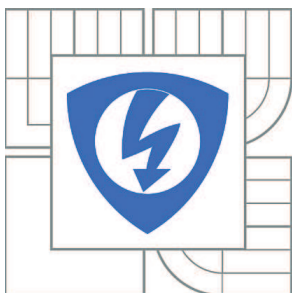


VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH
TECHNOLOGIÍ

ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

PLÁNOVÁNÍ TERAPIE IONIZUJÍCÍM ZÁŘENÍM

RADIOTHERAPY PLANNING

DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

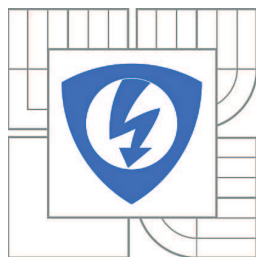
Bc. IVANA KUMPOVÁ

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

doc. Ing. JANA KOLÁŘOVÁ, Ph.D.

BRNO 2012



VYSOKÉ UČENÍ
TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky
a komunikačních technologií

Ústav biomedicínského inženýrství

Diplomová práce

magisterský navazující studijní obor
Biomedicínské a ekologické inženýrství

Studentka: Bc. Ivana Kumpová

ID: 123405

Ročník: 2

Akademický rok: 2011/2012

NÁZEV TÉMATU:

Plánování terapie ionizujícím zářením

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Seznamte se s principy radioterapie a se zdroji ionizujícího záření používanými v lékařství. 2) Prostudujte účinky ionizujícího záření na lidský organismus. 3) Prostudujte způsoby terapie a navrhnete postup výpočtu dávky v cílovém objemu. 4) Proveďte základní návrh aplikace pro plánování terapie s využitím grafického rozhraní v programovém prostředí Matlab. 5) Naprogramujte navrženou aplikaci a vytvořte základní knihovnu snímků, které budou sloužit jako vstupní údaje pro návrh radioterapie. Aplikaci navrhnete s ohledem na možnost využití ve výuce. 6) Na několika příkladech demonstруйте výsledky návrhů radioterapie získané pomocí vlastní aplikace včetně stanovení kritických parametrů. Výsledky slovně okomentujte. 7) Proveďte srovnání s komerčně dostupnými programy.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

- [1] NAVRÁTIL L, ROSINA J. Medicínská biofyzika, Grada, Praha, 2005.
[2] ROZMAN J. Elektronické přístroje v lékařství. Academia, Praha, 2006.

Termín zadání: 6.2.2012

Termín odevzdání: 18.5.2012

Vedoucí práce: doc. Ing. Jana Kolářová, Ph.D.

Konzultanti diplomové práce:

prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.

Předseda oborové rady

UPOZORNĚNÍ:

Autor diplomové práce nesmí při vytváření diplomové 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

Úkolem této diplomové práce je seznámit čtenáře se základy problematiky ionizujícího záření od jeho druhů a zdrojů, přes mechanismy jeho působení a účinky na lidský organismus až po možnosti výpočtu různých charakteristik. Značná pozornost je věnována využití ionizujícího záření v moderních lékařských přístupech, je zde detailně popsán postup při plánování radioterapeutického výkonu a popis plánovacích systémů.

Součástí diplomové práce je rovněž program RT-Plan zpracovaný v programovém prostředí MatLab. Program simuluje plánovací systém pro zevní terapii ionizujícím zářením využívaný v léčbě, je doplněn o podrobnou nápovědu a několik testů pro zadané charakteristiky plánu. Je vhodný pro případné využití ve výuce.

Klíčová slova

Ionizující záření, dávka, nemoc z ozáření, nádorová onemocnění, radioterapie, plánovací systém, isodózní křivky, izocentrum.

Abstract

The task of this thesis is to familiarize readers with the basics of the problem of ionizing radiation from its types and resources, through mechanisms of action and its effects on the human organism, to the possibility of calculating various characteristics. Close attention is paid to the use of ionizing radiation in medical approaches. There is in detail described process of radiotherapy planning and a basic properties of planning systems.

Part of the thesis is also program RT-Plan processed in Matlab. The program simulates the planning system for external ionizing radiation therapy used in treatment. There is supplemented a detailed help and series of tests for the plan. It is suitable for possible use in teaching.

Key words

Ionizing radiation, dose, radiation syndrome, cancer, radiation therapy, planning system, isodoses, isocenter.

KUMPOVÁ, I. *Plánování terapie ionizujícím zářením*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií. Ústav biomedicínského inženýrství, 2012. 48 s., 18 s. příloh. Diplomová práce. Vedoucí práce doc. Ing. Jana Kolářová, Ph.D.

Prohlášení

Prohlašuji, že svou diplomovou práci na téma Plánování terapie ionizujícím zářením jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího diplomové 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 autorka uvedené diplomové práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s vytvořením této diplomové práce neporušila autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhla nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a jsem si plně vědoma následků porušení ustanovení § 11 a následujících zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení § 152 trestního zákona č. 140/1961 Sb.

V Brně dne 17. 5. 2012

Bc. Ivana Kumpová

Poděkování

Děkuji vedoucí diplomové práce doc. Ing. Janě Kolářové za metodickou pomoc a za její podporu, trpělivost, rady a inspiraci při vypracování této diplomové práce. Děkuji radiologickým fyzikům z oddělení radioterapie a onkologie nemocnice Nový Jičín a.s. za poskytnutí cenných rad a podkladů. Rovněž patří můj dík panu doc. Ing. Martinu Piešovi a panu Františku Musilovi za cenné rady a připomínky v průběhu vytváření aplikace RT-Plan. V neposlední řadě děkuji rodině za podporu při studiu a tvorbu potřebného zázemí.

V Brně dne 17. 5. 2012

Bc. Ivana Kumpová

Obsah

1. DRUHY A ZDROJE IONIZUJÍCÍHO ZÁŘENÍ.....	1
1.1. DRUHY IONIZUJÍCÍHO ZÁŘENÍ.....	1
1.1.1. Korpukulární ionizující záření	1
1.1.2. Fotonové ionizující záření	2
1.2. PŘÍRODNÍ ZDROJE IONIZUJÍCÍHO ZÁŘENÍ	2
1.2.1. Kosmické záření	2
1.2.2. Přírodní radionuklidy.....	3
1.3. UMĚLÉ ZDROJE IONIZUJÍCÍHO ZÁŘENÍ V MEDICÍNĚ	3
1.3.1. Umělé radionuklidy	3
1.3.2. Rentgenky, rentgenové ozařovače	4
1.3.3. Urychlovače elektronů.....	5
1.3.4. Urychlovače částic.....	8
1.3.5. Umělé zdroje ionizujícího záření v brachyterapii	9
2. MECHANISMY PŮSOBNÍ IONIZUJÍCÍHO ZÁŘENÍ.....	11
2.1. ÚROVEŇ FYZIKÁLNÍ	11
2.1.1. Fotoelektrický jev	11
2.1.2. Comptonův rozptyl	12
2.1.3. Tvorba párů elektron-pozitron	12
2.2. ÚROVEŇ CHEMICKÁ	13
2.3. ÚROVEŇ BIOMOLEKULÁRNÍ	14
2.4. ÚROVEŇ BUNĚČNÁ.....	15
2.4.1. Reprodukční buněčná smrt	15
2.4.2. Apoptóza	16
2.5. ÚROVEŇ TKÁŇOVÁ	16
2.5.1. „Bystander effect"	16
2.5.2. „Zákon Bergonie a Tribondeau"	16
3. ÚČINKY IONIZUJÍCÍHO ZÁŘENÍ NA ORGANISMUS	17
3.1. AKUTNÍ NEMOC Z OZÁŘENÍ (ANO)	17
3.1.1. Příznaky akutní nemoci z ozáření	17
3.1.2. Fáze akutní nemoci z ozáření	18
3.2. CHRONICKÁ NEMOC Z OZÁŘENÍ	19
3.2.1. Stádium astenovegetativních obtíží	19
3.2.2. Stádium výrazné symptomatologie.....	19
3.2.3. Stádium nereparabilního poškození.....	20
3.3. CHARAKTERISTIKA POŠKOZENÍ NĚKTERÝCH ORGÁNŮ IONIZUJÍCÍM ZÁŘENÍM	20
3.3.1. Nervový systém	20
3.3.2. Imunitní systém	20
3.3.3. Lymfatická tkáň.....	21
3.3.4. Kostní dřeň	21
3.3.5. Kardiovaskulární systém	21

3.3.6.	Dýchací systém.....	21
3.3.7.	Sliznice dutiny ústní a ORL oblast	22
3.3.8.	Gastrointestinální systém.....	22
3.3.9.	Urogenitální systém.....	22
3.3.10.	Kůže a adnexa (přídatné orgány)	22
3.3.11.	Oko	23
3.3.12.	Ucho.....	23
4.	VYUŽITÍ IONIZUJÍCÍHO ZÁŘENÍ V LÉČBĚ NÁDORŮ.....	24
4.1.	FUNKČNÍ USPOŘÁDÁNÍ TKÁNÍ	24
4.1.1.	Hierarchické tkáně.....	24
4.1.2.	Flexibilní tkáně	24
4.1.3.	Paralelně uspořádané tkáně	24
4.1.4.	Sériově uspořádané orgány	25
4.2.	RADIOBIOLOGIE NÁDORŮ.....	25
4.2.1.	Reoxygenace.....	25
4.2.2.	Redistribuce	26
4.2.3.	Repopulace	26
4.2.4.	Radiokurabilita	26
4.3.	TERAPEUTICKÝ POMĚR	26
4.4.	ČASOVÝ FAKTOR V RADIOTERAPII	27
4.5.	FRAKČIONAČNÍ REŽIMY V RADIOTERAPII	28
5.	PROCES OZAŘOVÁNÍ.....	29
5.1.	LOKALIZACE NÁDOROVÉHO ONEMOCNĚNÍ.....	29
5.2.	VOLBA OZAŘOVACÍ POLOHY, FIXACE PACIENTA	29
5.3.	ZAKRESLENÍ CÍLOVÝCH OBJEMŮ, OZAŘOVACÍ PŘEDPIS	29
5.4.	OZAŘOVACÍ TECHNIKY	30
5.4.1.	2D radioterapie	31
5.4.2.	3D konformní radioterapie (3D-CRT).....	31
5.4.3.	Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT).....	31
5.4.4.	Stereotaktická radioterapie (SRT)	31
5.5.	VÝPOČET DÁVKY	31
5.6.	SIMULACE	32
5.7.	OZÁŘENÍ	33
5.7.1.	Terapeutické RTG přístroje	33
5.7.2.	Radioizotopové ozařovače.....	33
5.7.3.	Lineární urychlovače	33
5.7.4.	Částečná radioterapie	33
5.8.	TECHNIKY SLOUŽÍCÍ PRO ZAMĚŘENÍ CÍLŮ BĚHEM FRAKČÍ RADIOTERAPIE	34
6.	NÁVRH PROGRAMU RT-PLAN	35
6.1.	BLOKOVÉ SCHÉMA APLIKACE	36
6.2.	UŽIVATELSKÉ ROZHRANÍ	37
6.3.	KONTROLA SPRÁVNOSTI VSTUPNÍCH PARAMETRŮ	38

6.4.	VÝPOČET DISTRIBUCE DÁVKY V CÍLOVÉM OBJEMU.....	38
6.5.	VÝPOČET STATISTIK A HISTOGRAMŮ.....	40
7.	VÝSLEDKY NÁVRHŮ RADIOTERAPIE V PROGRAMECH IRPS A RT-PLAN A JEJICH SROVNÁNÍ.....	42
7.1.	ZADÁVÁNÍ VSTUPNÍCH PARAMETRŮ	42
7.2.	VYKRESLENÍ POLÍ A DISTRIBUCE DÁVKY	43
7.3.	STATISTIKY	44
7.4.	GRAFY DISTRIBUCE DÁVKY.....	46
7.5.	NÁPOVĚDA.....	46
7.6.	MOŽNOSTI UKLÁDÁNÍ.....	47

