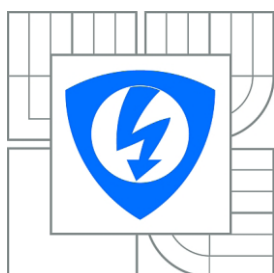


VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH
TECHNOLOGIÍ

ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

PLÁNOVÁNÍ RADIOTERAPEUTICKÉHO VÝKONU

THE RADIO THERAPY PROCESS PLANNING

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

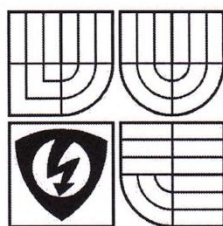
Tomáš Slaviček

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. Jan Hrozek

BRNO, 2010



VYSOKÉ UČENÍ
TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky
a komunikačních technologií

Ústav biomedicínského inženýrství

Bakalářská práce

bakalářský studijní obor

Biomedicínská technika a bioinformatika

Student: Tomáš Slavíček

Ročník: 3

ID: 112654

Akademický rok: 2009/10

NÁZEV TÉMATU:

Plánování radioterapeutického výkonu

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

Seznamte se základními principy, metodami a přístroji používanými v radioterapii. Navrhněte a realizujte softwarovou aplikaci pro plánování radioterapeutického výkonu s ohledem na komerčně používané radioterapeutické systémy. Použijte nástroj GUIDE programového prostředí Matlab. Vytvořenou aplikaci demonstруйте příklady plánování radioterapeutického výkonu. Plánovací systém srovnajte se systémy komerčními.

DOPORUČENÁ LITERATURA:


- [1] Rozman, J., et al.: Elektronické přístroje v lékařství. 2006. vyd. Praha: Academia, 2006. 408 s. ISBN 80-200-1308-3.
- [2] Régis, J., et al.: Radiosurgery of the head and neck with the world's first fully robotized 192 Cobalt-60 source Leksell Gamma Knife Perfexion in clinical use. Elektra [online]. 2006 [cit. 2009-05-15].

Termín zadání: 8.2.2010

Termín odevzdání: 31.5.2010

Vedoucí práce: Ing. Jan Hrozek

Konzultanti bakalářské práce:


prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.
předseda oborové rady

UPOZORNĚNÍ:

Autor bakalářské práce nesmí při vytváření bakalářské práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

Abstrakt:

Cílem práce je uvést čtenáře do problematiky radioterapie, tedy poskytnout mu přehled základních metod a principů užívaných při léčbě onkologicky nemocných pacientů pomocí ionizujícího záření. První část práce je věnována fyzikálnímu popisu záření a způsobům jeho kvantifikace. Dále jsou zmíněny interakce záření s hmotou a účinky záření na živé buňky a tkáň. Následuje popis přístrojů užívaných při léčbě ionizujícím zářením a vysvětlení jednotlivých úkonů přípravy pacienta od lokalizace cílového místa až po vlastní ozáření. Závěrečná kapitola popisuje vytvořený program s grafickým prostředím, jež obsahuje klíčové prvky komerčních plánovacích systémů pro tvorbu ozařovacího plánu. Tento program využívá reálné CT snímky a poskytuje uživateli základní představu o tvorbě radioterapeutického plánu. Uživatel má k dispozici několik funkcí pro tvorbu a optimalizaci plánu. Výstupem programu je grafické znázornění prostorové distribuce dávky v těle pacienta.

Abstract:

This thesis aims to bring reader to the problems of radiotherapy, to give him an overview of basic principles and methods used to treat patients with cancer by ionizing radiation. The first part is devoted to the physical description of radiation and means of quantification. Interactions of radiation with matter are discussed next following with characterization of radiation effects on living cells and tissues. In the next part there is a description of the devices used in the treatment by ionizing radiation and an explanation of the various acts of patient's preparation from the target localization to irradiation. The final chapter describes created program with a graphical environment, which includes the key elements of commercial planning systems for the creation of the irradiation plan. This program uses real CT images and provides the user a basic idea of creating radiotherapeutic plan. The user has several functions for creating and optimizing the plan. The output of the program is a graphical representation of the spatial distribution of dose in the patient's body.

Klíčová slova:

radioterapie, ozařování, dávka, plánování, cílový objem, ionizující záření, ozařovací pole, konturování, frakcionace, účinky záření

Keywords:

radiotherapy, radiation oncology, dose, planning, target volume, ionizing radiation, irradiated field, contouring, fractionation, radiation effects

Bibliografická citace

SLAVÍČEK, T. *Plánování radioterapeutického výkonu*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2010. 31 s. Vedoucí bakalářské práce Ing. Jan Hrozek.

Prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci na téma Plánování radioterapeutického výkonu jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením tohoto projektu jsem neporušil autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení § 152 trestního zákona č. 140/1961 Sb.

V Brně dne 31. května 2010

.....
podpis autora

Poděkování

Děkuji vedoucímu bakalářské práce Ing. Janu Hrozkovi za účinnou metodickou, pedagogickou a odbornou pomoc a další cenné rady při zpracování mé bakalářské práce. Dále děkuji také Ing. Jaromíru Šnobrovi, CSc. za odborné konzultace při přípravě programu a poskytnutí dat.

V Brně dne 31. května 2010

.....
podpis autora

Obsah

Úvod.....	1
1. Radioterapie, medicínský obor.....	2
2. Ionizující záření.....	3
2.1. Druhy (stručný fyzikální přehled)	3
2.2. Dělení.....	3
2.3. Kvantifikace.....	5
2.4. Interakce s hmotou.....	6
2.5. Účinky na organismus	8
2.6. Zdroje záření v radioterapii	10
3. Proces ozařování	13
3.1. Příprava.....	13
3.2. Lokalizace.....	14
3.3. Konturování	14
3.4. Plánování polí	15
3.5. Frakcionace.....	16
3.6. Simulace, ozáření a verifikace.....	18
4. Popis vytvořeného programu	19
4.1. Výběr pacienta	22
4.2. Konturování	23
4.3. Volba polí, velikost dávky.....	25
Závěr.....	31

Seznam obrázků

Obrázek č. 1 – schematické znázornění GTV, CTV a PTV	15
Obrázek č. 2 – technika 3 polí, vyznačeno PTV a TV	16
Obrázek č. 3 – křivky přežití akutně a pozdně reagujících tkání, vyznačen terapeut. poměr ..	18
Obrázek č. 4 – křivky hloubkových dávek svazků fotonů s různou energií	19
Obrázek č. 5 – blokové schéma programu pro plánování	20
Obrázek č. 6 – hlavní okno programu, barevně vyznačeny jednotlivé části	21
Obrázek č. 7 – výběr vzorového pacienta	22
Obrázek č. 8 – začátek konturování (nahore), výsledek konturování (dole).....	24
Obrázek č. 9 – příklad nevhodného rozvržení polí	26
Obrázek č. 10 – vytvořený ozařovací plán vzorového pacienta.....	27
Obrázek č. 11 – výpočet homogenity ozáření cílového objemu	28
Obrázek č. 12 – zobrazení dávky v libovolném bodě	29
Obrázek č. 13 – zobrazení dávky v kritickém orgánu.....	29
Obrázek č. 14 – porovnání vytvořeného a komerčního programu Eclipse	30

Seznam tabulek

Tabulka č. 1 – klinické rozdělení fotonového záření	4
Tabulka č. 2 – chemické rovnice vzniku některých radikálů	8
Tabulka č. 3 – srovnání zdrojů záření v teleterapii	12
Tabulka č. 4 – srovnání zdrojů záření v teleterapii	17

Úvod

Léčbu malignit ionizujícím zářením lze bezesporu zařadit mezi nejsložitější obory současné medicíny. Pro její úspěšné zvládnutí je nezbytné kombinovat znalosti mnoha vědeckých disciplín, kromě obecné onkologie také biochemie, histologie, anatomie, radiobiologie a jaderné fyziky. Moderní přístroje užívané v radioterapii jsou velmi výkonné, což zvyšuje efektivitu léčby, a zároveň klade vysoké nároky na jejich obsluhu. Klíčovým prvkem je proto důmyslný plánovací software, který mimo jiné umožňuje dosahování vysoké přesnosti při aplikaci záření.

Cílem práce je uvést čtenáře do problematiky radioterapie, seznámit ho se základními principy užívanými při plánování léčby a pomocí vytvořeného programu s grafickým prostředím názorně ukázat jednotlivé kroky tvorby ozařovacího plánu.

Práce je rozdělena do čtyř kapitol. První kapitola obsahuje stručný úvod do problematiky radioterapie, průřez její historií a zmiňuje některé technologie, s nimiž je léčba spjata. V následující kapitole je uveden fyzikální popis ionizujícího záření, jeho dělení podle různých parametrů a přehled veličin používaných k jeho kvantifikaci. Dále pokračuje druhá kapitola popisem interakce ionizujícího záření s hmotným prostředím a s tím souvisejícím radiobiologickým účinkem na živé buňky, tkáň, či celý organismus. Závěr druhé kapitoly je věnován popisu zdrojů záření používaných v radioterapii. Jednotlivé kroky postupu léčby jsou rozebrány v třetí kapitole. Nejprve probíhá příprava a zaměření cílové oblasti, poté následuje konturování cílových objemů a orgánů a plánování polí. Významná je také volba výše dávky a její frakcionace. Závěr třetí kapitoly popisuje úkony předcházející a navazující na vlastní proces léčby ozařováním. Poslední, čtvrtá, kapitola se věnuje programu s grafickým rozhraním vytvořenému v prostředí MATLAB. Popis programu sleduje reálný harmonogram používaný při plánování léčby a je prezentován na snímcích vzorových pacientů.

Autor této práce absolvoval část povinné školní praxe na radioterapeutickém oddělení Nemocnice Jihlava. Technologie, s nimiž se během své praxe seznámil, v něm prohloubily zájem po rozšíření znalostí v oboru radioterapie, a proto si zvolil právě toto téma bakalářské práce.

1. Radioterapie, medicínský obor

Pojmem radioterapie se označuje medicínský obor, zabývající se použitím ionizujícího záření k léčbě. Velmi brzy po objevu RTG záření V. C. Roentgenem na konci 19. století začali jeho vynálezci zkoumat i jeho působení na lidský organismus. Mnoha experimenty byl zjištěn jeho přínos pro léčbu tumorů. Obdobně tomu bylo i se zářením, jež vydávaly radioaktivní horniny uran, polonium a radium. Na začátku 20. století nebyl znám přesný mechanismus účinku na tkáň či dokonce jednotlivé buňky, pouze jeho schopnost “zázračně” zastavovat dělení nekontrolovatelných rakovinných buněk. Pionýrské pokusy s léčbou pomocí ionizujícího záření trvaly celou první polovinu 20. století. Již z této doby pochází první zmínky o rozdělení celkové dávky do frakcí (tzv. frakcionaci léčby) či kategorizaci tumorů dle jejich citlivosti k ionizujícímu záření. Spolu s těmito pokusy se vědci snažili o přesnější popis vlastností záření a jeho kvantifikaci, byly založeny první základy dozimetrie.

Významným krokem na poli radioterapie byl vynález urychlovače částic. Roku 1948 byl představen první přístroj betatron, jež zpřístupnil využití mnohem větších energií záření pomocí urychlených elektronů na kruhové dráze. O pět let později došlo k ještě významnějšímu kroku – byl uveden do činnosti první lineární urychlovač. Přístroje tohoto typu se ukázaly být pro radioterapii nejvhodnější a v modernizované verzi se používají lineární urychlovače dodnes. Od 50. let minulého století se začaly používat ve velkém měřítku také uměle připravené radionuklidové zdroje, nejčastěji používaný byl izotop kobaltu ^{60}Co . V poslední době se však od jejich použití pomalu ustupuje z důvodu velkých rozměrů ozařovačů, problémů s uskladněním vyzářených zdrojů a tvorby pouze monoenergetického záření. Nezastupitelnou roli však mají v kontaktní léčbě (např. brachyterapie).

Spolu s technickým pokrokem v oblasti vysokovýkonných přístrojů schopných vytvořit vysoce pronikavé záření, jež mohlo proniknout i do míst dříve nedostupných, rostly i nároky na přesnost léčby a minimalizaci dávky dodané do zdravých tkání. Nástup výpočetní techniky v 80. a zejména 90. letech minulého století přinesl nové možnosti plánování radioterapeutické léčby. Od průsvitek s předkreslenými průběhy izodóz (označení míst se stejnou dávkou) se pokročilo až k poloautomatickému 3D zaměřovacímu systému ovládanému počítačem. Toto umožnil vynález pokročilých diagnostických metod, jako jsou např. výpočetní tomografie (CT), magnetická rezonance (NMR), jednofotonová výpočetní tomografie (SPECT) a pozitronová emisní tomografie (PET). Velmi přesné informace získané těmito diagnostickými metodami slouží jako podklad pro plánování radioterapeutické léčby. Výpočet dávky dodané konkrétnímu orgánu je záležitostí okamžiku, stejně tak jako případná kontrola chyb nastavení.

Dnešní radioterapie je multidisciplinární lékařský obor vyžadující úzkou spolupráci lékařů – specialistů mnoha oborů. Vychází z vědeckých poznatků radiobiologie, radiofyziky a radiační techniky a zabývá se prevencí, diagnostikou a terapií především zhoubných nádorů a některých nenádorových onemocnění. Základem léčby je aplikace ionizujícího záření na zvolenou tkáň buď samostatně, nebo v kombinaci s dalšími protinádorovými léky jako jsou cytostatika, hormony, biologická léčba a podpůrná léčba.

2. Ionizující záření

Ionizující záření je takové záření, které je schopno ionizovat atomy látky kterou prochází. Ionizace znamená odštěpení elektronu z atomového obalu. Energie záření musí být větší než vazebná energie elektronu, aby mohlo dojít k jeho odštěpení. Tato energetická hranice byla stanovena na 5 keV pro všechny druhy záření mimo neutronového a pozitronového. [1]

2.1. Druhy (stručný fyzikální přehled)

Dle současných poznatků moderní fyziky se mezi ionizující záření řadí zejména:

- Alfa záření = jádra helia (He^{2+})
- Beta záření = elektrony (e^-) nebo pozitrony (e^+), příp. urychlené elektrony
- Gama záření = fotony, vznik v jádře atomu
- RTG záření = fotony, vznik v obalu atomu (brzdné, charakteristické)
- Neutronové záření

Protony (p^+), deuterony (${}^2\text{H}$) a další částice také mohou způsobit ionizaci prostředí, jejich použití je však výhradně laboratorní a v běžné praxi se s ním nesetkáme.

