezonance
MU	monitorovací jednotky
MVCT	megavoltážní výpočetní tomografie

OAR	kritické orgány
PET	pozitronová emisní tomografie
PRV	plánovací objem rizikových orgánů
PSA	prostatický specifický antigen
PTV	plánovací cílový objem
RTG	rentgenové
SIB	simultánní integrovaný boost
XVI	X-ray volume imaging

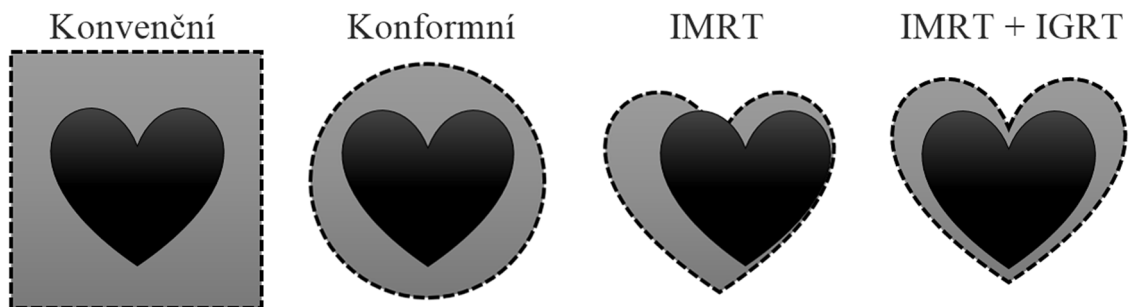
Seznam příloh

Příloha č. 1: Porovnání principů technik teleradioterapie	47
Příloha č. 2: Mnoholistový kolimátor	48
Příloha č. 3: Modulace intenzity svazku při IMRT	49
Příloha č. 4: Výpočet dávkového rozložení pomocí IMRT matice	50
Příloha č. 5: Cílové objemy v radioterapii	52

Přílohy

Příloha č. 1

Obrázek č. 1

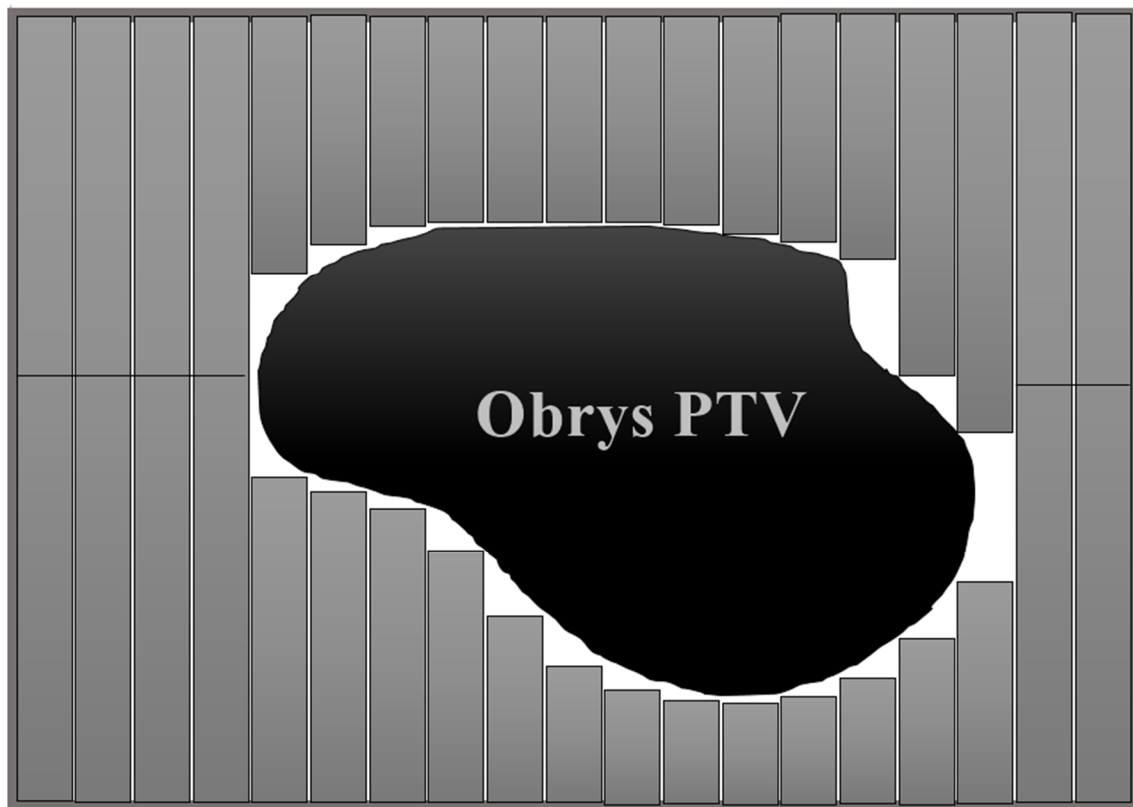


Porovnání základních principů různých technik zevní radioterapie. Černou barvou je vyznačena oblast cílového objemu, šedá barva odpovídá ozařované oblasti.