Seznam obrázků

Obr. 1:	Schéma rentgenky.....	4
Obr. 2:	Schéma lineárního urychlovače.....	6
Obr. 3:	Blokové schéma lineárního urychlovače.....	7
Obr. 4:	Srovnání hloubkových křivek.....	9
Obr. 5:	Schéma cyklotronu.....	9
Obr. 6:	Princip afterloadingu.....	10
Obr. 7:	Fotoelektrický jev.....	11
Obr. 8:	Comptonův rozptyl.....	12
Obr. 9:	Tvorba páru elektron-pozitron.....	13
Obr. 10:	Zlomy DNA.....	14
Obr. 11:	Vliv kvality záření na tvar a sklon křivky přežívání.....	15
Obr. 12:	Stádia apoptózy.....	16
Obr. 13:	Terapeutický poměr – 3 varianty křivek.....	27
Obr. 14:	3D rekonstrukce anatomického vztahu PTV.....	30
Obr. 15:	Ozařovací plán pro radioterapii v oblasti pánve.....	32
Obr. 16:	RTG simulátor (firma Varian).....	32
Obr. 17:	a) Lineární urychlovač, b) Přístroj pro brachyterapii Gammamed, c) terapeutický RTG přístroj.....	34
Obr. 18:	Blokové schéma programu RT-Plan.....	36
Obr. 19:	Uživatelské rozhraní programu RT – Plan.....	37
Obr. 20:	Veličiny pro výpočet normalizované dávky.....	39
Obr. 21:	Distribuce hloubkové dávky pro fotonové svazky různé kvality.....	40
Obr. 22:	Část uživatelského rozhraní pro zadávání vstupních parametrů.....	42
Obr. 23:	Vykreslení polí.....	43
Obr. 24:	Vykreslení izodózních křivek.....	44
Obr. 25:	Vykreslení distribuce dávky.....	44

Obr. 26: Statistiky plánu v programu IRPS.....	45
Obr. 27: Statistiky plánu v programu RT-Plan.	45
Obr. 28: Histogram distribuce dávky v cílovém objemu.	46
Obr. 29: Kumulativní statistika distribuce dávky v cílovém objemu.....	46

Seznam tabulek

Tab. 1: Stupeň závažnosti akutní nemoci z ozáření v závislosti na dávce, odpovídající klinická forma a prognóza.....	17
Tab. 2: Typy frakcionačních režimů.	28

Úvod

Ionizující záření je tok hmotných částic nebo fotonů elektromagnetického záření, které mají schopnost ionizovat atomy prostředí nebo excitovat jejich jádra. Bezprostředně po jeho objevu W. C. Roentgenem v roce 1895 se začalo s jeho využitím v léčbě různých onemocnění. Postupně se zpřesňovaly indikace a zlepšovaly metody aplikace ionizujícího záření a tento proces nadále pokračuje. V současné době je v terapii ionizující záření používáno zejména v léčbě nádorových onemocnění, okrajově pak v léčbě onemocnění nezhoubných.

Účinky a aplikací ionizujícího záření v terapii se zabývá řada vzájemně se prolínajících medicínských oborů, z nichž nejdůležitějšími jsou radiobiologie, radiologická fyzika a radiační onkologie. Poměrně nízká úspěšnost operační léčby u rozvinutých maligních tumorů je dnes podstatně zlepšována kombinací s dalšími, především chemoterapeutickými, radioterapeutickými a imunobiologickými postupy. Jejím smyslem je zpomalit až zastavit růst nádoru, nádorové buňky zničit a zvýšit celkovou odolnost organismu. Ozařování má však i velmi významné nežádoucí účinky.

Samotný proces ozařování sestává z mnoha dílčích úkolů. Lokalizace nádorového onemocnění poskytuje informaci o rozsahu nádorového onemocnění. Ozařovací poloha musí umožnit ozáření ložiska bez zbytečného ozáření zdravých tkání a musí být opakovatelná. Podle charakteru tumoru je nutno zvolit správnou ozařovací techniku. Zakreslení cílových objemů, výpočet dávek a tvorba ozařovacího předpisu se pak provádí v počítačových programech pro plánování radioterapie.

Úkolem této diplomové práce je seznámit čtenáře zejména se základy problematiky ionizujícího záření od jeho druhů a zdrojů (kap. 1), přes mechanismy jeho působení na fyzikální, chemické, biomolekulární, buněčné a tkáňové úrovni (kap. 2) a jeho účinky na lidský organismus (kap. 3). Značná pozornost je věnována využití ionizujícího záření v moderních lékařských přístupech, zvláště pak v oblasti nádorové terapie (kap. 4). Rovněž je zde popsán postup při plánování radioterapeutického výkonu (kap. 5).

Součástí diplomové práce je rovněž program RTPlan (kap. 6 a 7.) vytvořený ve vývojovém prostředí MATLAB R2007b (verze 7.9.0.529) a odladěný ve vývojovém prostředí MATLAB R2012a (verze 7.14.0.739). Pro zajištění správné funkce je nutné spouštět program v jedné z uvedených verzí prostředí MATLAB. Spuštění ve verzi jiné může být zatíženo chybami. Program simuluje plánovací systém pro zevní terapii ionizujícím zářením využívaný v léčbě, je doplněn o podrobnou nápovědu a řadu testů kontrolujících správnost kritérií pro zadané charakteristiky plánu.

1. Druhy a zdroje ionizujícího záření

Ionizující záření je tok hmotných částic nebo fotonů elektromagnetického záření, které mají schopnost ionizovat atomy prostředí nebo excitovat jejich jádra. Vzniká jako průvodní jev jaderných procesů, kdy se jádro nebo obal atomu ocitá v excitovaném stavu a stává se energeticky nestabilním. Stabilní stav získává právě vyzářením energie ve formě částic nebo fotonů elektromagnetického záření [7].

Ionizující záření je možné dělit několika různými způsoby. Přímé ionizující záření (α , β^- , β^+ , protony) má energii dostatečně velkou na to, aby vyvolalo ionizaci. Nepřímé ionizující záření (fotony, neutrony) samo prostředí neionizuje, ale při interakci s prostředím uvolňuje přímo ionizující částice sekundárně. Záření korpuskulární je záření částic s klidovou hmotností a kinetickou energií. Fotonové záření je záření fotonů s nulovou klidovou hmotností [3].

1.1. Druhy ionizujícího záření

1.1.1. Korpuskulární ionizující záření

Korpuskulární ionizující záření je charakterizováno klidovou hmotností a kinetickou energií. Řadí se zde záření α , β^+ , β^- , protonové a neutronové.

Částice alfa je atom helia zbavený elektronového obalu, obsahuje tedy dva protony a dva neutrony. Je označována jako α nebo He^{2+} . Proud těchto částic je znám jako záření α . Záření α je nejslabším a nejpomalejším druhem ionizujícího záření a dá se odstínit i listem papíru. Má velmi silné ionizační účinky, ale pro svou malou pronikavost se téměř nevyužívá.

Částice beta, tedy elektrony a pozitrony, se pohybují velmi rychle a jejich pronikavost je větší než u částic α . Jsou odstínitelné vrstvou vzduchu silnou 1 m nebo kovu o tloušťce 1 mm. Protože záření β nese elektrický náboj, může být jeho dráha ovlivňována elektrickým polem. Podle toho, jaké částice radioaktivním rozpadem vznikají, rozlišujeme záření β^- (elektrony, neutrina) a β^+ (pozitrony).

Protonové záření je záření svazku urychlených protonů o vysoké energii (asi 200 MeV). Jeho využití v medicíně je velké zejména pro jeho oblast tzv. Braggova píku. Největší část své energie předávají urychlené protony v této oblasti. Tkáně ležící před tímto maximem jsou ozářeny výrazně menší dávkou, tkáně ležící za tímto maximem

nedostanou dávku téměř žádnou. Hloubka, v níž nastává Braggovo maximum, je dána energií protonů. Její změnou lze přesně nastavovat hloubku, v níž dochází k maximální radiační dávce [6].

Neutronové záření tvořené proudem urychlených neutronů má velkou pronikavost, protože nenese elektrický náboj a neztrácí energii přímou ionizací atomů. Interakce s elektronovými obaly atomů je minimální, reaguje pouze s jádry [5].

1.1.2. Fotonové ionizující záření

Fotonové ionizující záření má vlastnosti elektromagnetického vlnění i vlastnosti částic s nulovou klidovou hmotností (dualismus vlna – částice). Patří zde záření γ a rentgenové.

Gama záření je ze všech druhů radioaktivního záření nejpronikavější. Lze jej stínit silnou vrstvou materiálu obsahujícího těžké kovy. Protože se jedná o záření bez elektrického náboje, nedochází k jeho vychýlení v elektrickém ani magnetickém poli. Vlnová délka γ záření je kratší než 300 pm. Má silné nepřímé ionizující účinky při interakci s látkou, protože z ní uvolňuje nabitě částice v důsledku Comptonova rozptylu, fotoefektu a tvorby párů elektron – pozitron [5].

Rentgenové záření má vlnovou délku 10 nm až 100 pm. Záření vlnové délky větší než 0,1 nm je nazýváno měkké a kratší tvrdé rentgenové záření. Rozlišují se dva typy rentgenového záření. Brzděné se širokým spojitým energetickým spektrem a charakteristické se spektrem čárovým. V lékařské praxi je využíváno především brzděné rentgenové záření a to zejména v lékařské diagnostice [5].

1.2. Přírodní zdroje ionizujícího záření

1.2.1. Kosmické záření

Kosmické záření je proud energetických částic z kosmu, pohybujících se velkou rychlostí a dopadajících do zemské atmosféry. Jedná se o protony (85 – 90%) a jádra helia (9 – 14%). Zbytek tvoří elektrony, jádra jiných atomů a další elementární částice.

Kosmické záření se dále dělí na tři složky. **Galaktické záření** pochází z hlubokých oblastí vesmíru a skládá se z elektronů, protonů, jader helia a těžších jader prakticky všech prvků. **Sluneční záření** pochází ze slunečních erupcí. Je z 99% tvořeno protony. **Radiační van Allenovy pásy** jsou pak tvořeny protony a elektrony zachycenými magnetickým polem země v určitých vzdálenostech od jejího povrchu [5].

1.2.2. Přírodní radionuklidy

Přírodní radionuklidy se podle původu rozdělují do tří skupin. **Kosmogenní radionuklidy** vznikají průběžně v jaderných reakcích při interakci kosmického záření se stabilními prvky ve vnějším obalu Země. **Primordiální radionuklidy** vznikly v ranných stádiích vesmíru a díky velmi dlouhému poločasu přeměny se dosud vyskytují na Zemi ve významném množství. Z **radionuklidů vznikajících v přeměnových řadách** je nejvýznamnější ^{226}Ra a z něho vznikající plyn ^{222}Rn s řadou dceřiných produktů, které jsou již v pevné formě [5].

1.3. Umělé zdroje ionizujícího záření v medicíně

1.3.1. Umělé radionuklidy

Při přeměnách (rozpadech) radionuklidů se uvolňují různé druhy ionizujícího záření. Některé radionuklidy emitují částice α – heliová jádra. Zářiče alfa se v rutinní lékařské praxi nepoužívají, v posledních letech se však vynakládá úsilí na jejich aplikace v radioimunoterapii. Částice β emitované při přeměnách protonů a neutronů v jádře mají buď záporný (elektrony) nebo kladný (pozitrony) náboj. Uplatňují se v léčbě nádorových a dalších onemocnění v nukleární medicíně. Záření γ , které je elektromagnetické povahy, vzniká při přechodu nukleonů v atomovém jádře z vyšších energetických hladin na nižší. Spektra částic alfa a záření gama jsou čárová, spektrum částic beta je spojitě [8].