2.2. Dělení

Ionizující záření můžeme rozdělit podle mnoha fyzikálních parametrů, pro zjednodušení jsou uvedeny jen některé způsoby rozdělení.

Dle zdroje

Nejzákladnějším dělením ionizujícího záření je podle jeho původu. Přirozeně radioaktivní prvky (tzv. radioizotopy), jako např. ${}^{226}\text{Ra}$ se běžně vyskytují v přírodě a při své přeměně vyzařují radioaktivní záření (jde o záření alfa, beta, gama a neutronové). Obdobně je to s uměle připravenými radioizotopy, např. ${}^{60}\text{Co}$, ${}^{137}\text{Cs}$, tyto se však v přírodě běžně nevyskytují. Radioizotopy jsou tedy *radionuklidovými zdroji* záření. Naprosto odlišným typem zdrojů ionizujícího záření jsou *generátory záření*. Jsou to přístroje, které urychlují nabitě částice (většinou elektrony) a tím jim udělí velkou energii. Tyto částice lze použít přímo pro ozařování, avšak v běžné praxi se jejich energie přeměňuje dopadem na terčík z vhodného materiálu, např. wolframu, za vzniku brzdného a charakteristického záření. Na obdobném principu fungují také terapeutické RTG přístroje, avšak z důvodu odlišných energií záření tvoří zvláštní skupinu. [2]

Podle způsobu ionizace

Přímo ionizující záření je tvořeno nabitými částicemi. Tyto nabité částice při průchodu hmotou vyvolávají ionizaci prostředí. Mezi přímo ionizující patří záření alfa, beta aj. Druhým typem je záření *nepřímo ionizující*, které neobsahuje nabité částice, jde např. o fotony či neutrony. Nepřímo ionizující záření nepůsobí na hmotu přímo, avšak při průchodu hmotou uvolní sekundární částice, které následně způsobí ionizaci. Tento nepřímý efekt záření je v případě fotonového záření zprostředkován uvolněnými elektrony (u neutronového záření jinými částicemi) z atomů, kterými záření prochází. Blíže o interakcích záření s hmotou pojednává kapitola 2.4.

Podle druhu částic

Korpuskulární záření je tvořené částicemi s nenulovou klidovou hmotností, tedy např. elektrony, protony, neutrony. Jejich protikladem je *elektromagnetické záření*, tedy záření částic s nulovou klidovou hmotností (fotonů). Elektromagnetické záření o velmi vysoké frekvenci (velmi krátké vlnové délce) se nazývá gama nebo RTG záření. Důležitou veličinou charakterizující vlastnosti elektromagnetického záření je jeho energie, tj. aby mohlo ionizovat atomy či molekuly látky, jíž prochází, musí mít dostatečnou energii.

Podle energie

Energie elektromagnetického záření závisí na jeho frekvenci dle vztahu (1) [3]. Pro její vyjadřování se používají jednotky eV (elektronvolt). 1 eV odpovídá energii, kterou udělí elektronu napětí 1 V ve vakuu. Rozdělením záření dle energií odlišíme jejich použití pro povrchovou či hloubkovou radioterapii. RTG záření má relativně malou energii v porovnání se zářením produkovaném v urychlovačích. U RTG přístrojů se využívá záření s energiemi v rozsahu přibližně 10-300 keV, naproti tomu energie záření z urychlovačů se obvykle pohybuje v řádech MeV. Podrobnější dělení viz tabulka č. 1 [4]. V případě radionuklidových zářičů je energie daná konkrétním prvkem, ⁶⁰Co vyzařuje gama záření o energiích 1,17 MeV a 1,33 MeV [2]. Obdobně lze charakterizovat také ionizující záření tvořené elektrony.

$$E = h * f = \frac{h * c}{\lambda}, \quad (1)$$

kde E [eV] je energie elektromagnetického záření, $h = 4,136 * 10^{-15}$ eV*s (Planckova konstanta) a f [Hz] udává frekvenci záření.

Tabulka č. 1 – klinické rozdělení fotonového záření

název fotonového záření	energie
kontaktní	< 60 keV
povrchové	60 - 100 keV
středovoltážní	120 - 160 keV
hloubkové	180 - 400 keV
megavoltážní	> 1 MeV

2.3. Kvantifikace

Pro popis vlastností záření a hodnocení jeho účinků na tkáň byly zavedeny následující veličiny:

Dávka záření

Dávka vyjadřuje množství energie, kterou předá ionizující záření určitému množství látky, jíž prochází. Jednotkou je 1 Gy (Gray) = 1 J*kg⁻¹. Dříve se užívala jednotka rad z anglického Radiation Absorbed Dose. 1 rad = 0,01 Gy. [5]

Dávkový příkon

Vydělíme-li dávku záření časem expozice tomuto záření, získáme dávkový příkon. Základní jednotkou je 1 Gy*s⁻¹.

LET

Přenos energie záření do prostředí na jednotce délky popisuje veličina LET (Linear Energy Transfer, lineární přenos energie). Jednotkou je keV*μm⁻¹. Hodnota LET závisí na atomovém čísle Z (atomů prostředí), náboji částice a její rychlosti. Záření běžně používané v radioterapii (fotony, urychlené elektrony) má nízkou hodnotu LET. Naproti tomu těžké částice (protony, neutrony) mají vysokou hodnotu LET. Velikost LET vyjadřuje především schopnost záření ničit buňky, čím vyšší LET, tím účinněji je záření poškozuje. [5]

RBÚ

Relativní biologická účinnost záření (častěji RBE, Relative Biological Effectiveness) vyjadřuje biologickou účinnost záření ve srovnání s RTG zářením o energii 250 keV, jehož RBE je rovno 1. RBE souvisí s LET – platí, že s narůstajícím LET stoupá i RBE do hodnoty, kdy dojde k předání více energie než je nutné k usmrcení buněk, pak RBE klesá. [5]

Efektivní dávka

Pro stanovení biologického účinku záření na tkáň se užívá tzv. efektivní dávka. Stanovit ji můžeme pomocí vzorce (2) a závisí na druhu záření a typu tkáň, kterou záření prochází.

$$\begin{aligned} H &= W_T * H_T \\ H_T &= D * Q \end{aligned} \quad (2)$$

kde H [Sv] je efektivní dávka na danou tkáň, W_T je tkáňový váhový faktor, H_T představuje ekvivalentní dávku v tkáni T, D [Gy] označuje absorbovanou dávku záření, a Q udává váhový faktor zvoleného typu záření (přibližně odpovídá hodnotě RBE). Pro záření gama, RTG a elektrony je Q=1. Pro neutrony Q=10 a pro záření alfa Q=20. Tkáňový váhový faktor nabývá

hodnot 0 až 1 a je jedinečný pro každou tkáň. Vyjadřuje relativní zdravotní újmu při ozáření dané tkáně (či orgánu) ve srovnání s rovnoměrným ozářením celého těla. Jednotkou ekvivalentní dávky je 1 Sv (Sievert) = 1 J*Kg⁻¹. [5]

Aktivita

Pro popis radionuklidových zdrojů slouží veličina zvaná aktivita, která vyjadřuje počet rozpadů (přeměn) daného prvku za jednotku času. Její jednotkou je 1 Bq (Bequerel) = s⁻¹. Dříve se aktivita vyjadřovala v jednotkách Ci (Curie). 1 Ci = 37 GBq. Někdy se také můžeme setkat s údajem vyjadřujícím aktivitu vztahenou na 1g látky, např. ⁶⁰Co dosahuje aktivit 1,9-7,4 TBq*g⁻¹. Aktivita zdroje klesá s postupujícím časem exponenciálně dle vztahu (3):

$$A = A_0 * e^{-\lambda * t}, \quad (3)$$

kde A [Bq] je okamžitá aktivita zdroje v čase t [s], A₀ [Bq] je původní aktivita zdroje, λ [s⁻¹] udává rozpadovou konstantu charakteristickou pro každý radionuklid. S tímto vztahem souvisí termín *poločas rozpadu*. Jde o dobu, za kterou dojde k rozpadu poloviny atomů radionuklidu. [2]

Uvedené jednotky se užívají v dozimetrii, což je věda zabývající se popisem vlastností, interakcí a měřením ionizujícího záření.

2.4. Interakce s hmotou

Záření RTG a gama

Ionizující záření při průchodu hmotou mění své vlastnosti, protože interaguje s atomy látky, jíž prochází. Fotony elektromagnetického záření mohou interagovat těmito způsoby:

- a) *Fotoelektrický jev* převažuje u nízkých energií záření, typicky do 100 keV [2]. Foton předá celou svou energii elektronu vnitřní vrstvy obalu atomu a sám zanikne. V případě, že zasažený elektron má dostatečnou energii, vylétne mimo obal svého atomu a působí na obaly okolních atomů. Takový elektron se označuje jako fotoelektron. Na uvolněné místo po původním elektronu však brzy přeskočí jiný elektron daného atomu a dojde k deexcitaci. Přebytek energie se může vyzářit ve formě charakteristického záření nebo vznikem tzv. Augerových elektronů [5]. Při fotoefektu tedy dochází ke vzniku sekundárního záření.
- b) *Comptonův rozptyl* se vyskytuje u energií záření přibližně 100 keV až 10 MeV. V tomto případě ztratí foton při nárazu na elektron vnější části atomového obalu pouze část své energie a pokračuje dále jiným směrem. Podle rovnice (1) však bude jeho vlnová délka větší než před srážkou. Elektron, jenž absorboval část energie fotonu, vylétne mimo atom a ionizuje okolní atomy, čímž dává vznik sekundárnímu záření.

- c) K *tvorbě párů elektron-pozitron* dochází pouze u záření s energií vyšší než 1,02 MeV [1]. Pokud se foton nachází v dostatečné blízkosti jádra atomu, může se přeměnit na elektron a pozitron. Pozitron krátce po svém vzniku reaguje s elektronem v jeho okolí a dojde k vyzáření dvou fotonů o energii 511 keV [5]. Tento jev se nazývá anihilace, neboť pozitron je antičásticí elektronu.

Zjednodušeně lze tyto interakce vyjádřit jako absorpci a rozptyl záření. Absorpce znamená přenos energie záření na látku, již prochází, zatímco rozptyl je definován změnou směru primárního (původního) záření. Oba jevy mají za následek zeslabení původního svazku záření. Dalším modifikujícím parametrem je vzdálenost zdroje záření, kdy s rostoucí vzdáleností klesá intenzita s druhou mocninou. Absorpci elektromagnetického záření popisuje Lambert-Beerův zákon (4):

$$J = J_0 * \frac{1}{4 * \pi * d^2} * e^{-\mu * d}, \quad (4)$$

kde J [$\text{W} \cdot \text{m}^{-2}$] je tok nenabitých částic, μ [cm^{-1}] představuje lineární součinitel zeslabení a d [m] je tloušťka vrstvy, kterou záření prochází. [2]

Záření beta

Beta záření je na rozdíl od gama záření tvořené nabitými částicemi, jeho interakce s prostředím jsou tedy odlišné. Projeví se zde především coulombovské síly mezi nabitými částicemi záření a látky. Průnik záření beta do prostředí látky je menší ve srovnání se fotony o stejné energii, neboť nabité elektrony interagují snadněji. Elektrony beta záření s látkou reagují těmito způsoby [2]:

- Při *pružných srážkách* nedochází k přenosu energie záření na atomy prostředí. Elektrony po interakci pokračují jiným směrem (rozptyl záření). Obvykle tento jev nastane při ozařování atomů s vysokým atomovým číslem zářením o nízké energii.
- Nepružnými srážkami* předávají částice záření energii elektronům atomového obalu, tím dochází k ionizaci a excitaci atomů prostředí. Energie záření rychle klesá při prostupu látkou, dochází k rozptylu záření. Nepružnými srážkami interagují atomy s nízkým atomovým číslem při ozařování nízkoenergetickými částicemi.
- Krom srážek elektronů vzniká také *brzdné a charakteristické záření*. Prudké zpomalení rychle letících elektronů po vstupu do látky dává vznik brzdnému (RTG) záření. K emisi charakteristického záření dochází při deexcitaci zasažených atomů prostředí. [1]

Poznatky o interakci záření s hmotou lze shrnout tím, že účinek obou druhů záření na atomy prostředí se vzájemně prolíná a nelze jej popisovat jednotlivě. Fotony gama záření dávají při průchodu hmotným prostředím vznik elektronům, které šíří ionizaci v prostředí. Při

ionizaci může opět vzniknout foton, tentokrát však s nižší energií. Znalost zeslabení záření při průchodu prostředím je základním předpokladem pro pochopení rozložení dávky (energie předané do prostředí) ve tkáni, výpočtů těchto dávek a modifikaci primárního svazku záření pomocí různých kolimátorů, klínů a bloků – viz kapitola 3.4.

Záření alfa, protonové a neutronové

Tyto druhy záření se v klinické praxi běžně nevyskytují, stručný popis jejich interakcí je následující [1]:

- Záření alfa je tvořené těžkými jádry atomů helia (jež obsahují 2 protony), nesou tedy velký kladný náboj. Při prostupu látkou rychle ztrácí energii a jejich dolet je velmi malý, řádově desetiny mm. Alfa částice mají velkou schopnost ionizace prostředí.
- Protonové záření reaguje obdobně jako záření alfa.
- Neutrony nenesou náboj, ionizují tedy prostředí nepřímo. Jejich interakcí s jádry atomů vzniká zejména záření alfa, gama a protony, které šíří ionizaci v látce.