(zdroj: vlastní tvorba)

Příloha č. 2

Obrázek č. 2

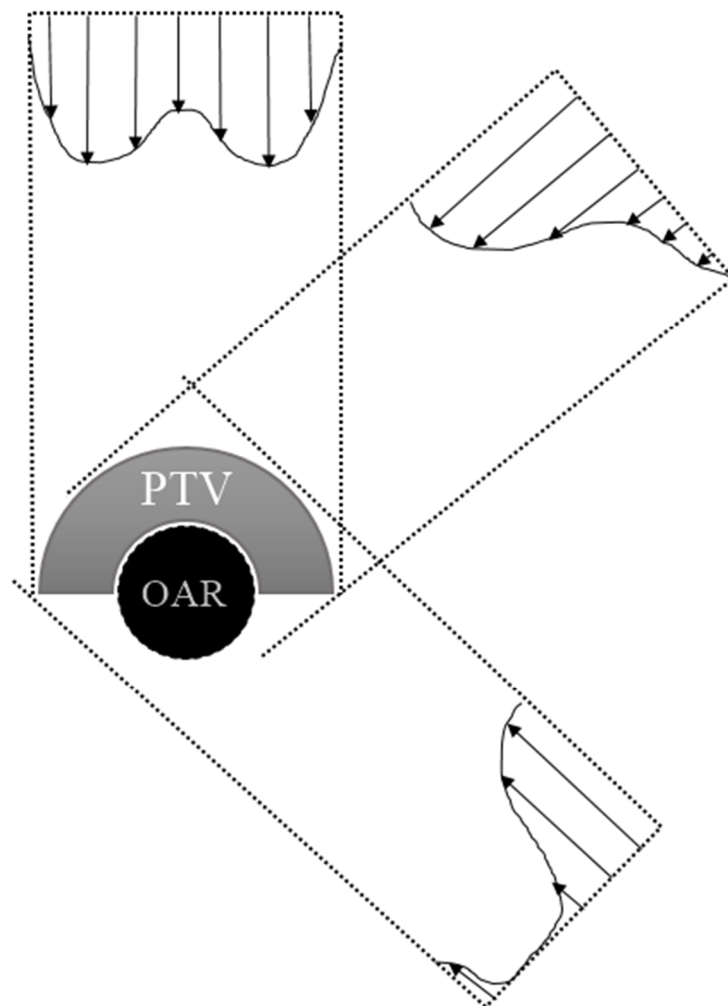


Schematické znázornění tvarování svazku záření pomocí MLC.

(zdroj: vlastní tvorba)

Příloha č. 3

Obrázek č. 3



Schematické znázornění modulace svazků při IMRT technice.

(zdroj: vlastní tvorba)

Příloha č. 4

Obrázek č. 4

9	9	9
8	5	8
7	4	7

IMRT matice 3 x 3.

(zdroj: vlastní tvorba)

Obrázek č. 5

<p style="text-align: center;">AP Pole</p> <p style="text-align: center;">↓ ↓ ↓</p> <table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td>9</td> <td>9</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>5</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>4</td> <td>7</td> </tr> </table> <p style="margin-left: 100px;"> <i>svazek č. 1: 24</i> <i>svazek č. 2: 18</i> <i>svazek č. 3: 24</i> </p>	9	9	9	8	5	8	7	4	7	<p style="text-align: center;">Levé laterální Pole</p> <table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td>← 1</td> <td>9</td> <td>9</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>← 2</td> <td>8</td> <td>5</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>← 3</td> <td>7</td> <td>4</td> <td>7</td> </tr> </table> <p style="margin-left: 100px;"> <i>svazek č. 1: 27</i> <i>svazek č. 2: 21</i> <i>svazek č. 3: 18</i> </p>	← 1	9	9	9	← 2	8	5	8	← 3	7	4	7
9	9	9																				
8	5	8																				
7	4	7																				
← 1	9	9	9																			
← 2	8	5	8																			
← 3	7	4	7																			
<p style="text-align: center;">PA Pole</p> <table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td>9</td> <td>9</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>5</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>4</td> <td>7</td> </tr> </table> <p style="margin-left: 100px;"> <i>svazek č. 1: 24</i> <i>svazek č. 2: 18</i> <i>svazek č. 3: 24</i> </p> <p style="text-align: center;">↑ ↑ ↑</p>	9	9	9	8	5	8	7	4	7	<p style="text-align: center;">Pravé laterální Pole</p> <table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td>9</td> <td>9</td> <td>9</td> <td>← 1</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>5</td> <td>8</td> <td>← 2</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>4</td> <td>7</td> <td>← 3</td> </tr> </table> <p style="margin-left: 100px;"> <i>svazek č. 1: 27</i> <i>svazek č. 2: 21</i> <i>svazek č. 3: 18</i> </p>	9	9	9	← 1	8	5	8	← 2	7	4	7	← 3
9	9	9																				
8	5	8																				
7	4	7																				
9	9	9	← 1																			
8	5	8	← 2																			
7	4	7	← 3																			

Modulace jednotlivých svazků záření při použití BOX techniky.

(zdroj: vlastní tvorba)

Obrázek č. 6

102	90	102
90	78	90
84	72	84

Součet všech čtyř polí.

(zdroj: vlastní tvorba)

Obrázek č. 7

108 9	108 9	108 9
96 8	60 5	96 8
84 7	48 4	84 7

102 8.5	90 7.5	102 8.5
90 7.5	78 6.5	90 7.5
84 7	72 6	84 7

Porovnání požadované a vypočtené intenzity.

(zdroj: vlastní tvorba)

Příloha č. 5

Obrázek č. 8



Schematické znázornění cílových objemů v radioterapii.

(zdroj: vlastní tvorba)