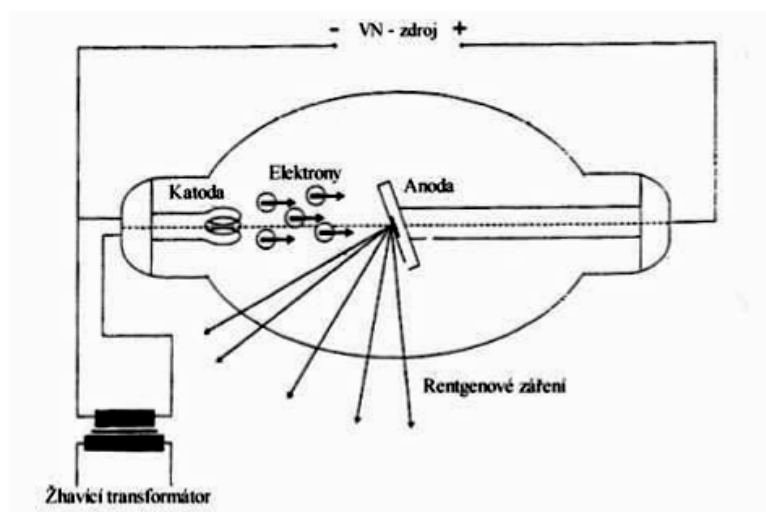
Radionuklidový ozařovač obsahuje radioaktivní kobalt ^{60}Co , který se získává neutronovou aktivací stabilního izotopu kobaltu ^{59}Co . Podle délky aktivace je možné dosáhnout vysokých aktivit 1,85 až 7,4 TBq/g. Radioaktivní kobalt ve formě penízků na sebe naskládaných nebo ve formě drobných válečků (pelety) je neprodyšně uzavřen ve dvojitěm pouzdře mezinárodně standardních rozměrů z nerezové oceli. Radioaktivní kobalt emituje bichromatické záření γ o energii 1,77 a 1,33 MeV (střední energie 1,25 MeV). Poločas rozpadu je 5,26 let.

Zdroj je umístěn v ozařovací hlavici, kde je dokonale odstíněn olovem, wolframem nebo ochuzeným uranem. Pouze v době ozařování je zdroj přesunut do otevřené (pracovní) polohy, kdy otvorem v hlavici vychází ozařovací svazek. Kolimační systém vymezuje užitečný svazek záření. Tvoří jej dva páry clon, které umožní vymezit obdélníkový nebo čtvercový průřez svazku. Řezu kolmému na svazek v urdité definované vzdálenosti od zdroje se říká ozařovací pole.

Hlavice se zdrojem a kolimačním systémem je uchycena přes otočné rameno ke stojanu. Rameno má možnost rotovat okolo pacienta. Pacient je uložen na ozařovacím stole, který má vertikální posuv a plovoucí desku. Deska stolu bývá z plastu nebo karbonu, aby byla dostatečně pevná a zároveň měla co nejmenší absorpci pro ionizující záření. V místnosti pro ozařování (ozařovně) musí dále být zaměřovací systém, který je tvořen laserovými svazky, jejichž zdroje jsou umístěny na stěnách místnosti, všechny laserové svazky jsou na sebe kolmé a protínají se v bodě, okolo něhož se otáčí rameno a kolimační systém – tzv. izocentrum. Pohyby ozařovače musí být ovladatelné z místnosti i z místa vně ozařovny, z ovládací místnosti [1].

1.3.2. Rentgenky, rentgenové ozařovače

V rentgence jsou elektrony emitované z katody urychlovány k terčíku na anodě, kde je buzeno rentgenové elektromagnetické záření. To se rozlišuje na brzdné a charakteristické. **Brzdné rentgenové záření** vzniká při změně rychlosti pohybu elektronu v elektromagnetickém poli atomů anody a jeho spektrum je spojitě. **Charakteristické rentgenové záření** s čárovým spektrem je emitováno při přechodu elektronu v materiálu anody z excitovaného elektronového obalu atomu na nižší energetickou hladinu. V lékařských rentgenkách je energie elektronů od několika desítek keV až do 500 keV při proudu 50 mA až 1 A. Rentgenky jsou jediným zdrojem záření pro radiodiagnostiku, ve kterých se využívá hlavně brzdného záření [8].



Obr. 1: Schéma rentgenky [7].

Rentgenové ozařovače produkují terapeutické svazky záření X. Zdrojem záření je speciální rentgenka s generátorem vysokého napětí v rozsahu 10 – 300 kV, při anodovém proudu 1 – 30 mA. Doba ozařování je až několik minut. Terapeutický svazek

záření X vychází z anody rentgenky a prochází plochými ionizačními komorami, které monitorují výstupní dávku. Dávka záření aplikovaná pacientovi musí být na rozdíl od diagnostického rentgenu přesně monitorována.

Terapeutický svazek je tvarován sadou vyměnitelných tubusů, které se nasazují na výstup z rentgenky. Rentgenový ozařovač generuje záření X o nízké energii, které proniká jen do malých hloubek pod povrchem těla pacienta. Proto se používá hlavně pro povrchové lokalizace cílového objemu [1].

1.3.3. Urychlovače elektronů

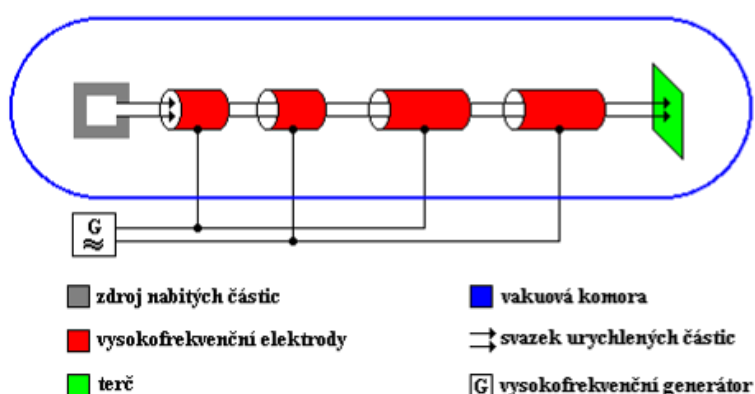
Urychlovače elektronů se obecně dělí na nízko, středně a vysokoenergetické podle energie v generovaném svazku – ta může být v rozsahu 0,15-45 MeV podle typu zařízení. Principálně se urychlovače dělí na urychlovače s přímým, jednorázovým urychlením, a urychlovače s nepřímým, mnohonásobným urychlením. Poslední jmenované dělíme na urychlovače kruhové (betatrony) a lineární.

Podstatou vysokofrekvenčních lineárních urychlovačů jsou lineárně uspořádané mikrovlnné rezonátory buzené na frekvenci 2–3 GHz, impulsy 50–130 kV se šířkou 5–10 μ s. Energie urychlených elektronů pro terapeutické aplikace bývá 4–20 MeV, u svazku fotonů 4–23 MeV. Potřebné budicí výkony dosahují až 5 MW. Účinnost přeměny elektrické energie na energii zářivou však je maximálně 10%. Svazek urychlených elektronů je formován elektromagnetickou optikou. Velikost ozařovacích polí bývá 6–25 cm (u fotonů 0,6–40 cm) ve vzdálenosti 1 m od ohniska ke kůži [1].

Betatron byl poprvé léčebně použit v roce 1948. Jde o zařízení urychlující elektrony na kruhové dráze. Mezi dvěma póly elektromagnetu je umístěna vzduchoprázdňá trubice ze skla nebo porcelánu (urychlovací komora). Do ní se tangenciálně v přesných časových intervalech vystřelují elektrony z katodové trubice, tzv. injektoru. Tím, že se rychle letící elektrony dostávají do magnetického pole, zakřivuje se jejich dráha a pokračují po kruhové dráze, na níž se pak soustavně urychlují. V evakuované urychlovací trubici nenarážejí na žádný odpor a jejich rychlost se dokonce blíží rychlosti světla. Poté se magnetické a elektrické pole oslabuje, elektrony se začnou pohybovat po spirále směrem vně, kde buď vyletují (terapie rychlými elektrony), nebo dopadají na wolframový terčík, na kterém vzniká velmi tvrdé brzdné rentgenové záření, dosahující energie až desítek MeV [7].

Lineární urychlovač byl poprvé k léčbě použit v roce 1953 a v současné době patří mezi základní přístrojové vybavení pro zevní ozařování. Urychluje svazek elektronů na lineární dráze. Elektrony jsou získávány termoemisí žhaveného vlákna.

Používá se k urychlení nabitých částic účinkem elektrického pole. Je tvořen dlouhou přímkou urychlovací trubici obsahující řadu válcových elektrod. Částice je urychlována elektrostatickým polem mezi elektrodami. Ty jsou přepólovány v okamžiku, kdy je částice uvnitř elektrody, a tudíž na ní elektrostatické pole nepůsobí. Délka jednotlivých elektrod je volena tak, aby se při průletu částice vnitřkem elektrod stihla změnit jejich polarita. S nárůstem velikosti rychlosti částice tedy roste i délka elektrod. Díky zvyšující se rychlosti se zkracuje i doba průletu elektrodou. Protože však frekvence generátoru je konstantní (frekvence přepólování elektrod je stálá), musí být doba průletu každou elektrodou stejná. [7]



Obr. 2: Schéma lineárního urychlovače [7].

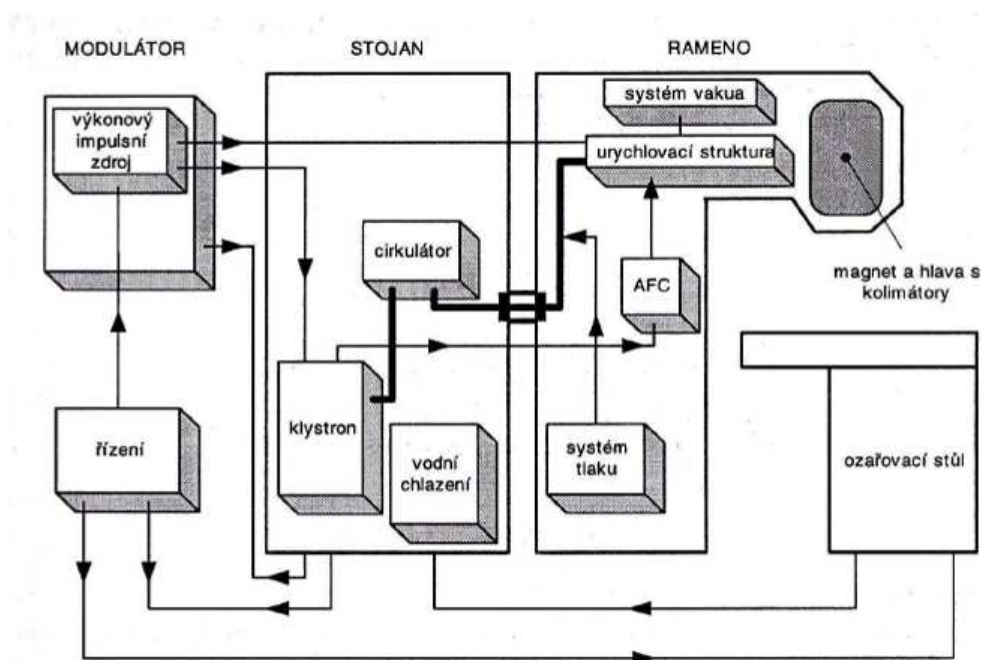
Po urychlení elektromagnetickým polem v urychlovací struktuře se vytváří elektronový nebo fotonový léčebný svazek záření. Z konstrukčního hlediska musí tedy lineární urychlovače zajistit:

- generování elektronů elektronovým dělem,
- tvorbu impulsů mikrovlnného signálu pro elektromagnetické pole v urychlovací struktuře,
- vytváření toku urychlených elektronů v urychlovací struktuře,
- tvarování terapeutického svazku. [1]

Elektronové dělo lineárního urychlovače je tvořeno žhavenou katodou a mřížkou. Anodou je počátek urychlovací struktury, katoda je tvořena wolframem obohaceným baryem. Trvalým žhavením jsou z jejího povrchu uvolňovány elektrony, které jsou v jednotlivých impulsích přitahovány mřížkou a dostávají se na vstup urychlovací struktury. Pro dostatečné urychlení elektronů je třeba vytvořit v urychlovací struktuře velmi silné vysokofrekvenční pole. To je možné realizovat jen impulsně. Ke generování radiofrekvenčních impulsů o šířce 5–10 μs na frekvenci 3 GHz s výkonem do 5 MW slouží dutinové rezonátory – klystrony a magnetrony [1].