2.5. Účinky na organismus

Účinky působení ionizujícího záření na živé tkáně popisuje obor radiobiologie. Rozlišujeme dva mechanismy účinku ionizujícího záření na živou buňku. Prvním je ionizace intracelulárního prostředí, při níž dochází ke vzniku chemicky nestabilních sloučenin – radikálů [2], [5], které vyvolávají biochemické poškození vnitřního prostředí buňky. Jde tedy o *účinek nepřímý*. Živá hmota obsahuje velké procento vody. Průchod ionizujícího záření vyvolá její radiolýzu, čímž vzniknou nebezpečné kyslíkové radikály (peroxidové, superoxidové aj.). Přehled vzniku vybraných radikálů je uveden v tabulce č. 2. [6]

Tabulka č. 2 – chemické rovnice vzniku některých radikálů

$\text{H}_2\text{O} - e^- \Rightarrow \text{H}_2\text{O}^+$	$\text{H}_2\text{O}^+ + \text{H}_2\text{O} \Rightarrow \text{H}^+ + \text{OH}\cdot$
$\text{H}_2\text{O} + e^- \Rightarrow \text{H}_2\text{O}^-$	$\text{H}_2\text{O}^- + \text{H}_2\text{O} \Rightarrow \text{OH}^- + \text{H}\cdot$
$\text{H}_2\text{O}^* \Rightarrow \text{H}\cdot + \text{OH}\cdot$	
$\text{OH}\cdot + \text{OH}\cdot \Rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$	
$\text{H}_2\text{O}_2 \Rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{O}\cdot$	
$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{OH}\cdot \Rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{HO}_2\cdot$	

Radikály přispívají k poškození citlivých enzymů, změně pH intracelulárního prostředí a s ní úzce spojenou iontovou rovnováhou. *Přímým účinkem* se rozumí zasažení jaderné DNA, která obsahuje genetickou informaci buňky. DNA se skládá z dvou řetězců. Při zasažení jednoho řetězce dojde k jeho přerušení (zlomu). Takto poškozená genetická informace však pro buňku nepředstavuje zásadní problém, neboť kontrolní a reparační mechanismy DNA ji snadno odhalí a opraví podle neporušeného řetězce. Mnohem závažnější poškození nastane v případě přerušení obou řetězců DNA v jednom místě, neboť pro správnou opravu chybí

vzor. Schopnost buňky opravit si tato poškození určuje její citlivost k účinkům ionizujícího záření (tj. její radiosenzitivitu) [7]. Různé tkáně v těle mají odlišnou radiosenzitivitu.

Velmi citlivé jsou buňky kostní dřeně, pohlavní, střevní a kožní. Naopak nejméně citlivé (radiorezistentní) jsou buňky kostní, svalové a nervové. Vnímavost k účinkům záření lze odvodit z rychlosti buněčného cyklu dané buňky. Nejcitlivější jsou buňky rychle se dělící (tkáně tvořené těmito buňkami se označují jako akutně reagující), naopak nedělící se nebo pomalu se dělící buňky bývají velmi málo citlivé (tkáně se označují jako pozdně reagující). Většina nádorů se řadí spíše k akutně reagujícím tkáním, některé nádory jsou ale vysoce radiorezistentní. Radioterapii se tedy dají úspěšně léčit pouze určité druhy nádorů.

Procesy, které nastávají v buňkách a tkáních po ozáření, byly popsány R. Withersem a označují se jako 4 R (*reparace, regenerace, redistribuce a reoxygenace*) [7]. *Reparace* znamená schopnost buněk opravit poškozené orgány, zejména jadernou DNA.

Pod pojmem *regenerace* se rozumí obnova tkání poškozených zářením ze zásobárny tzv. kmenových buněk. V určité fázi ozařování dochází k zrychlenému množení těchto buněk, které zabrání jejich úplnému zničení a tím i totální destrukci tkáně. Při plánování léčby je však nutné si uvědomit, že podobná situace nastává i v nádorové tkáni.

Náchylnost buněk k poškození není konstantní, ale mění se v určitých fázích buněčného cyklu. Nejcitlivější k ionizujícímu záření je buňka v závěru G1 a G2. Účinkem záření dojde k usmrcení citlivých buněk, zbývající buňky přežívají díky tomu, že se nacházely v rezistentní fázi buněčného cyklu. Tyto buňky pak po čase vstupují do dalšího buněčného cyklu společně a tomuto jevu se říká synchronizace. Schopnost záření měnit poměr buněk, které se nacházejí v určité fázi cyklu, se označuje jako *redistribuce*.

Význam kyslíku pro účinek záření již byl zmíněn na začátku této kapitoly (nepřímé účinky) a lze jej shrnout tak, že hypoxická tkáň vyžaduje větší dávku záření pro vyvolání stejného efektu. V průběhu růstu nádoru dochází ke zvyšování hypoxie (nedostatku kyslíku) v jeho centru a to bývá označováno za jednu z příčin radiorezistence objemných nádorů. Po dávce záření dochází ke snížení hypoxie (*reoxygenaci*) přežívajících nádorových buněk vlivem zlepšeného prokrvení (zmenšení nádoru) a snížené poptávce po kyslíku.

Při vyjadřování účinků záření na tkáň, orgány či celé tělo rozlišujeme deterministické a stochastické účinky. *Deterministické* jsou takové účinky, které se projeví až po dosažení prahové dávky, tedy limitní hodnoty absorbovaného záření pro danou tkáň nebo orgán. Typickým deterministickým účinkem jsou lokální změny v místě ozáření, tedy zarudnutí kůže či nekróza při velké dávce záření. Pokud záření vystavíme celé tělo či jeho větší část, může nastat tzv. akutní nemoc z ozáření. Tento jev se však v radioterapii nevyskytuje, neboť se ozařuje jen velmi malá část těla a využívá se frakcionace dávky, tedy rozložení velké dávky do několika menších, po sobě jdoucích. Pro člověka se udává hodnota $LD_{50} = 5 \text{ Gy}$ [2], tedy 50% celotělově ozářených jedinců zemře po expozici dávce 5 Gy. *Stochastické* účinky nemají prahovou hodnotu dávky, to znamená, že jakákoliv expozice ionizujícímu záření může vyvolat změny ve struktuře tkáně. Mezi stochastické účinky se řadí nádorová bujení či genetické změny.

V radioterapii se využívá účinků ionizujícího záření k léčbě tím, že maximum dávky záření uložíme do cílového objemu (nádoru), zatímco okolním tkáním se snažíme radiační zátěž co nejvíce snížit. Způsoby minimalizace ozáření zdravých tkání jsou uvedeny v kapitole 3.4.

2.6. Zdroje záření v radioterapii

Pro radioterapii se v medicíně užívají oba typy zdrojů ionizujícího záření uvedené v kapitole 2.2, tedy radionuklidové zářiče i generátory záření (urychlovače částic). Ve vztahu k ozařovanému objektu (pacientovi) rozlišujeme několik přístupů.

Brachyterapie

Kontaktní radioterapie neboli *brachyterapie*, je metoda, při které je zdroj záření v těsném kontaktu s cílovým objemem (např. je vpraven přímo do těla pacienta) [5]. Pro umístění zdroje se často užívá přirozených nebo uměle vytvořených dutin v lidském těle, brachyterapii rozlišujeme intrakavitární, intraluminální, aj. Aby mohl být zdroj ionizujícího záření vpraven do těla, musí mít miniaturní rozměry (v případě pevných látek) nebo být v tekutém stavu. Tekuté zářiče se používají např. k léčbě onemocnění štítné žlázy radioaktivním jodem, avšak tato metoda léčby spadá pod nukleární medicínu, nikoliv radioterapii.

Zmíněným požadavkům vyhovují radioizotopové zdroje ionizujícího záření, jež uvolňují záření při přeměnách nestabilního jádra atomu. V praxi jde téměř výhradně o zářiče poskytující gama záření, neboť alfa i beta záření mají velmi omezený dosah. Jsou charakterizovány monoenergetickým zářením, vydávají tedy záření pouze jedné energie (ve výjimečných případech několika energií). Nejčastější radionuklidy užívané pro brachyterapii jsou ^{60}Co , ^{137}Cs a ^{192}Ir [2]. Dříve se užívalo přirozeně radioaktivní ^{226}Ra [5]. Každý radionuklidový zdroj je charakterizován nejen energií emitovaného záření, ale i aktivitou, neboli počtem rozpadů jádra za 1 s. Blíže viz kapitola 2.3.

Radionuklidové zdroje vydávají záření neustále, což komplikuje manipulaci s nimi. Aby byl personál radioterapeutického oddělení maximálně chráněn, využívá se metoda tzv. *afterloadingu*. Radionuklid ve tvaru dlouhého drátu je uzavřen v bezpečnostním kontejneru. Před vlastní aplikací je na požadované místo do pacienta zaveden dutý vodič (aplikátor). Následně je ověřena poloha aplikátoru pomocí RTG snímku a dojde k spojení vodiče s kontejnerem. Personál opustí ozařovací místnost a dálkově spustí vlastní proces ozařování, při kterém se z bezpečnostního kontejneru vysune zdroj záření (drát) do vodiče a následně do aplikátoru v pacientovi. Celý proces je řízen počítačem, který mimo jiné umožňuje kontrolovat dobu ozařování a s ní spojenou dávku záření dodanou do cílového objemu (tkáně). Samozřejmostí je několikanásobná ochrana proti výpadku proudu a možnost nouzového manuálního zasunutí zdroje záření zpět do bezpečnostního kontejneru. [5]

Teleterapie

Jiným způsobem ozařování je zevní radioterapie neboli *teleterapie*. Zdroj záření je umístěn mimo tělo pacienta a záření tedy proniká do těla přes kůži a další orgány. Podmínky kladené na tyto zdroje nejsou tolik restriktivní jako v případě brachyterapie, využívá se tedy více typů zdrojů – radionuklidy, urychlovače částic i terapeutické RTG přístroje. Všechny typy přístrojů mají podobné základní uspořádání ozařovací místnosti, tedy zdroj záření umístěný na polohovatelném ramenu, pohyblivý ozařovací stůl pro pacienta a laserový zaměřovací systém pro zajištění maximální přesnosti léčby.

Radionuklidové zdroje v teleterapii musí produkovat záření o dostatečně velké energii, aby mohlo proniknout kůží k cílovému místu uvnitř těla. Nejrozšířenějším je kobaltový ozařovač obsahující ^{60}Co . Radioaktivní kobalt ^{60}Co se získává ostřelováním stabilního ^{59}Co neutrony [2]. Vlastní zdroj (radionuklid) je uzavřen ve standardizovaném pouzdře. Toto pouzdro je umístěno v ozařovací hlavici vyrobené z oceli nebo ochuzeného uranu pro odstínění záření do všech směrů, kromě malého otvoru na spodní straně. Tímto otvorem proniká výstupní svazek záření. Zdroj je v klidové poloze umístěn v ozařovací hlavici tak, aby ven nepronikalo žádné záření. Teprve po přesunutí zdroje do vhodné polohy (nad výstupní otvor) dojde k emisi záření ven z ozařovací hlavy. Pod výstupním otvorem na ozařovací hlavici je umístěn tzv. kolimační systém. Jde o sadu několika clon z wolframu nebo jiného těžkého prvku, které vymezují čtvercový nebo obdélníkový svazek záření. Moderní kobaltové ozařovače mohou být stejně tak jako lineární urychlovače vybaveny klínovými filtry či mnoholistovým kolimátorem (MLC, Multi Leaf Collimator) pro velmi přesné modelování svazku [1]. Více o modelování svazků viz kapitola 3.4. Nevýhodou těchto přístrojů je relativně velký polostín při okrajích ozařovacího pole (ozařovací pole je kolmý průřez svazkem záření), jež je důsledkem geometrických proporcí - velikost zdroje a vzdálenost kolimačního systému od zdroje [5]. Radionuklidové zdroje mají na rozdíl od urychlovačů jednodušší konstrukci a nižší provozní náklady. Detailnější srovnání viz tabulka č. 3 na konci této kapitoly.

Zvláštní skupinu zdrojů záření v teleterapii tvoří terapeutické RTG přístroje. Na rozdíl od běžných diagnostických RTG využívají tyto přístroje vyšší energie fotonů a také delší expozici. Zatímco zhotovení skiagrafického snímku trvá méně než 1 s, ozáření na terapeutickém RTG dosahuje řádu minut. Brzdné a charakteristické záření vznikající na anodě má však jen malou energii, typicky 10-300 keV, což předurčuje přístroje tohoto typu pouze k povrchovému ozařování. Naprostá většina energie tohoto záření se zachytí v kůži nebo podkožních oblastech. Výstupní svazek záření lze kolimovat výměnnými tubusy.

V současné době jsou doménou teleterapie urychlovače částic produkující vysokoenergetické brzdné záření (fotony) a elektronové záření. Historicky prvním urychlovačem použitým pro radioterapii (nepočítaje rentgenku) byl betatron. Jde o zařízení, jež urychluje elektrony na kruhové dráze v elektromagnetickém poli [1]. K vlastnímu ozařování lze použít přímo urychlené elektrony, nebo jejich energii po nárazu na wolframový terčik přeměnit na brzdné záření o energii až 45 MeV. Částice s takto vysokou energií již umožňovaly ozařování i hluboko uložených struktur, což přineslo celému oboru mnoho nových možností. Použití vysokoenergetických fotonů dovoluje využít tzv. *build-up* efektu, kdy maximální dávka dodaná do těla pacienta není v kůži, ale několik mm až cm pod kůží a dochází tak k významnému šetření kožních struktur [5]. Betatrony se pro radioterapii užívaly zejména v 60-80. letech minulého století. Později byly nahrazeny lineárními urychlovači, které jsou dnes uznávány jako standard v radioterapii.

Lineární urychlovač užívá na rozdíl od betatronu přímou dráhu k urychlení částic. Principem jeho funkce je urychlení elektronů v urychlovací struktuře, která je pomocí vysokofrekvenčních mikrovln (několik GHz) uvedena do rezonance [1], [2]. Lineární urychlovače mohou stejně tak jako betatrony produkovat elektrony i brzdné záření (vznikající po dopadu urychlených elektronů na terčik z vhodného materiálu, např. Wolframu) o energiích v řádu desítek MeV. Výstupní svazek záření je velmi malý pro ozařování, je proto

dále modifikován. V případě elektronů pomocí rozptylové fólie, v případě fotonů prochází svazek tzv. homogenizačním filtrem ve tvaru kužele, který zajistí stejnou intenzitu záření v každém bodě ozařovacího pole. Svazek záření může být dále upravován pomocí klínových filtrů nebo MLC. Výhodou lineárních urychlovačů jsou jejich relativně malé rozměry a vysoká intenzita toku částic. Mezi hlavní nevýhody patří velmi vysoká pořizovací cena.

Srovnání vlastností zdrojů záření používaných v teleterapii je uvedeno v tabulce č. 3. [5]

Tabulka č. 3 – srovnání zdrojů záření v teleterapii

typ zdroje	urychlovač	radionuklid
provozní náklady	-	+
pořizovací náklady	-	+
různé energie záření	+	-
různé druhy záření	+	-
homogenita pole (polostín)	+	-
radiační bezpečnost	+	-
dávkový příkon	+	-

Speciálním případem teleterapie je tzv. *stereotaktická radioterapie* nebo *stereotaktická radiochirurgie*. Jde o metodu zaměřenou výhradně pro ozařování malých nitrolebních cílových objemů, kde lze provést chirurgický zákrok jen velmi obtížně. Při ozařování mozku či jeho přilehlých oblastí je nezbytné maximalizovat šetření okolní zdravé tkáně, užívá se tedy metoda obrovského počtu zářičů nasměřovaných do jediného bodu – izocentra, doplněná velmi přesným zaměřením cílového objemu. Díky tomu je maximální dávka energie záření dodána do cílového objemu a směrem do zdravé tkáně (dávka) prudce klesá. Tuto metodu vynalezl švédský neurochirurg Leksell a byl po něm pojmenován přístroj Leksellův gama nůž, který využívá jako zdroj záření radionuklid ^{60}Co . Zářiče jsou v gama noži umístěny na povrchu polokoule a jejich výstupní svazek je modifikován kolimátory. Vysoké přesnosti je dosahováno použitím tzv. stereotaktického rámu. Jde o pevnou klec, která se mechanicky přichytí k lebce pacienta a tím zabrání jakémukoliv nežádoucímu pohybu cílového objemu. Ozáření na gama noži probíhá většinou v jediné frakci, což nároky na přesnost léčby dále zvyšuje. Díky prudkému rozvoji výpočetní techniky a zdokonalení plánovacích postupů je možné provádět období stereotaktické radioterapie i na urychlovačích částic. Při této metodě se užívají velmi úzké izocentrické svazky záření v kombinaci s technologií IGRT (Image Guided Radio Therapy). Tím se rozšířilo použití radiochirurgie i pro jiné orgány než mozek a umožnilo větší variabilitu použitých druhů a energií záření. [1], [8]

Experimentálně se testuje využití jiných zdrojů záření, které produkují velmi pronikavé neutronové nebo protonové záření, avšak v praxi se zatím tyto přístroje nepoužívají. Zmíněné těžké částice mají proti dnes běžně používaným elektronům a fotonům hned několik výhod – pro jejich relativně velkou hmotnost u nich nedochází tak snadno k rozptylu, mají vyšší hodnoty LET i RBE a mnohem vhodnější průběh útlumových křivek (tj. závislost deponované dávky na hloubce) pro selektivní ozáření cílového objemu. Díky zmíněným výhodám se tedy tyto druhy záření zřejmě brzy dočkají širšího využití v radioterapii.

Fyzikální poznámka k urychlovačům částic:

Urychlení nabitých částic probíhá v elektromagnetickém poli. Podle dráhy, na které urychlení probíhá, rozlišujeme kruhové a lineární urychlovače. Vlastní urychlení je způsobeno elektrickou složkou elektromagnetického pole, na urychlovanou částici tedy v elektrickém poli působí síla (5)

$$F_e = E * Q, \quad (5)$$

kde F [N] je výsledná síla, E [$\text{N} \cdot \text{C}^{-1}$] je intenzita elektrického pole a Q [C] je náboj urychlované částice. Magnetická složka nemá na změnu rychlosti částice žádný vliv, neboť Lorentzova síla (6) působí kolmo ke směru pohybu urychlované částice, mění tedy pouze její směr

$$F_m = q * (v \times B), \quad (6)$$

kde F [N] je síla působící na částici, q značí elementární náboj elektronu ($-1,602 \cdot 10^{-19}$ C), v [$\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$] je rychlost částice a B [T] magnetická indukce. Operátor \times představuje vek.součin. [1]

3. Proces ozařování

Proces přípravy a provádění ozařování představuje sled řady kroků, které na sebe logicky navazují. Vlastnímu ozařování pacienta, resp. cílového objemu v jeho těle, předchází poměrně složitá příprava, následuje vytvoření ozařovacího plánu a ověření správnosti na simulátoru. Vše je jištěno systémem několika kontrol s cílem dosáhnout maximální efektivity zákroku při zachování minimálního rizika ozáření zdravých tkání a tím vzniku komplikací. Během ozařování je u pacienta opakovaně kontrolována přesnost nastavení (*set-up*) a tolerance léčby a po skončení ozařování následuje zhodnocení efektu léčby na nádor a zdravé tkáně. Poté je pacient obvykle předán k celoživotnímu sledování jeho stavu lékařem - onkologem nebo specialistou.

3.1. Příprava

Nejprve je pacient podrobně diagnostikován s využitím nejmodernějších přístrojů, jako jsou např. CT, NMR nebo PET/SPECT. Podezřelá (abnormální) tkáň je podrobena histologickému vyšetření k prokázání malignity. Tyto a mnohá další vyšetření slouží pro zpřesnění diagnózy, stanovení rozsahu onemocnění (tzv. staging) a adekvátního způsobu léčby. Dále lékař seznámí pacienta s riziky léčby a alternativními postupy. Chirurgické odstranění nádoru většinou předchází radioterapeutické léčbě, jde o tzv. *adjuvantní radioterapii*. U objemných či nevhodně lokalizovaných nádorů se často volí opačný postup, kdy se ozářením nádor zmenší a tím se stane lépe operabilní. Léčebný efekt radioterapie lze

potencovat kombinací s chemoterapií (podání léků zastavujících dělení buněk - cytostatik) nebo tzv. biologickou léčbou (imunoterapie, monoklonální protilátky).

3.2. Lokalizace

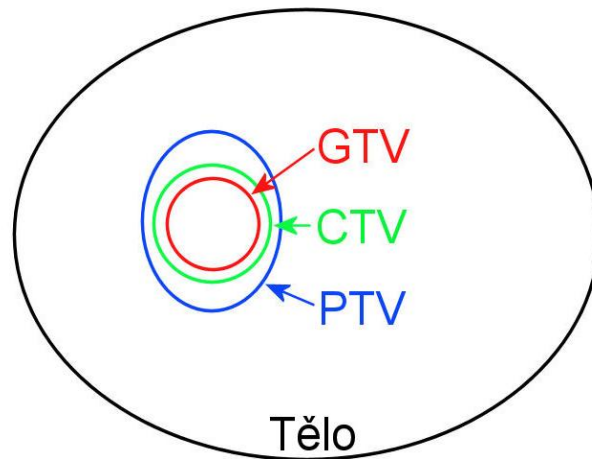
Vlastní příprava ozařování probíhá na tzv. *simulátoru*. Jde o zařízení, které má za cíl simulovat podmínky přesně takové, jaké jsou na vlastním ozařovači. Znamená to tedy stejný laserový systém značek pro zaměření, stejný polohovatelný stůl pro pacienta i kolimátor na hlavici ozařovače. Rozdíl je pouze v tom, že simulátor má místo ozařovací hlavice obyčejnou rentgenku a naproti ní umístěné snímací zařízení (flat-panel nebo kazetu pro RTG snímek).

Prvním krokem je uložení pacienta na polohovatelný stůl. S ohledem na umístění cílového objemu v těle pacienta může lékař využít nejrůznější fixační pomůcky pro znehybnění, jako jsou např. klíny pod nohy (kolena), termoplastické masky aj. Na kůži pacienta jsou následně namalovány značky podle laserového zaměřovacího systému. Tento krok je nezbytný pro správné zarovnání souřadnicového systému plánování s pacientem. Všechny systémy na radioterapeutickém oddělení jsou propojeny a používají jednotný souřadnicový systém. [9]

3.3. Konturování

Na CT vybaveném stejným systémem laserových značek proběhne nasnímání těla pacienta a odeslání těchto dat do plánovacího systému. Po 3D rekonstrukci nasnímaných obrazů prohlédne lékař oblast zájmu a zakreslí cílový objem, neboli místo kam má být dodána určitá dávka záření. Tomuto kroku se říká konturování. Cílový objem se skládá z několika dílčích objemů. Oblast viditelného nádoru se označuje GTV (Gross Tumor Volume). Pro úspěšnou léčbu je nutné vzít do úvahy invazivní projevy nádorových buněk do okolí, proto se k GTV přičítá bezpečnostní lem v řádu několika mm až cm, takto definovaný objem se nazývá CTV (Clinical Target Volume). CTV však nezohledňuje nejrůznější fyziologické procesy lidského těla, jako jsou dýchací pohyby, peristaltika, srdeční činnost, ale i odchylku přesnosti nastavení, tzv. set-up error. Z uvedeného důvodu byl zaveden plánovaný cílový objem neboli PTV (Planning Target Volume), který je jakýmsi lemem kolem CTV. Velikost PTV závisí na konkrétní lokalizaci, u nepohyblivých tumorů jako jsou např. mozkové nebo kostní léze je rozdíl mezi PTV a CTV mnohem menší než u vysoce pohyblivých nádoru plic nebo zažívacího traktu. Grafické znázornění zmíněných objemů je uvedeno na obrázku č. 1. [5], [9]

V případě že se cílový objem nachází blízko kritických orgánů, označí se do plánu i tyto orgány (struktury), souhrnně nazývané OAR (Organs At Risk). Jde o orgány, jejichž poškození vlivem záření by mělo závažné důsledky pro celý organismus, jsou to např. mícha, plíce, oko a další. Tímto krokem se zajistí možnost pozdější kontroly výše dávky dodané do kritického orgánu a v případě *inverzního plánování* také možnost zohlednit vzdálenost a umístění kritického orgánu vůči plánovanému cílovému objemu při rozvrhování ozařovacích polí. [5]



Obrázek č. 1 – schematické znázornění GTV, CTV a PTV

3.4. Plánování polí

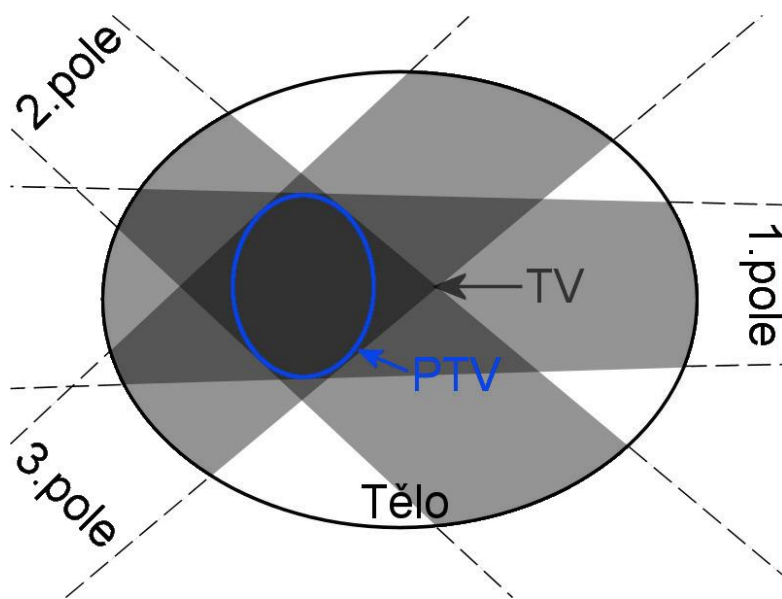
Po zanesení požadovaných informací do plánovacího systému následuje rozvržení ozařovacích polí, neboli určení směrů odkud bude záření do těla pacienta vstupovat. Ozařovací techniky lze rozdělit na statické a dynamické. Při statickém ozařování se zvolí několik směrů (polí) tak, aby se protínaly v plánovaném cílovém objemu.

Techniky plánování polí se dělí na *konvenční*, *konformní* a *inverzní*. Historicky nejstarší a dnes již málo používanou je metoda *konvenčního plánování*. Použití jednoho pole je nejjednodušším případem a je vhodné pouze u povrchově uložených nádorů (kožní). Pro hloubkovou terapii je nezbytné použití techniky více polí, obvykle 2 až 4, tak aby se protínaly v plánovaném cílovém objemu. Dávka záření z jednotlivých polí se sčítá, nádor tedy dostane maximální dávku, zatímco okolní tkáň, kterou záření prochází, pouze její zlomek. Schematické znázornění techniky 3 polí je uvedeno na obrázku č. 2. Nádory či obecně cílové objemy mívají většinou kulatý nebo oválný tvar, naproti tomu výstupní svazek záření z ozařovače má čtvercový nebo obdélníkový průřez (pravoúhlé pole). Vhodnější tvar pole lze získat modifikací svazku za pomoci kolimačního systému umístěného na hlavici ozařovače. Do něj lze vložit vhodně tvarovaný blok, který propustí záření pouze zvoleným směrem. K výrobě bloků se dříve užívaly snadno tavitelné kovy či slitiny, např. olovo nebo Woodův kov, později je však nahradily zdravotně nezávadné materiály, např. slitina B1. [1], [5]

Nevýhodou pevných bloků je především jejich nízká všestrannost (pro každého pacienta jiný blok či dokonce několik bloků) a s ní spojené problémy při manipulaci (velká hmotnost). Řešením je použití speciálního nastavitelného kolimátoru MLC (Multi Leaf Collimator). Jde o počítačem řízený systém lamel, kterými lze téměř libovolně tvarovat ozařovací pole. Kombinací několika vhodně tvarovaných polí dochází k výraznějšímu šetření zdravé tkáně v okolí nádoru. Poslední generace tohoto systému umožňují dynamické tvarování svazku při současném otáčení zdroje záření vůči pacientovi (technika IMRT – viz dále). Plánovací technika s využitím MLC se nazývá *konformní*. Obě zmíněné techniky plánování, tedy konvenční i konformní, závisí na zkušenostech a preciznosti práce lékařů a radiologických fyziků.

Novinkou poslední doby je *inverzní plánování*, při kterém se uplatňuje opačný postup s využitím optimalizačních metod pomocí výpočetní techniky. Do systému se vloží údaje o umístění plánovaného cílového objemu a blízkých strukturách OAR, hodnoty dávek maximálně přípustných pro OAR a také hodnotu požadované dávky pro cílový objem. Systém poté sám navrhne optimální geometrické rozložení polí včetně nastavení parametrů ozařovače (čas, tvar svazku, úhel hlavice aj.) pro každé pole individuálně. S metodou inverzního plánování souvisí také technika IMRT (Intensity Modulated Radio Therapy), radioterapie s modulovanou intenzitou svazku. Modulováním intenzity záření v různých částech pole lze dosáhnout významného snížení ozáření kritických orgánů. Tuto sníženou dávku je však nutné kompenzovat silnějším ozářením z jiných polí tak, aby celková dávka dodaná do PTV byla co nejvíce homogenní. IMRT je možno realizovat staticky nebo dynamicky (otáčení hlavice ozařovače a pohyb lamel MLC během ozařování). [1], [5]

Plánovací systémy umožňují mimo jiné výpočet a zobrazení rozložení dávky ve tkáni pro daný plán. Toto rozložení lze vyjádřit pomocí dávkově-objemových histogramů (DVH) [1] nebo grafickým zobrazením izodózních křivek či TV (Treated Volume, ozářený objem) na 3D modelu. Před schválením plánu lékař zkontroluje, zda bude dodána dostatečně vysoká dávka do plánovaného cílového objemu (zjednodušeně: porovnáním PTV a TV) a zda hodnoty dávek pro OAR nepřekračují doporučené limity. V případě nedostatků je plán upraven.