Klystron je mikrovlnný výkonový zesilovač pracující s vysokonapěťovými impulsy až 130 kV, ovládaný mikrovlnným signálem nízké úrovně na frekvenci 3 GHz. Zpravidla se užívá dvoudutinový klystron. Katoda klystronu injektuje elektrony do první dutiny, kam je přiváděn mikrovlnný signál, který moduluje tok elektronů. Ten je urychlen a vstupuje do druhé dutiny, kde indukuje silné elektromagnetické pole téže frekvence. Energie tohoto pole je potom odváděna vlnovodem do urychlovací struktury.

Magnetron je mikrovlnným výkonovým generátorem. Tok generovaných elektronů je urychlen silným magnetickým polem kolmým na příčný řez magnetronu. Po průchodu elektronů soustavou dutin je v anodě indukován proud vysílající mikrovlnné elektromagnetické pole do vlnovodu [1].



Obr. 3: Blokové schéma lineárního urychlovače [1].

Urychlovací struktura lineárního urychlovače je tvořena měděnou evakuovanou trubicí rozdělenou prstenci na urychlovací dutiny. Vlnovodem je připojena ke zdroji mikrovlnných impulsů. Urychlovací struktura může pracovat s postupnou nebo stojatou vlnou. Urychlené elektrony opouští urychlovací strukturu ve formě úzkého rovnoběžného svazku. Ten prochází soustavou cívek, která jej koncentruje a navádí do bendingu – stáčecího magnetu. Tento magnet stáčí svazek po kruhové dráze o 90° nebo 270° a vytváří tím energetický filtr. Dráha elektronů s různou energií a rychlostí se v magnetickém poli zakřivuje s různým poloměrem. Jen elektrony s požadovanou energií potom dopadají na výstupní okénko urychlovací struktury. Při terapii

urychlenými elektrony dopadá jejich úzký svazek na rozptylové fólie, čímž vzniká široký divergentní svazek téměř monoenergetických elektronů [1].

Urychlovače elektronů mohou sloužit i jako zdroj intenzivního brzdného rentgenového záření s energií podstatně vyšší než mohou poskytnout rentgenky. Svazek brzdného záření vzniká tím, že urychlené elektrony dopadají na měděný terčik. Maximální energie tohoto brzdného záření je rovna energii urychlených elektronů. Svazek brzdného záření je tvarován kolimačním systémem. Nejmodernější lineární urychlovače využívají mnoholistový kolimátor (multileaf collimator) tvořený asi 160 lamelami nastavitelnými řídicím počítačem. Umožní tak individuálně zvolit libovolně nepravidelný tvar ozařovacího pole [1].

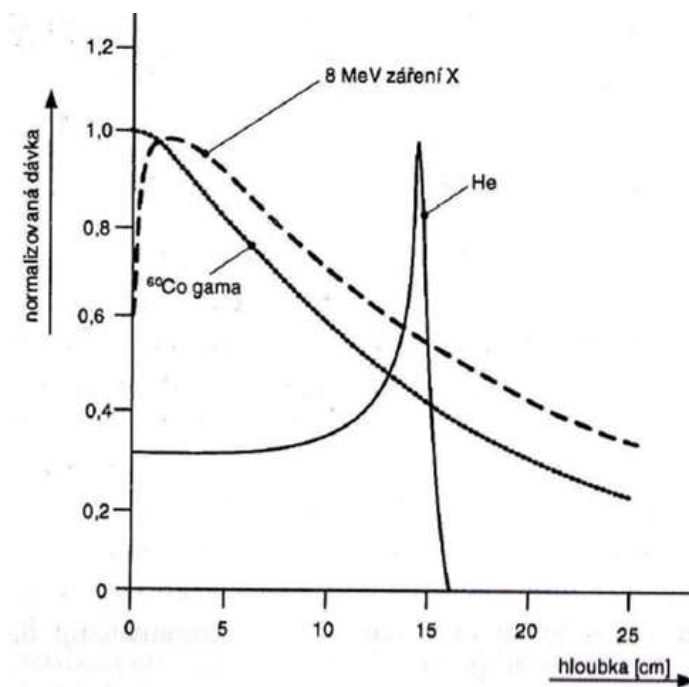
1.3.4. Urychlovače částic

Urychlovače typu cyklotron, synchrociklotron nebo synchrotron slouží k urychlení těžkých nabitých částic, jako jsou protony a lehké ionty. Využívanými jsou ionty helia, dusíku, uhlíku, kyslíku a neonu. Hlavní rozdíl mezi interakčními procesy nenabitých a nabitých částic s látkovým prostředím je v tom, že nenabitě částice podstoupí malé množství interakcí s velkou ztrátou energie, kdežto nabitě částice absolvují velké množství interakcí s malou ztrátou energie. Množství energie, které ztratí nabitá těžká částice při průchodu ozařovaným prostředím v důsledku srážek s elektrony je nepřímo úměrná čtverci její rychlosti a přímo úměrná čtverci jejího náboje. To způsobí, že maximální množství energie deponuje těžká nabitá částice až na konci své dráhy. Tak je závislost dávky na hloubce charakterizována úzkým Braggovým peakem [1].

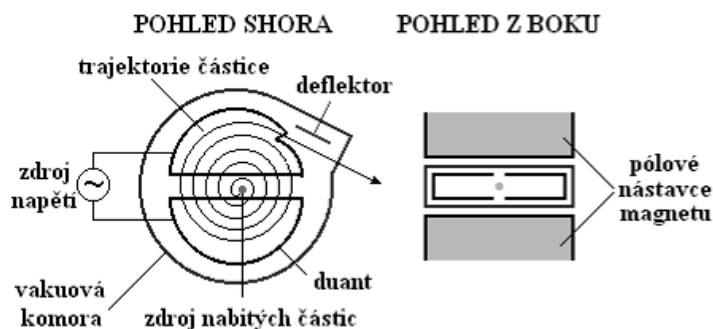
Výstupní svazek lehkých iontů – těžkých nabitých částic z urychlovače musí být pro radioterapii upraven. Úprava se týká dosahu částic, tvarování závislosti dávky v hloubce, tj. okolí Braggova peaku, a laterálního tvarování svazku [1]. V lékařství se urychlených iontů využívá zejména ve stereotaktické radiochirurgii.

Cyklotron zkonstruoval roku 1937 americký fyzik E. O. Lawrence. Jedná se o kruhový urychlovač, který se používá k urychlení těžkých nabitých částic (protonů, deuteronů, částic alfa a iontů) po spirální dráze. Částice se pohybují uvnitř dvou polokruhových komor (duantů) umístěných mezi pólovými nástavci obrovského magnetu. Duanty jsou umístěny ve vzduchoprázdném prostoru mezi dvěma póly elektromagnetu a jsou připojeny na vysokofrekvenční generátor napětí. Silné magnetické pole způsobuje zakřivení dráhy částice, která je emitována ze zdroje a v duantu opisuje půlkruhovou dráhu. Jakmile se částice dostane na okraj jednoho duantu, přitahuje se opačně nabitým druhým duantem. K vlastnímu urychlování částice dochází

právě při přechodu od jednoho duantu k druhému. Protože náboj urychlované částice je kladný, musí být změna znaménka náboje na duantech synchronizovaná s pohybem částice. Dostatečně urychlené částice se vychylují záporně nabitou deštičkou ze spirálové dráhy do výstupního okénka cyklotronu [7].



Obr. 4: Srovnání hloubkových křivek [1].



Obr. 5: Schéma cyklotronu [7].

1.3.5. Umělé zdroje ionizujícího záření v brachyterapii

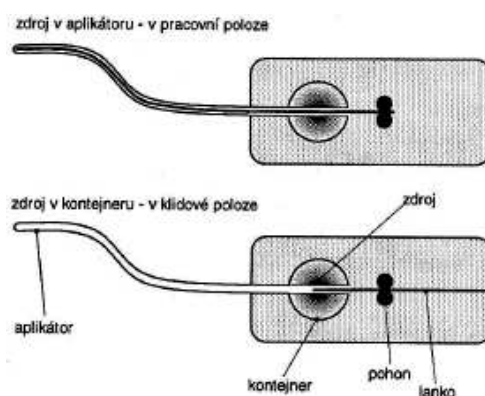
V moderní brachyterapii rozlišujeme dva základní principy dodání dávky do cílového objemu. Prvním principem je dočasná aplikace, kdy je do těla pacienta zaveden prázdný

aplikátor a do něj je pomocí ozařovače principem afterloadingu zaveden na určitou dobu zdroj záření. Druhým principem je permanentní aplikace, kdy se zdroj či několik zdrojů aplikují přímo do tkáně a tam se nechají vyzářit až do úplné ztráty své aktivity [1].

Přístroji pro **permanentní brachyterapeutické aplikace** jsou jednoduché aplikační jehly s dávkovací pistolí, která “nastřeluje” zdroje do tkáně. Jehla se zavede do míst, kde se má zdroj umístit a pistole vypustí jehlou zdroj do tkáně. Používají se zdroje s krátkým poločasem rozpadu, obvykle zlato ^{198}Au (poločas rozpadu 2,7 dne, energie záření gama 0,412 MeV), jod ^{125}I (poločas rozpadu 60 dní, energie záření gama 28,5 keV), dále se používá samarium ^{145}Sm a palladium ^{103}Pd [1].

Automatický afterloadingový přístroj pro dočasnou aplikaci zdroje se skládá ze zásobního kontejneru, který tvoří stínění pro jeden nebo více zdrojů. Zdroje zvolené pro aplikaci jsou vybrány ze zásobního kontejneru do pracovní polohy v aplikátoru mechanicky tenkým lankem nebo pneumaticky. Celý ozařovací proces je řízen a kontrolován řídicím počítačem podle předem připraveného plánu. Zdroj setrvává v aplikátoru určitou dobu a pak se automaticky vrátí do kontejneru. Automatické afterloadingové přístroje jsou s dávkovým příkonem buď nízkým (LDR), středním (MDR), vysokým (HDR), nebo impulsním (PDR) [1].

- LDR, ozáření trvá řádově desítky hodin, zdrojem je obvykle ^{137}Cs .
- MDR, ozáření trvá několik hodin, zdrojem je obvykle ^{137}Cs .
- HDR, ozáření trvá několik minut, zdrojem je obvykle ^{192}Ir .
- PDR, ozáření má vlastnosti LDR, ale je realizováno krátkodobým vysouváním zdroje HDR [1].



Obr. 6: Princip afterloadingu [1].

2. Mechanismy působení ionizujícího záření

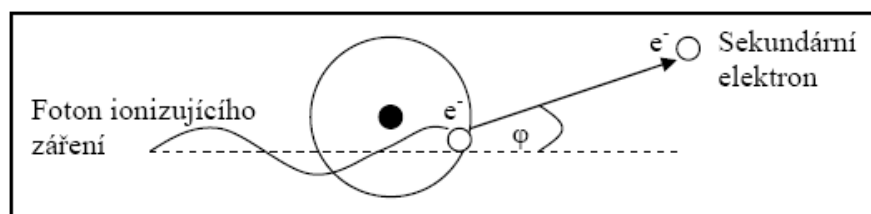
2.1. Úroveň fyzikální

Prvním dějem jakéhokoliv působení ionizujícího záření je absorpce diskrétního množství energie (kvanta), která se využije k ionizaci atomu nebo molekuly. Dochází k oddělení elektronu z atomu nebo molekuly, ke kterému byl dosud vázán. Taková ionizace vyžaduje minimální energii, jejíž přesné množství závisí na složení absorbujícího materiálu. Ve vodném roztoku, jako je cytoplazma, je její hodnota v průměru zhruba 33 eV. Druh záření, který není schopen dodat takové množství energie, tedy nemůže ionizovat.

Fotony interagují s elektrony prostředí dvěma způsoby, a to pomocí tzv. Fotoefektu a Comptonova rozptylu. V obou případech může elektron mít dostatečnou energii, aby zasáhl další elektrony, a oddělil je od jejich atomů či molekul. Tyto elektrony pak mohou opět provádět další ionizaci, takže absorpce jediného fotonu vede k celé kaskádě ionizačních dějů. Urychlené elektrony, protony či částice α mohou způsobovat totéž, co elektrony uvolněné elektromagnetickým zářením, a vyvolávají rovněž kaskády ionizačních událostí [7].

2.1.1. Fotoelektrický jev

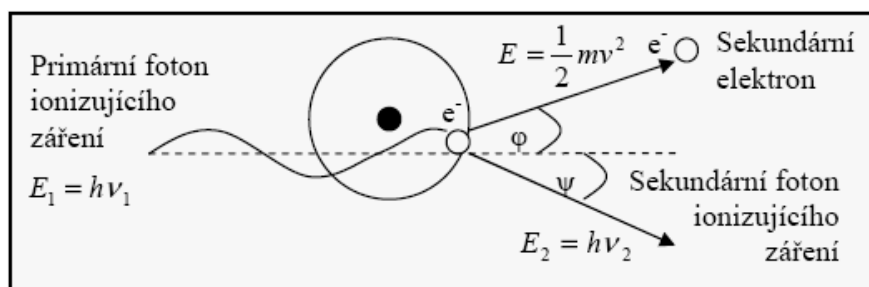
Foton záření předá veškerou svou energii elektronu pevně vázanému v atomovém obalu a tím elektron z obalu uvolní. Fotoefekt lze považovat za téměř úplnou absorpci gama záření. Pravděpodobnost fotoefektu se zmenšuje s rostoucí energií gama záření a roste s protonovým číslem materiálu. Projevuje se tedy hlavně u fotonů s nižší energií (řádově několik keV) a látek s vysokým protonovým číslem [7].



Obr. 7: Fotoelektrický jev.

2.1.2. Comptonův rozptyl

Foton gama záření předá část své energie volnému elektronu a posune ho. Rozptýlený foton pak s nižší energií pokračuje v pohybu v odlišném směru. Rozptyl sekundárních fotonů kolísá v intervalu 0° až 180° a jejich energie je závislá na úhlu rozptylu. Comptonův rozptyl je převládajícím typem interakce gama záření středních energií s látkami s malým protonovým číslem. Děj se může několikrát opakovat, až foton ztratí tolik energie, že převládne pravděpodobnost jeho zániku fotoelektrickým jevem [7].

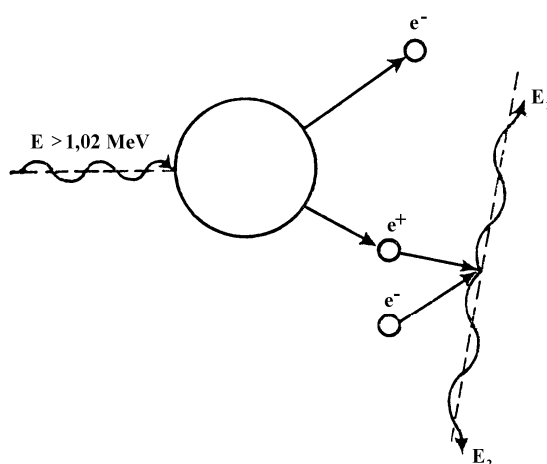


Obr. 8: Comptonův rozptyl.

2.1.3. Tvorba párů elektron-pozitron

Tvorba elektron-pozitronových párů se uplatňuje při vysokých energiích záření γ a u absorpčních materiálů s vysokým protonovým číslem. Dochází k tomu, že v blízkosti atomového jádra nebo jiné částice se energie elektromagnetického záření zcela přemění na částice elektron a pozitron s kinetickými energiemi E_e a E_p . Přítomnost jádra nebo třetí částice je nutná k převzetí části hybnosti fotonu, protože součet hybností vzniklého páru elektron-pozitron je menší.

K tomuto typu interakce je nezbytné, aby energie fotonu záření γ byla větší než energie odpovídající dvěma klidovým hmotnostem elektronu, tedy větší než $2 \cdot 0,51 \text{ MeV} = 1,02 \text{ MeV}$. Prakticky však dochází k tomuto typu interakce až při energiích značně vyšších. Vzniklé částice ztrácejí dále svou kinetickou energii ionizací a excitací atomu prostředí.



Obr. 9: Tvorba páru elektron-pozitron [7].

2.2. Úroveň chemická

Jelikož se v cytoplazmě nejčastěji vyskytuje voda, má ionizace molekul vody zvláštní význam. Ionizace molekulu vody destabilizuje, takže se rozpadá na vodíkový ion (H^+) a hydroxylový radikál ($OH^\bullet$) podle rovnice $H_2O \rightarrow H_2O^+ + e^- \rightarrow H^+ + OH^\bullet$.

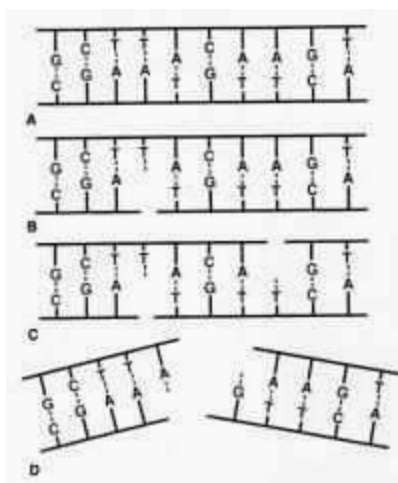
Radikály jsou nenabitě molekuly, které mají lichý počet elektronů. Protože elektrony dávají přednost vzájemnému párování, činí jeden nespárovaný elektron (označený tečkou) radikál vysoce reaktivním. Tento radikál přímo poškozuje kritické biomolekuly v buňkách nebo reaguje s dalšími ionty či radikály. Nejdůležitější z těchto reakcí je reakce s dalším radikálem $OH^\bullet$ za vzniku peroxidu vodíku podle reakce $OH^\bullet + OH^\bullet \rightarrow H_2O_2$. Ten je schopen velice účinně poškozovat biomolekuly jako oxidační prostředek.

Okolo odštěpeného elektronu se uspořádají molekuly vody s orientací svých kladných konců dovnitř a negativních konců ven. Elektron potom nazýváme „hydratovaným“. Tento elektron potom dále reaguje s biomolekulami nebo jinými ionty a radikály. S ionty H^+ tvoří radikál $H^\bullet$.

V přítomnosti kyslíku je účinek radikálů na biomolekuly dále zvýšen. Kyslík reaguje s těmi místy, které byly napadeny radikály, a tím upevňuje poškození. Tento jev se nazývá „**radiobiologický kyslíkový efekt**“. Má určitou důležitost pro radioterapii, protože nádory často obsahují oblasti, které mají nízkou koncentraci kyslíku následkem sníženého zásobování krví [7].

2.3. Úroveň biomolekulární

Nejdůležitější molekulou, jejíž osud určuje další osud buňky, je DNA, která obsahuje genetickou informaci buňky. Energie dodaná ionizací nebo napadením radikálem se využívá k přerušení chemických vazeb a vytvoření nových. Nejdůležitějším typem poškození DNA je přerušení fosfodiesterové vazby v hlavním řetězci DNA (Obr. 4A). Pokud k tomu dochází pouze na jedné straně dvojité šroubovice – jednoduchý zlom, zachová si DNA svou druhou stranu (Obr. 4B). Avšak pokud je přerušen i druhý hlavní řetězec, může dojít k dvojnému zlomu. Pokud dva jednoduché zlomy od sebe oddělí více než 3 páry bází, potom vodíkové můstky mezi opačnými vlákny obvykle brání rozdělení DNA (Obr. 4C), avšak jeden či dva vodíkové můstky nejsou k tomuto účelu dostatečně pevné a vznikne dvojný zlom (Obr. 4D) [7].



Obr. 10: Zlomy DNA [7].

Energie dodaná DNA může též rozštěpit glykosidové vazby mezi jednotlivými bázemi a řetězcem DNA, takže se vytvoří apurinová a apyrimidinová místa. Navíc se mohou samotné báze modifikovat. Místa poškození nejsou rozdělena rovnoměrně. Řada z nich se nalézá ve formě klastrů (shluků) [7].

Je-li DNA poškozena, zahajuje buňka řadu biochemických procesů umožňujících účinnou opravu poškození nebo alespoň zabránění dalších následků. Tyto procesy začínají rozpoznáním poškození senzorovými molekulami, proteiny, které aktivně dohlíží nad přítomností zlomů řetězce DNA nebo modifikací bází, vážou se na poškozená místa a mobilizují další proteiny, které mají specifitější opravné úkoly.

Dávka 1 Gy (= absorbovaná energie 1 J/kg) vede k vytvoření zhruba 360 000 radikálů v každé buňce. Každá buňka ozářená dávkou 1 Gy bude proto obsahovat asi 1000 modifikací bází, 1000 jednoduchých zlomů a 40 dvojných zlomů [7]. Existuje

určitá pravděpodobnost chyb, která je samozřejmě vyšší v případech, ve kterých je třeba opravit shluky poškození. Při opravě dvojného zlomu je možná řada výsledků:

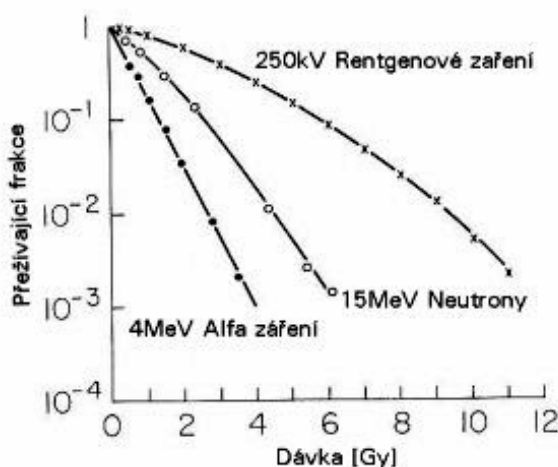
- **úplná oprava** – obnova původní sekvence DNA;
- oprava chromatinové struktury **s malými chybami** v sekvencích DNA;
- **připojení „chybných“ konců** a následné mutace - genová delece (vynechání části DNA), genová inverze (obrácení celé sekce DNA), chromozomální translokace (výměna dvou odlomených segmentů dvou chromozomů), asymetrická výměna mezi dvěma poškozenými chromozomy a tvorba dicentrického chromozomu (chromozom se dvěma centromerami) a dvou acentrických fragmentů [3].

2.4. Úroveň buněčná

2.4.1. Reprodukční buněčná smrt

Z pohledu radiobiologie se jedná o ztrátu reprodukční schopnosti buňky. Poškození DNA účinky ionizujícího záření je sice opraveno, ale je opraveno chybně, čímž dochází k selhání mitózy při buněčném cyklu [7].

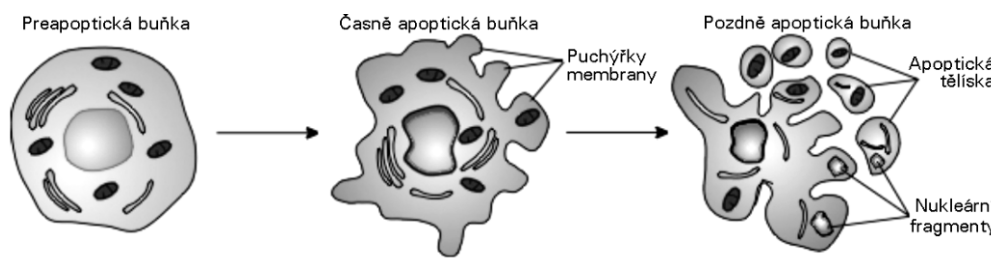
Experiment, který zjišťuje počet buněk, které byly permanentně inaktivovány, se nazývá „esej tvorby kolonií“. Zjišťuje mimo jiné procento úspěšně reprodukcujících se buněk po ozáření (tzv. „přežívající frakce“). Tento parametr se pak často vynáší do semilogaritmické stupnice proti dávce. Výstupem je tzv. „křivka přežití“. Exponenciální část této křivky se charakterizuje dávkou D_0 , která značí dávku potřebnou pro snížení přežití z počáteční úrovně na 37 % neboli $1/e$ této úrovně [7].