Obrázek č. 2 – technika 3 polí, vyznačeno PTV a TV

3.5. Frakcionace

Pojmem frakcionace dávky se označuje rozložení celkové dávky v čase. Rozdělení dávky na řadu menších vzniklo na podkladě prvních klinických zkušeností, které ukazovaly, že dávka rozdělená do frakcí je lépe tolerována, než stejná dávka podaná v jediném kroku. Příčiny jsou v mechanismu účinku záření na buňky a tkáně a jejich postradiační odpovědi.

Termínem normofrakcionace se označuje ozařování jednou denní dávkou 2 Gy po dobu 6-7 týdnů. Získané poznatky z radiobiologie nádorů a zdravých tkání vedly k návrhu dalších

frakcionačních metod. Vhodně načasované ozáření dokáže zvýšit svůj účinek pomocí synchronizace buněk v radiosenzitivní části buněčného cyklu. Obecně platí, že na nádory rychle rostoucí je vhodnější použít hyperfrakcionační režim (více menších dávek) a co nejkratší celkovou dobu ozařování, je však provázen výraznou akutní reakcí. Zejména jde o postižení kůže, sliznic a kostní dřeně. Na pomalu rostoucí nádory je vhodnější hypofrakcionace (menší počet vysokých dávek), zvyšuje se ale riziko pozdních změn, tedy poškození tkání s pomalou obnovou buněk. Největší uplatnění má proto hypofrakcionace v paliativní léčbě, kde je cílem dočasné zlepšení stavu pacienta, tedy zmírnění obtíží způsobených nádorovým onemocněním. Přehled vybraných frakcionačních režimů uvádí tabulka č. 4. [5], [10]

Tabulka č. 4 – srovnání zdrojů záření v teleterapii

režim	dávka v jedné frakci [Gy]	počet frakcí	celková dávka [Gy]	počet frakcí za týden	celková doba léčby [týdny]	interval mezi frakcemi [hod]
normofrakcionace	2,0	30-35	60-70	5	6-7	24
čistá hyperfrakcionace	1,15	70	80,5	10	7	6
akcelerovaná hyperfrakcionace	1,6	45	72	10	3	6
hypofrakcionace (paliativní)	3,33	17	56,6	3	5	48

Odpověď buněk na ozáření lze vyjádřit pomocí různých modelů. Nejčastějšími jsou *LQ-model* (7) a *TCP* (Tumor Control Probability) (8). Tyto modely zohledňují vlastnosti nádorové tkáně, okolních zdravých tkání, velikost dávky záření a počet frakcí. Lze pomocí nich vypočítat vhodný režim frakcionace léčby pro konkrétního pacienta. [7]

$$E = (\alpha * n * d) + (\beta * n * d^2), \quad (7)$$

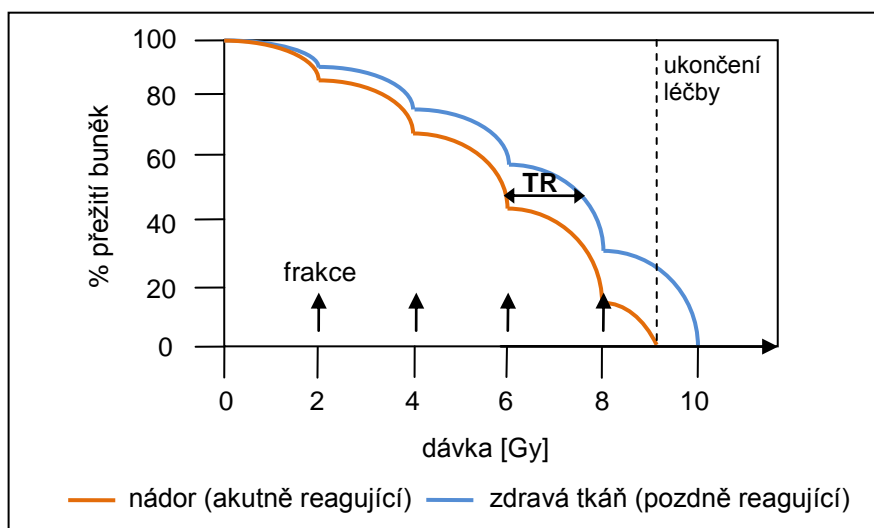
kde E představuje účinek záření na buňky, d [Gy] je dávka podaná v n frakcích, α [Gy^{-1}] a β [Gy^{-2}] jsou koeficienty vyjadřující radiosenzitivitu tkání. Výsledek tedy popisuje účinek na akutně (první člen) i pozdně (druhý člen) reagující tkáně. Projevy u pozdně reagujících tkání jsou více závislé na velikosti dávky, proto je dávka v druhém členu vyjádřena mocninou. Každá tkáň je charakterizována poměrem α/β , který je pro akutně reagující tkáně vyšší.

Odlíšným přístupem je modelování na základě statistických pravděpodobností u *TCP* modelu (8). Jeho základem je Poissonovo rozdělení pravděpodobnosti, v tomto případě tedy usmrcení klonogenních buněk.

$$TCP = e^{-c * e^{(-\alpha * BED)}}, \quad (8)$$

kde c vyjadřuje počet kmenových buněk v nádoru, koeficient α vyjadřuje radiosenzitivitu a BED [Gy] značí biologickou ekvivalentní dávku a lze ho vypočítat matematickou úpravou *LQ*-modelu. [7]

Pro úspěšnost léčby je rozhodujícím faktorem tzv. *therapeutický poměr* (TR, therapeutic ratio) vyjadřující porovnání celkového účinku léčby na tkáň nádorovou a okolní zdravé tkáně. Graficky jej lze znázornit na křivkách přežití buněk – viz obrázek č. 3, volně podle [1], [5]. Většina nádorů se řadí mezi akutně reagující tkáň pro jejich intenzivní růst, avšak pokud je jejich odpověď k záření velmi blízká odpovědi okolních tkání, je nezbytné modifikovat terapeutický poměr. Toho lze dosáhnout např. radiosenzibilizací tumoru, podáním radioprotektiv okolním tkáním či vhodnější frakcionací. I přes všechny zmíněné možnosti existuje skupina nádorů neléčitelných pomocí radioterapie. [7]



Obrázek č. 3 – křivky přežití akutně a pozdně reagujících tkání, vyznačen terapeut. poměr

3.6. Simulace, ozáření a verifikace

Závěrečným krokem přípravy je tzv. *simulace*. Pacient je uložen na stůl simulátoru pomocí značek a laserového zaměřovacího systému. Veškeré podmínky (fixační pomůcky a poloha pacienta) jsou stejné jako při lokalizaci. Následuje posunutí pacienta do vhodné polohy vůči izocentru (geometrického středu otáčení ramene simulátoru/ozářovače) tak, jak to vyžaduje připravený plán. Většinou je výhodné umístění izocentra do středu plánovaného cílového objemu, avšak toto neplatí vždy. Poté se provede kalibrace nové polohy pacienta s plánovacím systémem a dojde k zakreslení tzv. definitivních značek, neboť původní značky již neodpovídají laserovému zaměřovacímu systému. Tyto značky slouží k přesnému polohování pacienta pro každou frakci (tedy k minimalizaci interfrakčních odchylek) a během celé doby léčby se nesmí měnit.

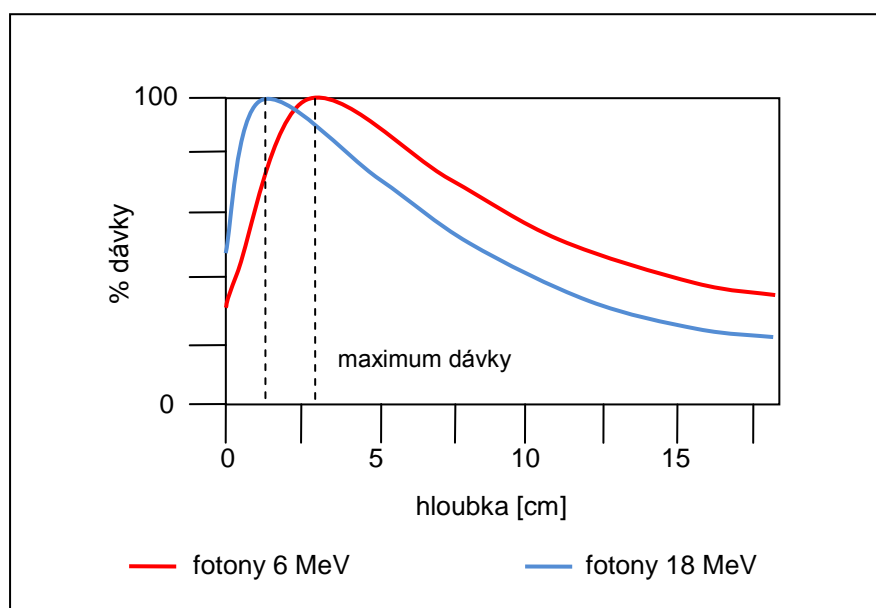
Ozařovací plán, tedy veškeré nastavení ozařovacího přístroje, je aktivován na řídicím počítači a lékař naposled ověří nastavení celého systému. Pokud je vše v pořádku, dojde k pořízení simulačních snímků pomocí rentgenky a záznamového zařízení, které se porovnají s rekonstruovanými snímky z CT.

Po úspěšné simulaci následuje první ozáření. Pacient je uložen "do značek" a po nastavení parametrů ozařovače je provedena kontrola *portálovým zobrazovacím systémem*

v závislosti na typu a vybavení ozařovače. Pořízené snímky jsou automaticky nebo manuálně porovnány s plánem a v případě tolerovatelné odchylky od požadované polohy je aplikována první frakce ozařování. Vyhodnocení pozice pacienta vůči plánu lze provádět v on-line (před začátkem ozařování) nebo off-line (po skončení ozáření) režimu.

Nejmodernější ozařovací přístroje mohou být vybaveny tzv. IGRT (Image Guided Radio Therapy), systémem pro snímání a kontrolu polohy pacienta během ozařování. Díky této technice lze např. zohlednit dýchací pohyby (*respiratory gating*) či jiné nežádoucí změny polohy plánovaného cílového objemu. [1]

Celkovou kvalitu léčby dále zvyšují pravidelné kontroly parametrů ozařovače, tedy měření charakteristik svazků záření na tzv. *fantomech* či pomocí detektorů (dozimetrů) přímo umístěných na těle pacienta (*in-vivo dozimetrie*). Příklad naměřených dávek je znázorněn na obrázku č. 4, volně podle [1], [5].



Obrázek č. 4 – křivky hloubkových dávek svazků fotonů s různou energií

4. Popis vytvořeného programu

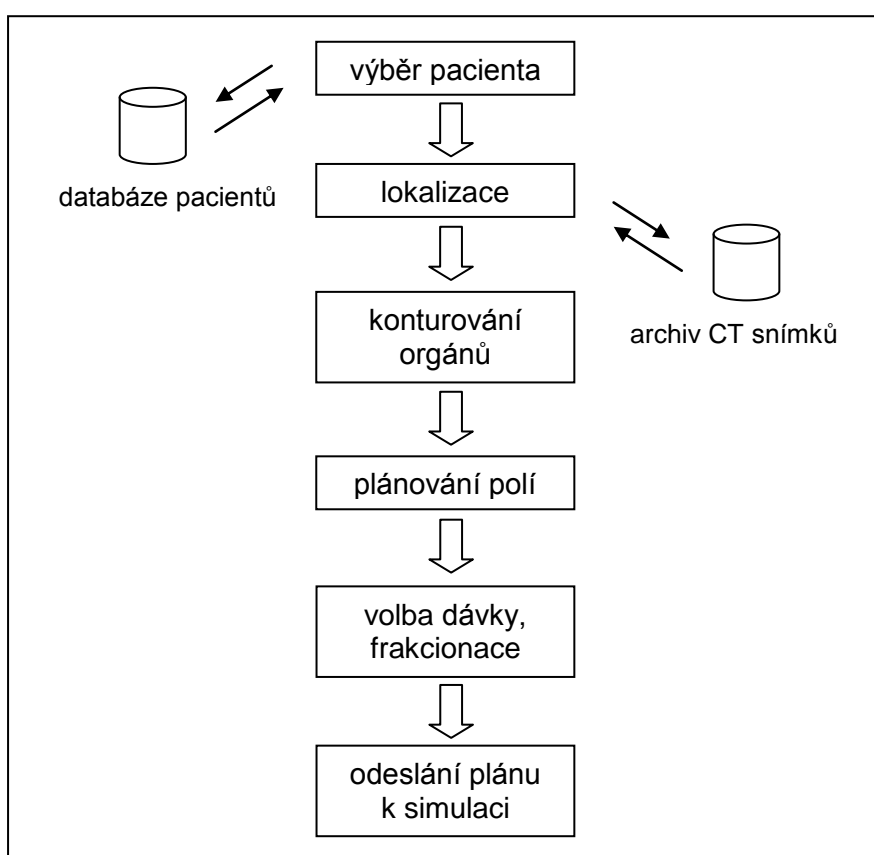
Cílem teoretické části bylo poskytnout čtenáři úvod do problematiky radioterapie. Protože jde o velmi komplexní péči, využívá se zde mnoho softwarových aplikací. Stěžejním programem při práci lékaře – radioterapeuta, inženýra či technika RT oddělení je plánovací software. V dnešní době se jedná většinou o několik spolupracujících programů, jež slouží nejen k řízení vlastního ozařovače, ale zabezpečují mnoho dalších úkolů, jako jsou např. tvorba a úprava ozařovacích plánů, kontrola chyb (verifikace), dozimetrie, databáze pacientů či archiv.

Významným bodem je integrace počítačového systému oddělení radioterapie do nemocniční sítě. To je nezbytné z důvodu zasilání nasnímaných patientských dat ze

zobrazovacích systémů typu CT či NMR. Vhodná je také možnost odeslání výstupních dat (stav pacienta, úspěšnost léčby, nežádoucí reakce, aj.) do informačního systému nemocnice.

Předložený program má za cíl napodobit funkce reálně používaného plánovacího softwaru na radioterapeutických odděleních, avšak kvůli komplexnosti celého systému jde pouze o malou část skutečného rozsahu komerčních aplikací. Podpůrné moduly, jako jsou např. časový harmonogram léčby (pro optimální využití pracovního času lineárního urychlovače), různé modely frakcionačních schémat, statistické zpracování dat nebo podpora využití mnohalistového kolimátoru (MLC), nejsou ve vytvořeném programu zahrnuty, neboť nejsou nezbytné pro základní stanovení prostorové distribuce dávky.

Obdobně jako skutečný plánovací software (např. Eclipse od firmy Varian), je předložený program rozdělen na několik částí. Blíže viz blokové schéma na obrázku č. 5. Jednotlivé kroky plánování budou prezentovány na snímcích vzorových pacientů.



Obrázek č. 5 – blokové schéma programu pro plánování

Autor při vytváření programu konzultoval postup s pracovníky radioterapeutického oddělení Nemocnice Jihlava. Na uvedeném pracovišti je používán systém americké firmy Varian. Konkrétně lineární urychlovače Clinac 2100C/D, doplněné o RTG simulátor Acuity, plánovací software Eclipse a verifikační software Varis.

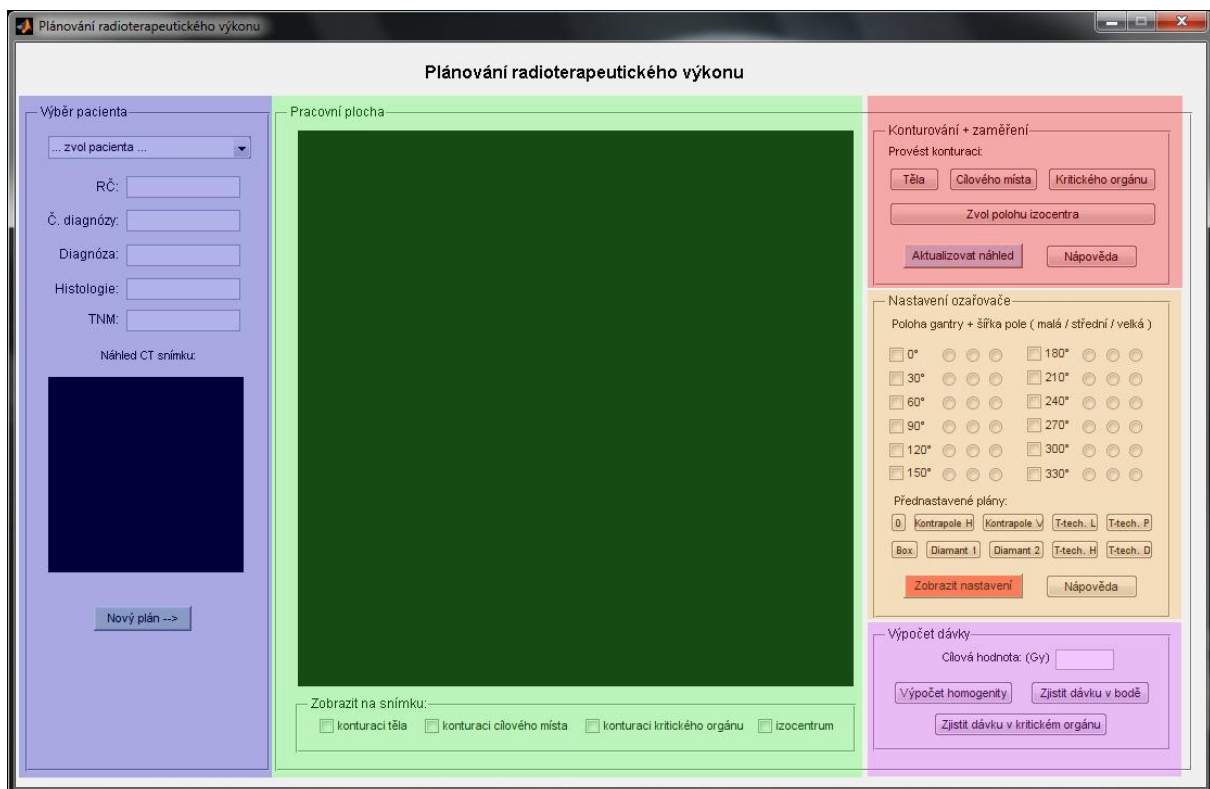
Předkládaný program byl vytvořen a odladěn ve vývojovém prostředí MATLAB verze R2007b s nainstalovaným Image Processing Toolbox, z něž využívá několik funkcí. Během tvorby programu užil autor poznatky nabyté při výuce programování, dále nápovědu MATLABu (Help) a webové stránky MATLAB Central [11], [12], [13]. Pro zajištění správné funkce je nutné spouštět program v uvedené verzi prostředí MATLAB. Dále program využívá

při vykreslování obsahu okna průhledné vrstvy, což vyžaduje použití OpenGL renderování. Tento fakt se může negativně projevit na vzhledu obrázků, konkrétně může docházet k jejich nepřesnému vykreslování. Protože vývojové prostředí MATLAB neumožňuje vykreslovat průhledné vrstvy jinak než s použitím OpenGL, je tento problém neřešitelný za stávajících podmínek. Alternativním řešením může být aktualizace ovladačů grafické karty.

Seznam souborů programu:

- rt.m – vlastní program (spuštění programu)
- rt.fig – nastavení grafického prostředí programu
- paprsek.m – funkce pro výpočet zadaných polí
- pacinfo.txt – textový soubor představující databázi vzorových pacientů
- pac0.jpg – prázdný snímek
- CT snímky vzorových pacientů ve formátu: pac_RČ.jpg, kde RČ značí rodné číslo

Grafické prostředí programu – viz. obrázek č. 6 – je rozděleno na 3 bloky, které na sebe logicky navazují a odpovídají části blokového schématu uvedeného na obrázku č. 5. V levé části okna (označeno modrou barvou) jsou zobrazena data zvoleného pacienta, uprostřed se nachází interaktivní pracovní plocha (označeno zelenou barvou), na které se zobrazují snímky a provádí se zde také konturování. Pravou část lze rozdělit na 3 skupiny, nahoře je panel s tlačítky pro konturování (označeno červenou barvou), uprostřed poté volby pro nastavení parametrů ozařovače (označeno oranžovou barvou) včetně přednastavených plánů a dolní část umožňuje nastavit velikost dávky (označeno fialovou barvou), hodnotit její homogenitu a zjišťovat velikost dávky v libovolném bodě.

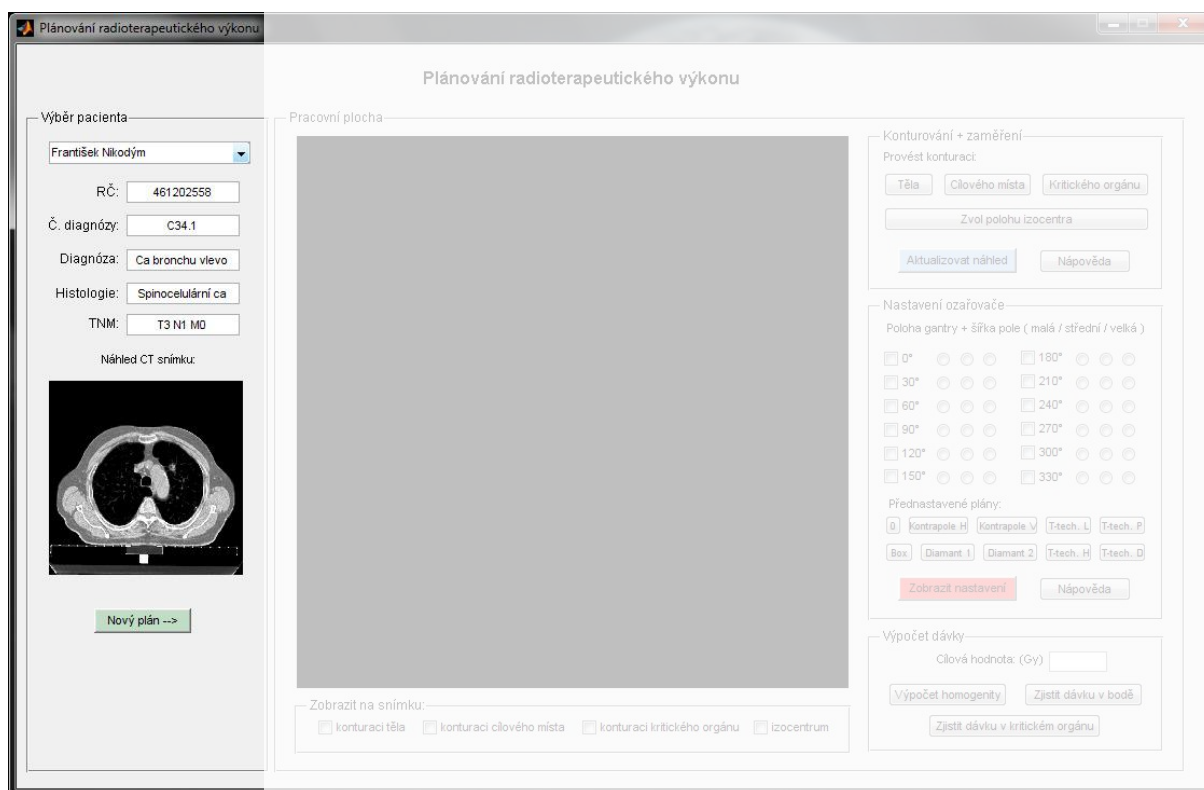


Obrázek č. 6 – hlavní okno programu, barevně vyznačeny jednotlivé části

4.1. Výběr pacienta

Prvotním krokem při plánování léčby je volba pacienta. Základní informace jako jsou jméno, rodné číslo či diagnóza se načtou z informačního systému nemocnice, případně je možné je zadat manuálně. K nim je nutné přiřadit nasnímaná data z CT, která budou sloužit jako základ pro vytváření plánu. Jejich kvalita je rozhodující pro správnou identifikaci jednotlivých orgánů na snímcích při jejich konturaci. Často však dochází k situacím, kdy je jednoznačná identifikace nemožná, zvláště u patologicky silně pozměněných tkání. V takovém případě lze snímky z CT doplnit dalšími modalitami, většinou NMR (vysoký měklotkáňový kontrast), SPECT či PET (zobrazení funkce, tedy např. utilizace glukózy či jiných látek). Tato úprava dat se označuje jako fúzování obrazů. Vstupní formát dat je standardně typu DICOM. Samozřejmostí je tvorba databáze aktuálních pacientů a odeslání dat do archivu při ukončení léčby. [14]

Vytvořený program nabízí stejně jako jeho reálná předloha možnost volby pacienta z databáze nebo vytvoření zcela nového pacienta. Pro zjednodušení je databáze pacientů uložena ve formě textového souboru se specifickým formátováním. Tento způsob simuluje oddělené ukládání dat v nemocničním systému a umožňuje jejich jednoduchou úpravu v libovolném textovém editoru, např. Notepad. Seznam pacientů je při každém spuštění programu načten a zobrazen v rozbalovacím menu vlevo nahoře. Po kliknutí na jméno vzorového pacienta jsou zobrazeny jeho údaje, jako jsou např. rodné číslo, číslo diagnózy dle MKN (mezinárodní klasifikace nemocí), označení TNM klasifikace, aj. Ve spodní části se zobrazí náhled CT snímku zvoleného pacienta. Načtení vzorového pacienta s nádorem plic je znázorněno na obrázku č. 7.



Obrázek č. 7 – výběr vzorového pacienta

Databáze vzorových pacientů byla vytvořena na základě skutečných diagnóz, včetně odpovídajících CT snímků, avšak další údaje byly pozměněny pro zachování lékařského tajemství. Jména a rodná čísla jsou smyšlená a jakákoliv podobnost se skutečností je náhodná. CT snímky byly použity se svolením pracovníků radiologického oddělení Nemocnice Jihlava.

Pokud uživatel zvolí položku pro vytvoření nového pacienta, zobrazí se dialogové okno s potřebnými údaji. Po vyplnění údajů a stisku tlačítka OK program vyžádá CT snímek vytvářeného pacienta, podporován je pouze formát JPG. V případě, že zadání proběhlo korektně, dojde k zařazení jména nového pacienta na konec seznamu vzorových pacientů. Záznamy nově vytvořených pacientů program uchovává v paměti pouze do ukončení programu.

Z důvodu omezení programového prostředí Matlab a dále z vysokých časových a výpočetních nároků zpracování 3D CT snímků bylo použito výrazné zjednodušení a tím je užití pouze dvojrozměrného prostoru pro přípravu plánu. Vytvořený program byl optimalizován pro práci s 2D snímky v transverzální rovině. Naproti tomu reálně používaný software musí z principu používat plně 3D zpracování.

Pro další krok musí uživatel kliknout na tlačítko vytvořit plán, čímž dojde k zobrazení CT snímku na pracovní ploše programu.

4.2. Konturování

Před vlastní tvorbou plánu je nezbytné označit na snímcích zájmové struktury. Tento krok se nazývá konturování. Nejedná se pouze o vlastní nádorovou tkáň, ale také o blízké kritické orgány (OAR) jako jsou např. mícha, mozek či jiné. Díky označení orgánů může plánovací software vypočítat hodnotu dávky dodané do zvoleného objemu (orgánu). Neméně významné je vymezení hranice těla (kůže), neboť právě zde začíná absorpce záření (absorpci záření ve vzduchu lze zanedbat). Proces konturování bývá obvykle zdlouhavý, proto se snaží výrobci komerčního software nabídnout uživatelům nejryznější urychlení. Jedním z nich je automatická konturace předdefinovaných orgánů, jež dokáže software rozpoznat na základě přibližného tvaru a tzv. Hounsfieldova čísla. Vlastní označování lze přirovnat k použití nástrojů pro digitální úpravu obrázků, neboť i zde má uživatel obvykle k dispozici funkce typu „laso“, „záplavová výplň“ nebo „štetec“. Označené orgány lze rozlišit díky použití předdefinovaných barev a také možnosti skrýt již označená místa, což je velmi vhodné například pokud dochází k jejich překryvu s jinou strukturou. [14]

Při 3D rekonstrukci z CT snímků dochází často k chybám ve tvaru orgánů či vzniku drobných artefaktů, jejich korekci zajišťují funkce pro ignorování útvarů o malém počtu voxelů či volby vyhlazování povrchů velkých objektů.

V předloženém programu je konturace zjednodušena díky použití dvojrozměrného prostředí. Nejdříve uživatel zvolí strukturu, kterou chce označit, stisknutím příslušného tlačítka na panelu *konturování + zaměření*. Vlastní označení se provádí vhodným zvolením bodů (kliknutím levým tlačítkem myši přímo na snímek) na okraji zájmové oblasti. Je nezbytné postupovat v jednom směru, např. ve směru hodinových ručiček. Poslední bod se označí kliknutím pravým tlačítkem myši. Pro lepší orientaci zůstávají jednotlivé body

v průběhu konturování viditelně označeny, po označení posledního bodu se konturovaný orgán zobrazí příslušnou barvou. Automatické konturování není podporováno.