Obr. 11: Vliv kvality záření na tvar a sklon křivky přežívání [7].

2.4.2. Apoptóza

Je to aktivní proces, známý též pod termínem „buněčná sebevražda“ nebo „programovaná buněčná smrt“. Jedná se o stimulaci úplné destrukce DNA v případě, kdy je poškození DNA tak velké, že není stimulována její oprava [7].



Obr. 12: Stádia apoptózy [7].

2.5. Úroveň tkáňová

2.5.1. „Bystander effect“

Předpoklad, že radiační poškození nastane pouze v buňkách, kterými prošlo ionizující záření, byl díky studiím provedeným v posledních asi 20 letech označen za mylný. Tyto studie prokázaly i necílené účinky záření, když sousední neozářené buňky buněk ozářených vykazovaly rovněž účinky jako po ozáření (např. účinek na úrovni DNA). Zdá se tedy, že buňky, které byly zasaženy zářením, vytvářejí faktory, které jsou schopny ovlivnit jiné sousední buňky – „bystandery“ [7].

2.5.2. „Zákon Bergonie a Tribondeau“

Tento zákon uvádí, že „radiosenzitivita tkáně je přímo úměrná reprodukční aktivitě a nepřímo úměrná stupni diferenciace“. Vychází z pozorování, že nádorové buňky jsou radiosenzitivnější než normální buňky těla a že mezi buňkami těla jsou nejcitlivější spermatogonie a erytroblasty, epidermální kmenové buňky a gastrointestinální kmenové buňky, zatímco nejméně citlivé jsou nervové buňky a svalové buňky. Na základě těchto pozorování lze předpokládat, že buňky, které se rychle reprodukují, budou mít v průměru méně času na opravu poškození jejich DNA, a proto budou více trpět na následky chybných oprav [7].

3. Účinky ionizujícího záření na organismus

Účinky ionizujícího záření na lidský organismus se dělí na časné a pozdní, somatické (jedinec) a genetické (potomstvo), stochastické a nestochastické. **Časné účinky** se dělí na akutní nemoc z ozáření, akutní lokální změny (kůže) a poškození plodu. **Pozdní účinky** se dělí na lokální změny (oko, kůže), zhoubné nádory a genetické změny. **Stochastické účinky** záření se s jistou pravděpodobností objevují po každé expozici – hovoří se o poškození bez prahu (pozdní účinky). **Nestochastické (deterministické) účinky** záření se objevují až po expozici definované velikosti – hovoří se o poškození s prahem (časné účinky) [1].

3.1. Akutní nemoc z ozáření (ANO)

Po celotělovém jednorázovém ozáření organismu dávkou vyšší než 0,7 Gy vzniká onemocnění charakterizované jako akutní nemoc z ozáření. Protože dochází k ozáření všech systémů, je možné pozorovat rozvoj celkového obrazu poškození. Klinické projevy akutní nemoci z ozáření jsou závislé na geometrii, dávce a dávkovém příkonu ozáření, na věku, pohlaví, zdravotním stavu a dalších biologických faktorech [7].

stupeň závažnosti	dávka (± 30%) Gy	klinická forma	prognóza
lehký	1 - 2	dřeňová	zcela příznivá
střední	2 - 4		příznivá
těžký	4 - 6		poměrně příznivá
velmi těžký	6 - 8	střevní neurovaskulární	poměrně nepříznivá
	8 - 30		zcela nepříznivá
	30		

Tab. 1: Stupeň závažnosti akutní nemoci z ozáření v závislosti na dávce, odpovídající klinická forma a prognóza [7].

3.1.1. Příznaky akutní nemoci z ozáření

Akutní nemoc z ozáření zahrnuje tři základní syndromy, jejichž výskyt je závislý na absorbované dávce ionizujícího záření. Jsou to dřeňový syndrom, gastrointestinální syndrom a neurovaskulární syndrom [7].

Hematologická reakce převládá při celotělové dávce 3–6 Gy, příznaky jsou nevolnost, zvracení, krvácení a průjemy.

Gastrointestinální syndrom je projevem ozáření dávkou vyšší než 10 Gy, projevuje se poruchou hospodaření s tekutinami, zánikem střevní výstelky a střevní zástavou. Úmrtí je spojeno s kolapsem krevního obrazu.

Neurovaskulární forma nastává po ozáření dávkou okolo 50 Gy. Dochází k psychické dezorientaci, poruše koordinace pohybů, křečím a po hlubokém bezvědomí selhává kardiovaskulární a respirační systém, nastává edém mozku a smrt [1]. Nervová složka poškození převládá po ozáření dávkami asi 100 Gy a vyšší. Následkem neurovaskulární formy je vždy smrt. Při dávce do 100 Gy během několika dnů, při dávce 500 Gy během dvou hodin a dávka vyšší než 1 000 Gy smrtí okamžitě [7].

3.1.2. Fáze akutní nemoci z ozáření

Fáze prodromální je bezprostřední stresovou reakcí organismu na ozáření. Se zvyšující se dávkou záření jsou obtíže intenzivnější a mají delší dobu trvání. Klinicky se projevuje nauzeou, zvracením, nechutenstvím, při vyšších dávkách bolestmi hlavy a průjemy. U dávek přesahujících hodnotu 6 Gy je rozvoj poškození organismu tak rychlý, že lze již bezprostředně po ozáření pozorovat také výrazné funkční poruchy. Příznaky odpovídající postižení centrálního nervového systému, kdy doba trvání prodromální i latentní fáze trvá řádově minuty, je označována jako „časné příznaky nejtěžších forem radiačního poškození“.

V závislosti na dávce záření dochází přechodně k úplnému nebo částečnému ústupu subjektivních obtíží – **latentní fáze**. Se vzrůstající dávkou záření se doba období latence zkracuje. Zvýšená fyzická zátěž zhoršuje prognózu přežití a zvyšuje nebezpečí urychleného rozvoje manifestního období s komplikacemi.

V **manifestní fázi** dochází k plnému rozvoji onemocnění. Jde o projev komplexního poškození. Postižený si stěžuje na zvýšenou únavu, třesavku, krvácení z dásní a z nosu, epilaci, vředy na ústní sliznici. Zatěžuje jej průjem, horečka, při vyšší dávce i krvavé průjemy. Je zvýšena náklonnost k rozvoji mikrobiálních, virových a plísňových onemocnění. Manifestní fáze onemocnění trvá obvykle 4 až 6 týdnů. V příznivém případě na ni navazuje fáze rekonvalescence. Těžká a zejména velmi těžká forma onemocnění není v současné době vyléčitelná, a proto postižený v této fázi umírá.

Fáze rekonvalescence je období, kdy podle závažnosti nemoci z ozáření dochází k úplné nebo částečné úzdavě organismu. Úplná úzdrava závisí i na individuální

citlivosti každého jedince vůči ionizujícímu záření. Nejčastější přetrvávající poruchou, jsou poruchy spermatogeneze resp. ovariogeneze [7].

3.2. Chronická nemoc z ozáření

Chronická nemoc z ozáření se rozvíjí nepozorovaně během dlouhodobého působení malých dávek ionizujícího záření, případně při ozáření osob nízkým dávkovým příkonem. V jejím průběhu se vymezuje stádium astenovegetativních obtíží, stádium výrazné symptomatologie a stádium nereparabilního poškození [7].

3.2.1. Stádium astenovegetativních obtíží

Jedná se o období, ve kterém udává postižený řadu netypických obtíží (zvýšená únava, malátnost, ospalost, snížená pracovní výkonnost, podrážděnost, noční nespavost, někdy zvýšená potivost a třes víček a prstů). Nemocný si stěžuje na časté bolesti hlavy a sníženou chuť k jídlu. Rovněž se mohou objevit neurocirkulační poruchy (tepová a tlaková vazomotorická labilita, červenání a blednutí tváří, pocity chladu nebo tepla v končetinách, větší lomivost kapilár nehtového lůžka, sinusová tachykardie) a zažívací obtíže (dyspepsie, dyskineze žaludku, funkční poruchy žlučníku a žlučových cest). Celkový obraz není typický a lékař může usuzovat na virový stav [7].

3.2.2. Stádium výrazné symptomatologie

Charakteristickým rysem pro toto období je vystupňování obtíží. V laboratorních nálezech je již obraz charakterizující poškození kostní dřeně. K neurocirkulačním obtížím se připojují závratě dané hypotonií, dystonie kapilár nehtového lůžka, začínající známky srdečního selhávání a snížení renálních funkcí. Stupňují se bolesti hlavy a zhoršují se i dyspeptické obtíže, na kterých se podílí i porucha funkce slinivky břišní. Postižený si stěžuje na chronické průjmy, nauzeu a váhový úbytek. Snížená je funkce kůry nadledvinek. Porušené šlachové reflexy, lehká ataxie, horizontální nystagmus, někdy poruchy sluchu i zraku svědčí o začínajícím poškození centrálního nervového systému. Objevit se mohou rovněž důsledky působení ionizujícího záření na kůži (suchost, lomivost, ztráta elasticity, třepící se okraje nehtů a epilace). S ohledem na sníženou obranyschopnost organismu se častěji objevují infekční komplikace, postihující zejména dýchací cesty a gastrointestinální trakt [7].

3.2.3. Stádium nereparabilního poškození

Toto stádium probíhá pod obrazem předčasného opotřebování, případně stárnutí organismu, spojeného s nereparabilním poškozením některých metabolických pochodů organismu. U nemocného převládá obraz svalové hypotonie a hypodynamie bez regeneračních možností. Jsou nápadné trofické změny kůže, na sliznicích jsou ulceronekrotické změny a výrazné hemoragie. Zpravidla se objevuje příměs krve ve stolici a ve zvracích. Na kapilárách nehtového lůžka jsou patrné deformity, dochází ke snížení funkce ledvin a detoxikační činnosti jater. O dystrofických změnách myokardu svědčí stenokardie, palpitace, poruchy rytmu, někdy bradykardie, jako známka selhávání i dušnost nemocného i po malé námaze. Začínají se objevovat známky katarakty. Snížená až vymizelá je funkce gonád. S ohledem na celkově oslabený stav organismu hrozí infekční až septická komplikace, a protože hladina leukocytů je výrazně snížena, místní hnisavá ložiska se neohraničují a dlouho se hojí [7].

3.3. Charakteristika poškození některých orgánů ionizujícím zářením

3.3.1. Nervový systém

Mozková tkáň je relativně radiorezistentní, toleranční dávka je >50 Gy, rizikem je však pozdní nekróza bílé hmoty. Toleranční dávka míchy je asi 45 Gy. Při jejím ozáření se vyskytují pocity mravenčení při předklonu hlavy (Lhermittův příznak), obrny a anestezie. Při dávkách 50 – 70 Gy dochází k poškození nervových buněk v mozku, při dávkách vyšších je potom toto poškození nereparabilní. Periferní nervy jsou po stránce funkční i morfologické značně radiorezistentní. V experimentu došlo u potkana k poškození ischiadického nervu teprve po dávce 750 Gy [7].