Uživatel má možnost konturovat cílový objem (nádor) = PTV, hranici těla a jeden kritický orgán. Postup konturace u vzorového pacienta je znázorněn na obrázku č. 8.



Obrázek č. 8 – začátek konturování (nahore), výsledek konturování (dole)

Na pracovní ploše se zobrazí obsah těla modrou barvou, cílového objemu červenou barvou a kritického orgánu zelenou barvou. Obdobně jako u komerčního programu lze zvolit struktury, které se mají na pracovní ploše zobrazit. Volbu vyznačení struktur lze provést zaškrtnutím příslušného políčka ve spodní části pracovní plochy a stiskem tlačítka *aktualizovat náhled*.

Blok konturování je také doplněn stručnou nápovědou, k jejímu vyvolání slouží stejnojmenné tlačítko. V případě chybné či nepřesné konturace je nutno ji opakovat znovu pro daný typ struktury, protože korekci již zadaného tvaru program nepodporuje.

Před zahájením rozvržení polí je nutné zvolit izocentrum, myšlený střed otáčení gantry ozařovače. Tento bod by měl ležet uvnitř cílového objemu, avšak v případě nesymetrických objemů není tato podmínka realizovatelná, místo toho se izocentrum umísťuje do geometrického středu cílového objemu. V případě komerčního plánovacího programu dochází k přesné lokalizaci izocentra až při simulaci, a to posunutím reálných souřadnic pacientova těla vůči souřadnicím plánu z plánovacího software, jež byly získány při lokalizaci. Při tomto kroku dojde také k překreslení značek na kůži pacienta na tzv. definitivní značky. Předkládaný program neobsahuje kroky simulace a následující, jeho výstupem je pouze grafické znázornění prostorové distribuce dávky v označeném orgánu – viz dále. Z uvedeného důvodu se volba polohy izocentra nachází na panelu *konturování + zaměření*. Po stisknutí tlačítka pro volbu polohy izocentra uživatel “zkalibruje” střed otáčení gantry se středem cílového objemu kliknutím na vhodné místo na snímku.

4.3. Volba polí, velikost dávky

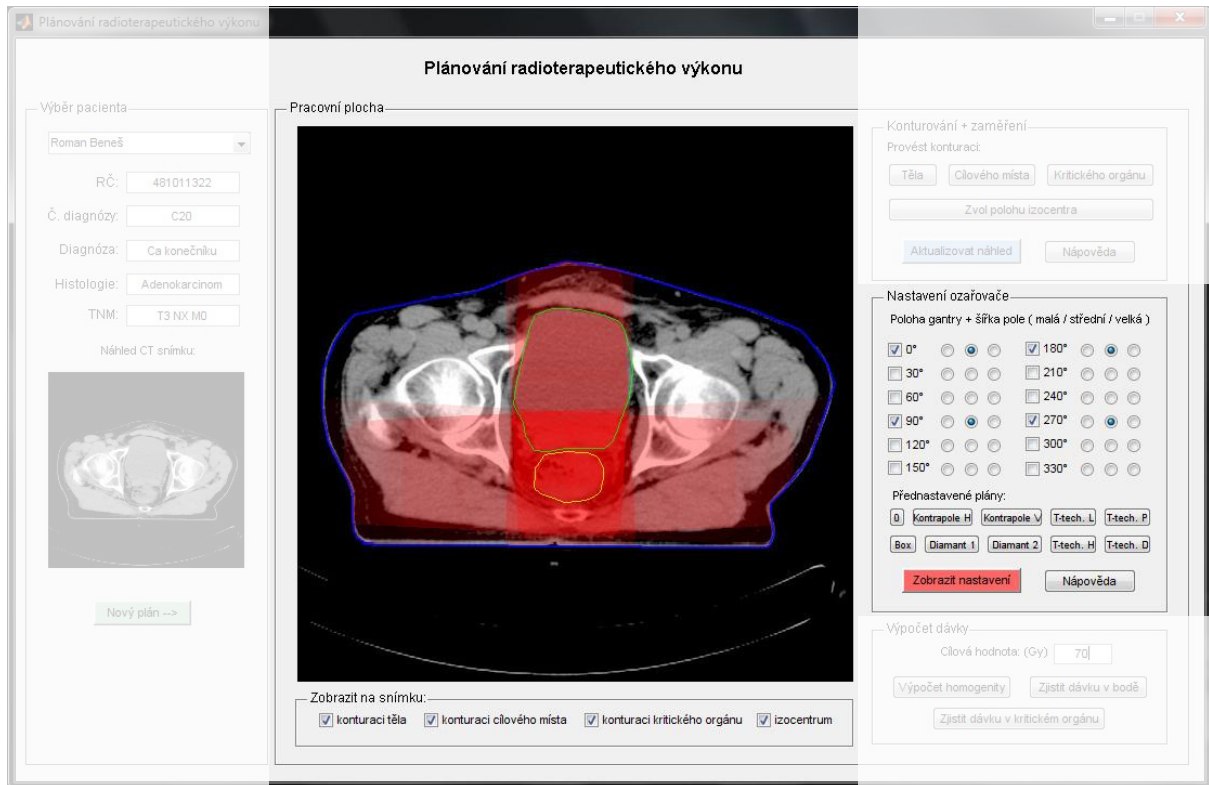
Po konturování následuje volba velikosti a rozvržení ozařovacích polí neboli vstupů záření do těla pacienta. Dalším krokem je výpočet prostorové distribuce dávky v těle pacienta a úprava plánu pro dosažení optimální homogenity dávky v cílovém objemu při současné minimalizaci radiační zátěže okolních zdravých tkání.

Rozvržení polí

Polohy polí odpovídají pozici gantry vůči pacientovi. Jednotlivé konfigurace se volí podle umístění cílového objemu a blízkých orgánů. Komerční plánovací software obsahuje mnoho předdefinovaných plánů, tzv. *templates*. Personál radioterapeutického oddělení většinou postupuje tak, že nejdříve zvolí vhodný předdefinovaný plán, který následně upraví na míru danému pacientovi. U problematicky lokalizovaných nádorů je tvorba plánu velmi zdoluhavá neboť je nutné najít kompromis mezi ozářením kritických orgánů (co nejnižší dávka) a dodáním dostatečně vysoké dávky do cílového objemu pro zničení maligních buněk. Typickým příkladem této situace jsou nádory prostaty, krku, oka a další. Řešením může být užití jedné z pokročilých technik jako je např. přizpůsobení tvaru svazku pomocí MLC nebo tzv. technika IMRT – popis viz kapitola 3.4.

Vytvořený program nabízí, stejně jako komerční verze, volbu jednoho z přednastavených plánů. Samozřejmostí je také možnost ruční úpravy zvoleného plánu či jeho vymazání stisknutím tlačítka „0“. Uživatel má na výběr několik poloh gantry a šíře svazků, resp.

velikosti polí. Volba pole se provádí zaškrtnutím (aktivací) polohy gantry a šíři pole lze nastavit označením příslušného přepínače. Šířka pole malá/střední/velká odpovídá přibližně skutečným polím o velikosti 5x5/10x10/15x15 cm. Příklad nevhodně zvoleného rozmístění polí u vzorového pacienta s karcinomem rekta je uveden na obrázku č. 9 – předozadní pole má za následek značnou radiační zátěž moč. měchýře, laterální pole jsou příliš velká.



Obrázek č. 9 – příklad nevhodného rozvržení polí

Reálné plánovací programy podporují nastavení libovolné velikosti pole, omezením jsou pouze konstrukční vlastnosti ozařovače. Obdobně lze také nastavit libovolný úhel gantry. V předkládaném programu se provádí pouze volba polí kolmých na transversální rovinu, naproti tomu plánovací software užívaný na radioterapeutických pracovištích musí z principu podporovat volbu polí ve všech rovinách. V praxi toho lze dosáhnout otáčením stolu s pacientem vůči rovině otáčení gantry, avšak běžně se tato technika používá pouze u nádorů hlavy a krku.

Výpočet rozložení dávky

Pro zobrazení distribuce dávky v těle pacienta při aktuálním nastavení polí slouží tlačítko *zobrazit nastavení*. Ozářené tkáně se na snímku zobrazí červenou barvou. Průhlednost odpovídá množství deponované dávky ve tkáni, čím vyšší opacita, tím vyšší dávka. Komerční plánovací program umožňuje volbu normalizace dávky vůči izocentru, okraji PTV či jinému, libovolně zvolenému bodu. Naproti tomu vytvořený program automaticky normalizuje dávku vůči izocentru. Ozařovací plán vzorového pacienta s nádorem plic je znázorněn na obrázku č. 10. Rozvržení polí bylo zvoleno s ohledem na minimalizaci ozáření míchy.



Obrázek č. 10 – vytvořený ozařovací plán vzorového pacienta

Jedním z faktorů ovlivňujících hloubkový průběh dávky je energie a druh použitého záření. Vytvořený program používá reálnou útlumovou charakteristiku pro fotonové záření o energii 18 MeV (dle měření na vodních fantomech) – viz obrázek č. 4. Komerční software využívá pro výpočet prostorové distribuce dávky také naměřené útlumové charakteristiky, avšak při výpočtu zohledňuje navíc různou absorpci záření dle Hounsfieldova čísla (odpovídá přibližně hustotě tkáni) i rozptyl primárního svazku. Pravidelné měření parametrů ozařovače a zadávání naměřených hodnot do plánovacího software (dozimetrie) je nezbytné pro získání co nejpřesnějších výsledků. Pro kontrolu teoretické (prediktivní) a reálně dodané dávky se užívá metoda *in-vivo dozimetrie*.

Reálný plánovací software nabízí mnoho dalších funkcí, například podporu užití statických a dynamických klínů, techniku *inverzního plánování* nebo již zmíněnou modifikaci tvaru svazku pomocí MLC. Tyto funkce nejsou pro výpočet distribuce dávky nezbytně nutné, avšak jejich přítomnost usnadňuje práci při tvorbě plánu a optimalizaci rozložení dávky.

Homogenita

Během sestavování plánu je důležité kontrolovat homogenitu ozáření cílového objemu, doporučené rozmezí dávky v cílovém objemu je 107-95% dávky v izocentru. Pokud se v cílovém objemu nachází místo nesplňující toto kritérium, je nezbytné změnit nastavení polí pro získání vyšší homogenity dávky. Stejně jako tuto volbu nabízí komerční software, je přítomna také v prezentovaném programu a nachází se na panelu *výpočet dávky*. Pro její aktivaci slouží tlačítko *výpočet homogenity* a výsledek se zobrazí v dialogovém okně.

V případě zadání *cílové hodnoty* dávky (tzn. celková ložisková dávka, později rozdělena vhodnou frakcionací) se zobrazí homogenita ozáření cílového objemu v Gy, pokud nebyla hodnota dávky zadána, zobrazí se homogenita v procentech – viz. obrázek č. 11.