3.3.2. Imunitní systém

Radiační poškození imunitního systému je vyvoláno různými mechanismy, je však v podstatě určeno rozsahem a stupněm poškození buněk a jejich prekursorů zodpovědných za imunitu. V závislosti na dávce ionizujícího záření se poškození buněk pohybuje od ztráty funkce až po buněčnou smrt. Fagocytární systém organismu je schopen až do dávky 10 Gy celotělového jednorázového ozáření úspěšně vychytávat cizí partikule z krevního řečiště, je však porušena schopnost zabít a rozložit živé

bakterie. Z monocyto-makrofágové řady jsou k ionizujícímu záření nejcitlivější dřňové prekurzory a krevní monocyty. Jejich úbytek je zřetelný již po dávkách 2 Gy [7].

3.3.3. Lymfatická tkáň

Lymfocyty jsou vůči ionizujícímu záření značně citlivé, a proto jsou lymfatické uzliny již po malých radiačních dávkách prakticky bez lymfocytů. Při nízkých dávkách dochází k regeneraci tkáně již po několika hodinách po ozáření. Vysoké dávky způsobují fibrózu lymfatické uzliny, a tím i ztrátu její funkce. Pokud poklesne počet lymfocytů v průběhu 24 hodin po ozáření pod 50 % (nebo pod hodnotu $1 \cdot 10^9 / l$), lze očekávat, že se rozvine dočasná forma akutní nemoci z ozáření. Pokud poklesne počet lymfocytů v průběhu 24 hodin po ozáření pod $0,5 \cdot 10^9 / l$, mohla být dávka letální [7].

3.3.4. Kostní dřň

U pacientů po expozici 0,7 Gy a výše se objevuje na dávce závislý útlum krvetvorby v důsledku malé až nulové produkce krevních buněk vedoucí k pancytopenii. Míra poškozených kmenových buněk je úměrná dávce záření. Při dávce 1 Gy přežívá 37 % kmenových buněk, při dávce 5 Gy 1% [7].

3.3.5. Kardiovaskulární systém

Srdeční tkáň je poměrně radiorezistentní. Radiační poškození srdečního svalu se klinicky vyskytuje sekundárně po lokálních ozářeních při frakcionovaném ozáření o celkové dávce 40 Gy jednotlivými frakcemi 2 Gy. Následkem je hemorragie, degenerace svalových vláken a následná fibróza. Perikard je vůči ionizujícímu záření podstatně citlivější a důsledkem jeho poškození je zánět spojený s výpotkem a následnou fibrózou [7].

U velkých **cév** je výstelka citlivější vůči ozáření než zbývající část cévní stěny. Nejvíce radiosenzitivní je výstelka kapilár. Následkem potom může být omezení, případně úplné uzavření průtoku krve cévou, resp. kapilárou s ischemií tkáně, která je artérií zásobena [7].

3.3.6. Dýchací systém

Poškození se projevuje těžkým, obtížně hojitelným zánětem nejen tkání dýchacích cest, ale i okolního vaziva. Postižený si stěžuje na bolesti a zvýšenou dráždivost ke kašli.

Dochází ke vzniku radiační pneumonitidy, která se projevuje kašlem, horečkou, dušností a výpotkem na plicích. Pozdním následkem je fibróza plic. Prahová dávka po jednorázovém ozáření byla stanovena na 8 Gy, u ozařovacího schématu 20x2 Gy [7].

3.3.7. Sliznice dutiny ústní a ORL oblast

Při ozáření v oblasti hlavy a krku je akutní reakce téměř pravidlem. Vzniká zčervenání a otok, odumřelé buňky epitelu dávají základ mukozitidě, případně vzniku vředů. Dochází k postižení chuťových pohárků a poruchám vnímání chuti, postiženy jsou také slinné žlázy. Pozdním následkem je trvalá suchost úst způsobená jejich ozářením [7].

3.3.8. Gastrointestinální systém

Reakce na sliznici jícnu se projevuje bolestmi a obtížemi při polykání. Nejcitlivějším orgánem gastrointestinálního traktu je však tenké střevo. Po jeho ozáření zde dochází k překrvení a otoku sliznice, poruše resorpce a zrychlení peristaltiky. V tlustém střevě vznikají slizniční vředy a mění se mikrobiální složení. Pacient trpí nechutenstvím, nevolnostmi a průjmy, následkem čehož dochází k velkým úbytkům na hmotnosti. Po ozařování jater se objevuje žloutenka a ascites. Pozdní radiační změny postihují podslizniční vazivo a stěnu střev, tvoří se obstrukce, píštěle a srůsty [7].

3.3.9. Urogenitální systém

Ledviny trpí po ozáření nefritidou spojenou s anémií, hypertenzí, albuminurií, bolestmi a únavou. Nefropatie vzniká po jednorázovém ozáření dávkou 11 Gy, u ozařovacího schématu 14x2 Gy. Močový měchýř je radiorezistentní, může se však objevit akutní radiační cystitida tvořící na jeho sliznici vředy a ovlivňující jeho kapacitu [7].

Varlata patří k nejcitlivějším tkáním, co se radiačních účinků týče. K trvalé sterilitě dochází při ozáření 5 Gy, přechodná vzniká již při dávce 0,15 Gy. Pozorovány jsou radiačně indukované cévní abnormality a fibrotické změny tkáně. Prahovou dávkou pro trvalou sterilitu u ovarií jsou 3 Gy u žen mladších 40 let, u starších klesá až na 0,65 Gy. Ovaria po ozáření jeví známky hypotrofie, žlutá tělíska jsou nepřítomna [7].

3.3.10. Kůže a adnexa (přídavné orgány)

Kůže je hlavní strukturou limitující dávku záření, reakce kůže na ozáření se nazývá **akutní radiodermatitida** a má čtyři stupně:

- První stupeň vzniká po ozáření dávkou 3–15 Gy. Je charakteristický erytémem, otokem a odlupováním svrchní vrstvy kůže (suchá desquamace).
- Druhý stupeň vzniká po ozáření dávkou 16–20 Gy. Projevuje se vznikem puchýřů a odlupováním pokožky, objevují se mokvavé plochy a palčivá bolest (vlhká desquamace).
- Třetí stupeň je charakterizován vznikem časného vředu, který se často druhotně infikuje a jen velmi obtížně se hojí. Projeví se po obdržení dávky 20-25 Gy.
- Ve čtvrtém stupni dochází k nekróze kůže sahající pozvolna do větší hloubky. Dlouho se ohraničuje, zanechává silně bolestivé vředy, které se hojí jizvou. Jizvy se snadno rozpadají a špatně hojí. Stupeň je charakteristický pro ozáření dávkou 25 Gy a vyšší.

Pozdní změny jsou charakterizovány chronickou dermatitidou. Kůže je atrofická, tenká, suchá, lehce šupinatá. Objevuje se zvýšená pigmentace odpovídající ozářenému poli. V průběhu radioterapie dochází v místě ozařování k vypadávání vlasů a chlupů, činnost mazových a potních žláz je snížena. Nehty rostou pomalu, jsou suché a lámavé [7].

3.3.11. Oko

Poškození rohovky je charakteristické tvorbou vředů a jizev a dochází k němu při absorpci vyšších dávek záření (>12 Gy). Velmi citlivá je však čočka, s prahovou dávkou asi 0,2 Gy. Vzniká katarakta a později granulace se změnou architektury vláken čočky, která omezuje průnik světla k sítnici. Změny na sítnici při absorpci dávky >3 Gy jeví známky aneuryzmat, hemoragií, atrofie sítnice nebo zrakového nervu [7].

3.3.12. Ucho

Po ozáření ucha dávkami v jednotkách Gy je možné pozorovat hyperémii a edém ozářených struktur, zejména překrvení bubínku, serózní středoušní zánět a obstrukci Eustachovy trubice. Vnitřní ucho bývá postižováno také. Poškození ucha většinou odezní za několik týdnů, trvalá ztráta sluchu bývá raritou [7].

4. Využití ionizujícího záření v léčbě nádorů

V léčebné indikaci se používá především fotonových svazků (gamma, X), lze ale využívat též urychlených elektronů, protonů, urychlených jader těžších prvků nebo svazku neutronového. V závislosti na typu záření a energii svazku se záření absorbuje v biologických tkáních různými způsoby, ale výsledek je vždy podobný, tj. přímá ionizace biologicky významných sloučenin nebo nepřímá ionizace cestou vzniku kyslíkových radikálů a vysoce reaktivních sloučenin kyslíku, které reagují s klíčovými biologickými sloučeninami [7].

4.1. Funkční uspořádání tkání

4.1.1. Hierarchické tkáně

Hierarchické tkáně (H-typ) jsou složeny z kmenových buněk, ze kterých se obnovuje funkční subpopulace diferencovaných buněk. Je pro ně charakteristická rychlá výměna buněk, relativně krátká doba života diferencovaných buněk. Obecně je označujeme jako tkáně rychle (akutně) reagující na ionizující záření. Příkladem takových tkání jsou epitely (kůže, slizniční výstelky) a tkáň krevetvorná. Z hlediska účinků ionizujícího záření jsou tyto tkáně radiosenzitivní a odpovědné za akutní reakci na ozáření [7].

4.1.2. Flexibilní tkáně

Flexibilní tkáně (F-typ) jsou tkáně s menší až minimální obnovou buněk, dlouhou dobou života jednotlivých buněk. Obecně jsou označovány za tkáně pomalu reagující na radioterapii. Příkladem jsou pojivové tkáně nebo nervová tkáň. Z hlediska účinků ionizujícího záření jsou tyto tkáně relativně radiorezistentní a odpovědné za pozdní reakci na ozáření [7].

4.1.3. Paralelně uspořádané tkáně

Paralelně uspořádané tkáně se skládají z rovnocenných funkčních podjednotek a při vyřazení podjednotek z činnosti není ovlivněna funkce zbývajících podjednotek. Rezervní kapacita takto uspořádaných tkání a jejich regenerační schopnost je poměrně výrazná. Příkladem takových orgánů jsou játra, ledviny, plíce. Z hlediska ionizujícího záření existuje u těchto orgánů výrazná závislost dávka – objem a na základě znalosti o

konkrétní dávce aplikované na určitý objem lze do určité míry předpovídat riziko vzniku závažných pozdních nežádoucích následků ozáření [7].

4.1.4. Sériově uspořádané orgány

Sériově uspořádané orgány se skládají z podjednotek, které nejsou funkčně ekvivalentní nebo kde při poškození určitého segmentu orgánu dochází k vyřazení funkce celého orgánu. Příklady takových orgánů jsou střevo, mícha, mozek. Míra poškození takových orgánů nezávisí tolik na vztahu dávka – objem, ale spíše na maximální dávce na orgán a není tak dobře předvídatelné, jako u tkání paralelních [7].

4.2. Radiobiologie nádorů

Z hlediska funkčního uspořádání se dají nádory považovat za paralelně uspořádané tkáně. Z hlediska složení jsou nádory tkání hierarchicky upořádanou obsahující nádorové kmenové a částečně diferencované buňky. Vzhledem k nekoordinovanému růstu jsou nádorové tkáně obvykle hypoxické. Dalším typickým rysem je nutriční deprivace [7].

Nádory reagují různým způsobem na jednorázové a frakcionované ozáření. Při jednorázovém ozáření hraje hlavní roli velikost dávky. Při dávce, jejíž účinky se projevují na úrovni DNA, se účinek radioterapie projeví převážně u buněk v citlivých fázích buněčného cyklu a u významného podílu těchto buněk dojde k reparaci poškození. Při překročení určité prahové dávky (okolo 8 Gy) se projeví účinky záření na úrovni buněčných membrán, toto poškození není opraveno a je usmrceno významné procento nádorových buněk. V průběhu frakcionované radioterapie dochází k postupnému usmrcování buněk v citlivých fázích buněčného cyklu [7].

4.2.1. Reoxygenace

V nádoru je hypoxické prostředí v důsledku nedokonale vytvořené kapilární sítě. Se zmenšujícím se počtem nádorových buněk v důsledku radioterapie se zlepšuje průtok krve kapilárami a zkracuje se vzdálenost mezi kapilárami a nádorovými buňkami. To má za důsledek vyšší dostupnost kyslíku a vznik více reaktivních typů kyslíku [7].