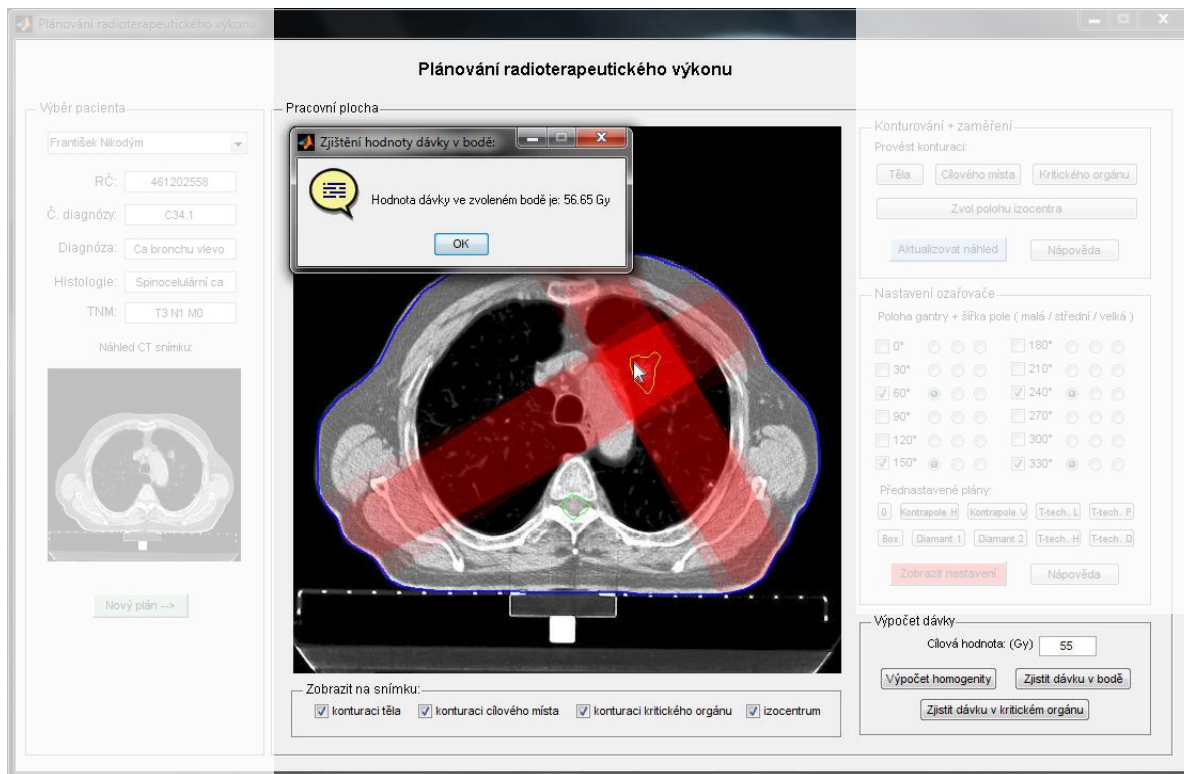


Obrázek č. 11 – výpočet homogenity ozáření cílového objemu

Optimalizace plánu

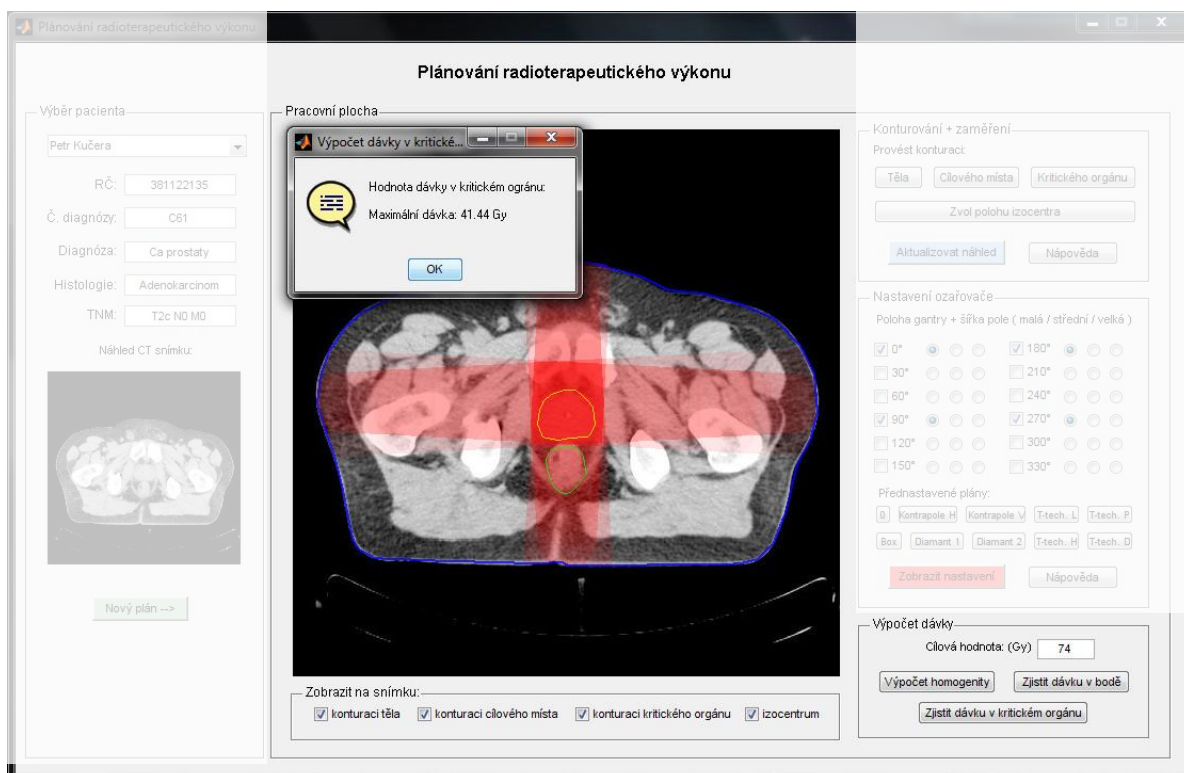
Jak již bylo zmíněno v úvodu této kapitoly, cílem plánování je dosáhnout co nejvyšší homogenity ozáření cílového objemu při současné minimalizaci dávky dodané do blízkých orgánů. Zejména obtížné je plánování, pokud se v těsné blízkosti cílového objemu nachází některá kritická struktura jako např. mícha při ozařování v oblasti krku nebo močový měchýř, případně rektum v oblasti malé pánve.

Velmi užitečnou funkcí pro optimalizaci plánu je možnost zjištění dávky v libovolném bodě. Běžně se tato funkce užívá např. pro lokalizaci podzářené místo (tj. místo, v němž je deponovaná dávka výrazně menší oproti zbytku cílového objemu; existenci takového místa lze zjistit výpočtem homogenity) v cílovém objemu. Spouští se stejnojmenným tlačítkem a provádí se kliknutím na místo, v němž chceme velikost dávky zjistit. Výsledek se zobrazí v dialogovém okně, obdobně jako v případě výpočtu homogenity, v Gy nebo v procentech dávky v izocentru. Příklad zjišťování dávky v bodě na plánu vzorového pacienta je zachycen na obrázku č. 12. Kurzorem označeno zájmové místo.



Obrázek č. 12 – zobrazení dávky v libovolném bodě

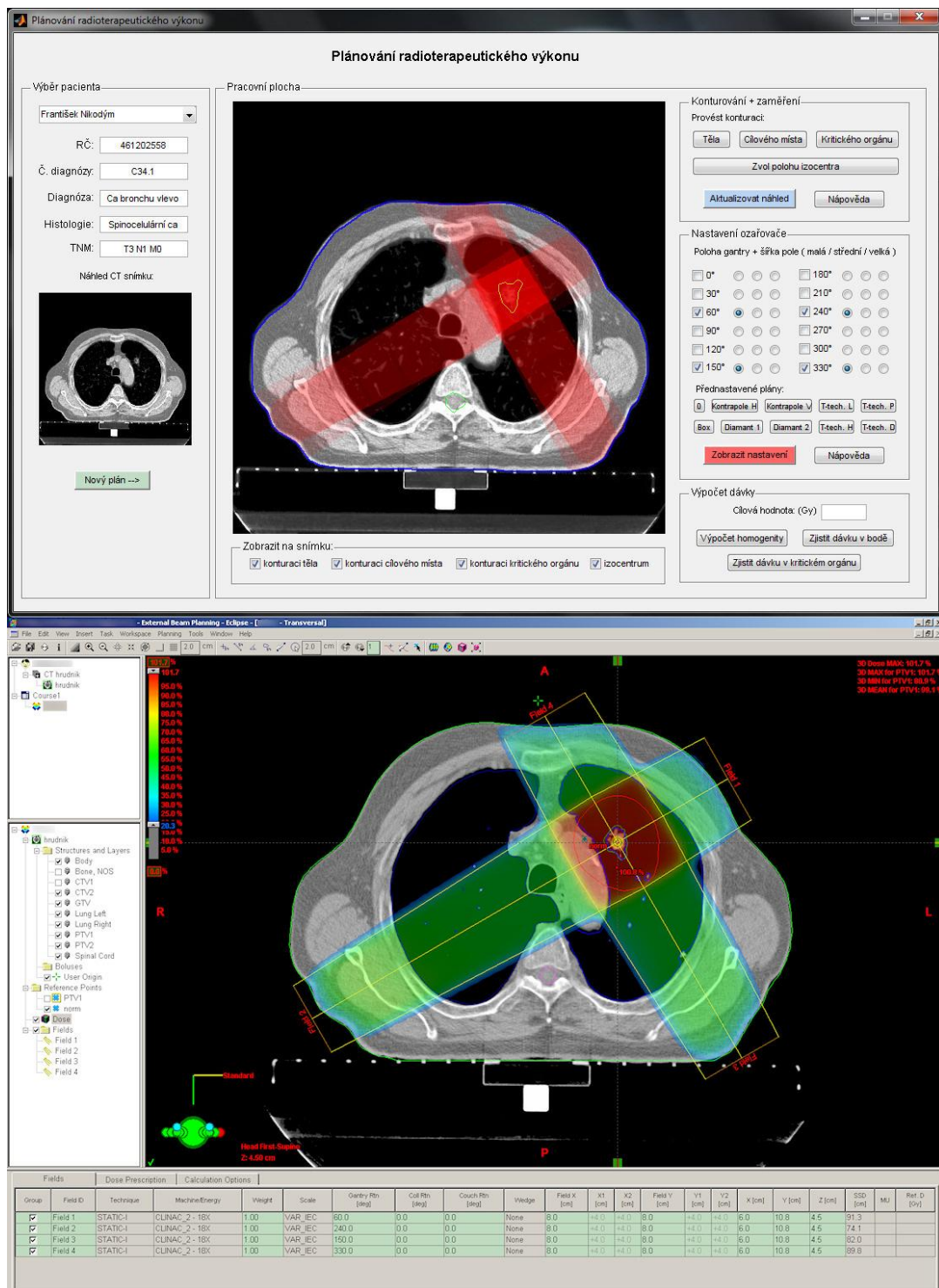
Další podporovanou funkcí je výpočet dávky dodané do označeného (konturovaného) kritického orgánu. Pro zobrazení maximální hodnoty dávky v kritickém orgánu slouží tlačítko *zjistit dávku v kritickém orgánu*. V případě vzorového pacienta s karcinomem prostaty je blízkým kritickým orgánem rektum, na obrázku č. 13 je tedy zobrazena dávka „na“ rektum.



Obrázek č. 13 – zobrazení dávky v kritickém orgánu

Dávka dodaná do tkáně je dána výkonem ozařovače a dobou ozařování, při plánování je tedy významnou veličinou časový faktor. Plánovací software navrhne optimální dobu ozařování z každého pole, uživatel má možnost tento plán upravit a změnit tím poměr příspěvků jednotlivých polí k celkové dávce. Tato funkce není v předloženém programu podporována, příspěvky jednotlivých polí jsou si tedy rovnocenné.

Srovnání pracovního prostředí programu Eclipse (dole) vytvořeného programu (nahore) s použitím stejného snímku a podobného rozvržení polí je uvedeno na obrázku č. 14.



Obrázek č. 14 – porovnání vytvořeného a komerčního programu Eclipse

Závěr

Cílem práce bylo poskytnout čtenáři přehled základních metod a principů užívaných při léčbě onkologických pacientů pomocí ionizujícího záření. Moderní radioterapie prochází rychlým vývojem, neustále jsou vynalézány nové technologie, jak u konstrukčního řešení generátorů záření, tak u způsobů jeho aplikace s využitím plánovacích systémů. Základní principy však zůstávají stále stejné, a těmi jsou maximální přesnost při zaměření cílového objemu, dopravení dostatečně vysoké dávky záření k usmrcení maligních buněk a zároveň snížení radiační zátěže tkání v okolí nádoru na minimum.

Rozsah komerčních plánovacích systémů je obrovský a cílem vytvořeného programu není jejich přesné napodobení. Autor se při návrhu programu zaměřil na klíčové body vytváření ozařovacího plánu a ty poté zahrnul do svého plánovacího software. Jednotlivé kroky byly konzultovány s pracovníky radioterapeutického oddělení. Mezi přednosti programu lze zařadit přehledné grafické prostředí, použití reálných CT snímků (u vzorových pacientů) a široké možnosti nastavení. Užitečnou funkcí je volba vytvoření nového pacienta. Hlavními omezeními jsou užití pouze dvourozměrného prostředí, zjednodušený výpočet distribuce dávky a limitované možnosti konturování. I přes zmíněná omezení je představení základních kroků plánování názorné a poskytuje uživateli představu o tvorbě radioterapeutického plánu. Využití tohoto programu je vhodné především pro výukové účely.

Autor se při tvorbě práce seznámil s moderními technologiemi léčby rakoviny, využil a obohatil své zkušenosti v oblasti programování a předpokládá, že se bude tomuto tématu věnovat i v budoucnu.

Seznam literatury:

- [1] ULLMANN, Vojtěch; *Jaderná fyzika a fyzika ionizujícího záření* [online]. Ostrava, 2002. [cit. 2009-12-21]. Dostupné z WWW <<http://astronuklfyzika.cz/Fyzika-NuklMed.htm>>
- [2] ROZMAN, Jiří; et al. *Elektronické přístroje v lékařství*. Praha: Academia, 2006. 408 s. ISBN 80-200-1308-3
- [3] HALLIDAY, David; RESNICK, Robert; WALKER, Jearl. *Fyzika: Část 5 Moderní fyzika*. Brno: VUT v Brně - nakladatelství VUTIUM, 2001. 1198 s. ISBN 80-214-1868-0
- [4] ZÁMEČNÍK, Jiří; *Radioterapie*, 2. vyd. Praha: Avicenum, 1990. 476 s. ISBN 80-201-0051-2
- [5] ŠLAMPA, Pavel; PETERA, Jiří; et al. *Radiační onkologie*. Praha: Galén, 2007. 457 s. ISBN 978-80-7262-469-0
- [6] ŠIMKO, Ivan; VILČEK, Eugen; *Radiobiológia*. Martin (Slovenská rep.): Osveta, 1973. 216 s. ISBN 70-011-73
- [7] FELTL, David; CVEK, Jakub; *Klinická radiobiologie*. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2008. 105 s. ISBN 978-80-7311-103-8
- [8] RÉGIS, Jean; et al. *Radiosurgery of the head and neck with the world's first fully robotized 192 Cobalt-60 source Leksell Gamma Knife Perfexion in clinical use* [online]. France: Elektra, 2006 [cit. 2009-12-21]. Dostupné z <http://www.elekta.com/assets/gamma_knife_surgery/case_studies/regis_perfexion.pdf>
- [9] Věstník MZCR 2007: *Národní radiologické standardy – radiační onkologie/radioterapie (návrh k 6.11.2007)* [online]. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2007. [cit. 2009-12-21]. Dostupné z WWW <http://www.srobf.cz/dokumenty/standard_RT_11_2007.doc>
- [10] ŠLAMPA, Pavel; SOUMAROVÁ, Renata; KOCÁKOVÁ Ilona; et al. *Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů*. Praha: Galén, 2005. 167 s. ISBN 80-7262-267-5
- [11] EDDINS, Steve; *Image overlay using transparency* v *Steve on Image Processing* [online]. The MathWorks, Inc., 2009 [cit. 2010-03-21]. Dostupné z <<http://blogs.mathworks.com/steve/2009/02/18/image-overlay-using-transparency/>>
- [12] RUSSO, Peter; *Thread Subject: Button Group SelectedObject property* v *MATLAB Newsreader - An open forum for everyone in the MATLAB and Simulink universe* [online]. The MathWorks, Inc., 2009 [cit. 2010-04-03]. Dostupné z <http://www.mathworks.co.uk/matlabcentral/newsreader/view_thread/254655>
- [13] ZANOTTI, Luca; *Thread Subject: Problem with get and set, handles variables with sequential name* v *MATLAB Newsreader - An open forum for everyone in the MATLAB and Simulink universe* [online]. The MathWorks, Inc., 2010 [cit. 2010-04-04]. Dostupné z <http://www.mathworks.de/matlabcentral/newsreader/view_thread/271186>
- [14] BARRETT, Ann; et al. *Practical radiotherapy planning*. 4th editon. London: Hodder Arnold, 2009. 468 s. ISBN 978-0-340-92773-1

Seznam použitých zkratk:

BED	=	Biologically Effective Dose
CT	=	Computed Tomography
CTV	=	Clinical Target Volume
DNA	=	Deoxyribonucleic Acid
DVH	=	Dose Volume Histogram
GTV	=	Gross Tumor Volume
IMRT	=	Intensity Modulated Radio Therapy
IGRT	=	Image Guided Radio Therapy
LET	=	Linear Energy Transfer
MLC	=	Multi Leaf Collimator
NMR	=	Nuclear Magnetic Resonance
OAR	=	Organs At Risk
PET	=	Positron Emission Tomography
PTV	=	Planning Target Volume
RBE	=	Relative Biological Effectiveness
RTG	=	Roentgen
SPECT	=	Single Photon Emission Computed Tomography
TCP	=	Tumor Control Probability
TV	=	Treated Volume