4.2.2. Redistribuce

V důsledku hypoxie a nutriční deprivace buňky přecházejí do klidové fáze buněčného cyklu, která je nejméně citlivá na účinky ionizujícího záření. Díky vyšší dostupnosti kyslíku přecházejí nádorové buňky do růstových fází buněčného cyklu více citlivých na působení ionizujícího záření. Buňky dobře oxygenované jsou typicky 2,5-3x citlivější než buňky hypoxické [7].

4.2.3. Repopulace

Zdravé tkáně i nádory se obnovují z kmenových buněk. Při frakcionované radioterapii po každé dávce počet kmenových buněk klesá, avšak při poklesu na určitou úroveň se začnou kmenové buňky dělit na dvě dceřiné kmenové buňky. Tento jev se nazývá akcelerovaná repopulace. Počet kmenových buněk začne exponenciálně růst a dochází k rychlé náhradě tkání poškozených radioterapií. V klinické praxi vede tento jev v případě zdravých tkání k určitému zlepšení tolerance radioterapie po 4–5 týdnu frakcionované léčby, v případě nádorové tkáně k výraznému zhoršení léčebných výsledků [7].

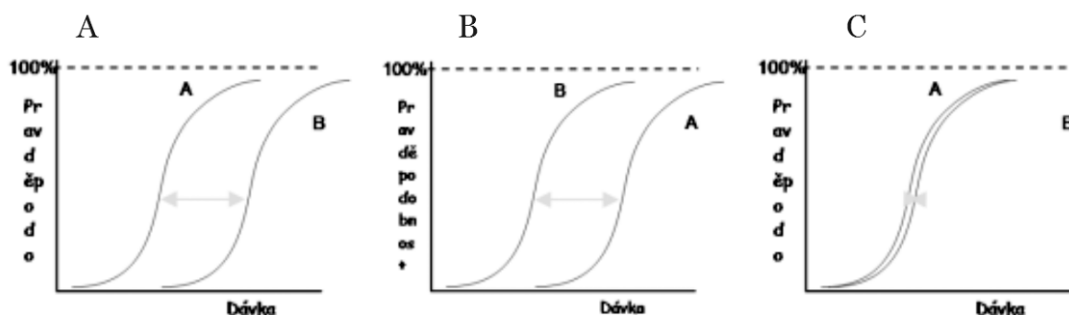
4.2.4. Radiokurabilita

Vyléčitelnost onemocnění ionizujícím zářením je dána senzitivitou nádorových buněk, jejich celkovým počtem a tolerančními dávkami kritických orgánů v okolí nádorového ložiska. Vlastní radiosenzitivita nádoru je určena schopností buněk opravovat poškození způsobené zářením. Ta je ovlivněna růstovou fází nádorových buněk, hypoxií a nutričním stavem nádoru. Žádný lokalizovaný nádor není natolik rezistentní, aby nemohl být vyléčen radioterapií při aplikaci dostatečně vysoké dávky záření. Problém je v aplikaci dostatečně vysoké dávky bez závažného poškození kritických orgánů. Přítomnost kritických orgánů v blízkosti nádoru je kritickým faktorem určujícím radiokurabilitu [7].

4.3. Terapeutický poměr

Pro nádorové tkáně existuje závislost mezi aplikovanou dávkou a pravděpodobností kontroly nádorového onemocnění (TCP – tumor control probability). Pro zdravé tkáně existuje závislost mezi aplikovanou dávkou a pravděpodobností poškození orgánu NTCP (normal tissue complication probability – pravděpodobnost vzniku komplikací ve

zdravých tkáních). Vzájemná poloha křivek určuje terapeutické okno. Pro daný nádor a kritický orgán mohou existovat situace uvedené na obrázku [7].



Obr. 13: Terapeutický poměr – 3 varianty křivek [7].

Varianta A ukazuje situaci, kdy je křivka TCP nalevo od křivky NTCP. Nádor je vyléčitelný ve vysokém procentu při nízkém riziku komplikací. Varianta B ukazuje situaci, kdy je křivka TCP napravo od křivky NTCP. Nádor je vyléčitelný s nízkou pravděpodobností při vysokém riziku komplikací. Varianta C ukazuje situaci, kdy se křivka TCP přibližně shoduje s křivkou NTCP. Nádor je vyléčitelný ve středně vysokém procentu při středně vysokém riziku komplikací. Radiokurabilita závisí na typu kritického orgánu a přijatelnosti komplikací. Posunu křivek a tím zvětšení terapeutického okna lze dosáhnout pomocí radiosenzibilizačních a radioprotektivních sloučenin [7].

4.4. Časový faktor v radioterapii

Z hlediska času, během kterého je radioterapie aplikována existují dvě proměnné - celková doba expozice a interval mezi jednotlivými frakcemi. Z hlediska tkání má význam rychlost reparace poškození, rychlost buněčného cyklu, schopnost repopulace kmenových buněk a změny objemu nádorové tkáně související s reoxygenací a redistribucí buněk [7].

Pokud probíhá reparace ve zdravých tkáních delší dobu, než je interval mezi frakcemi, kumuluje se v průběhu radioterapie poškození DNA a nežádoucí účinky radioterapie jsou větší. Naopak, pokud má nádor rychlý růst, vzniká při delším intervalu mezi frakcemi více nádorových buněk, než jich je každou frakcí usmrceno [7].

Z hlediska protinádorové léčby je žádoucí zkrácení celkové doby radioterapie tak, aby byla ukončena před nástupem akcelerované repopulace nádorových buněk. K té dochází mezi 3. a 4. týdnem normofrakcionované radioterapie. Pokud je však celková

doba radioterapie zkrácena příliš, neprojeví se reoxygenace a redistribuce nádorových buněk, čímž může být vyrušen příznivý efekt zkrácení celkové doby [7].

4.5. Frakcionační režimy v radioterapii

Jednorázové ozáření je méně efektivní než ozařování rozdělené do více frakcí. Vhodným indikátorem biologického efektu se stala kožní reakce. Podle její intenzity v závislosti na dávce na frakci a celkové dávce vznikl dodnes nejpoužívanější režim normofrakcionované radioterapie (2 Gy/frakci, 10 Gy/týden). Nové radiobiologické a molekulárně biologické poznatky a technický vývoj vede k zájmu o alternativní režimy. Frakcionační režimy se rozdělují podle celkové doby radioterapie, podle počtu frakcí za týden a podle celkové dávky [7].

Režim	Dávka na frakci [Gy]	Počet frakcí	Celková dávka [Gy]	Celková doba [dny]	Interval mezi frakcemi [hod.]
Normofrakcionace	2,00	33-35	66-70	46	24
Hyperfrakcionace	1,15	70	80,5	47	minimálně 6
Čistá akcelerace	2,00	33	66	38	24
CHART	1,50	36	54	12	6
Concomitant boost	1,8 a 1,5	30 a 12	72	40	minimálně 6
Hypofrakcionace	18,00	3	54	14	168

Tab. 2: Typy frakcionačních režimů [7].

Podkladem alternativních frakcionací jsou odlišné charakteristiky nádorové a zdravé tkáně z hlediska vlastní radiosenzitivity buněk, rychlosti růstu a růstové fáze buněk, oxygenace a schopnosti akcelerované repopulace kmenových buněk. V praxi se využívají tyto režimy [7]:

- hyperfrakcionace – týdenní celková dávka je dodána ve vyšším počtu frakcí než při normofrakcionaci, využívá se k léčbě rychle rostoucích nádorů s malou schopností oprav poškození DNA (nádory hlavy a krku);
- hypofrakcionace – týdenní celková dávka je dodána v nižším počtu frakcí než při normofrakcionaci, využívá se k léčbě nádorů s pomalou rychlostí růstu a dobrou schopností oprav poškození DNA (karcinom prostaty);
- akcelerace – podobná celková dávka jako při normofrakcionaci je dodána za kratší dobu, využívá se k léčbě nádorů s podobnými vlastnostmi jako okolní orgány (nádory prsu) [7].

5. Proces ozařování

5.1. Lokalizace nádorového onemocnění

Znalost rozsahu nádorového onemocnění je základním předpokladem kvalitně prováděné radioterapie. Nádory v různé lokalizaci vyžadují použití různých vyšetřovacích metod. V radioterapii se uplatňují především klinické vyšetření, RTG skiografie, ultrazvukové vyšetření, CT vyšetření, magnetická rezonance a pozitronová emisní tomografie. Pro správné určení rozsahu nádorové onemocnění je nutné volit vhodnou kombinaci vstupních vyšetření a úzce spolupracovat s radiodiagnostiky a lékaři nukleární medicíny. Pro správné určení rozsahu nádorové onemocnění je nutné volit vhodnou kombinaci vstupních vyšetření a úzce spolupracovat s radiodiagnostiky a lékaři nukleární medicíny [7].

5.2. Volba ozařovací polohy, fixace pacienta

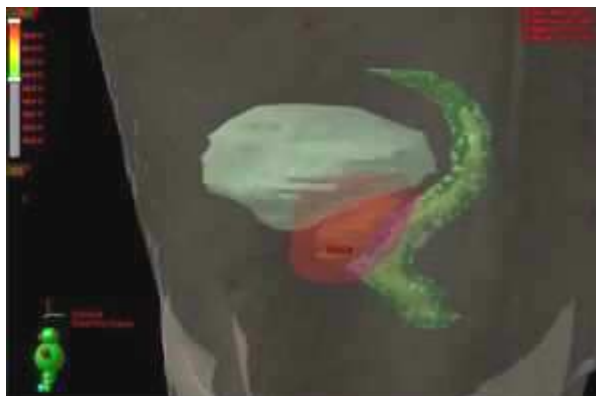
Ozařovací poloha musí umožnit ozáření ložiska bez zbytečného ozáření zdravých tkání. Musí být dostatečně pohodlná pro nemocného, aby nedocházelo k pohybům nemocného během jednotlivých frakcí radioterapie, a musí být reprodukovatelná během celého průběhu radioterapie. Požadovaná přesnost v nastavení pacientů pro radioterapii se v závislosti na používaných technikách pohybuje od 1 do 10 mm. K zajištění reprodukovatelnosti ozařovací polohy se používá fixačních pomůcek. Mezi nejčastěji používané pomůcky patří sestavy tvarovaných podložek pro různé lokality těla, termoplastové masky, vakuové fixace, nastavitelné karbonové desky a stereotaktické rámy. Podmínkou je, aby materiál významně neabsorboval ionizující záření [7].

5.3. Zakreslení cílových objemů, ozařovací předpis

Zásadním krokem je zakreslení cílových objemů do získané obrazové dokumentace. Zakreslení se provádí v počítačových programech pro plánování radioterapie. Stanovují se kritické orgány (OAR – organ at risk), tj. všechny relevantní struktury, které by mohly být zářením poškozeny a které je vhodné chránit před vysokou dávkou záření. Definovány jsou cílové objemy pro radioterapii, tj. oblasti nádoru nebo oblasti vysoce rizikové z postižení nádorem. Zde jsou rozlišovány [7]:

- GTV (gross tumor volume), kdy je objem nádoru rozlišitelný na zobrazovacích a klinických vyšetřeních;
- CTV (clinical target volume), tedy objem zahrnující GTV, rozšířený o oblasti možného, ale neprokázaného šíření nádoru (například o skupiny lymfatických uzlin, do kterých nádor může s vysokou pravděpodobností metastazovat);
- PTV (planning target volume), objem zahrnující CTV, rozšířený o určitý bezpečnostní lem. Tento „bezpečnostní lem“ bere v úvahu nejistoty související s nepřesnostmi radioterapie a pohyby tkání v pacientovi [7].

V ozařovacím předpisu je stanovena celková dávka záření, celkový počet ozařovacích frakcí, dávka na jednotlivou frakci, počet frakcí za týden. Nezbytnou součástí je definování kritických orgánů (OAR) a stanovení maximální přípustné dávky na jednotlivé orgány [7].



Obr. 14: 3D rekonstrukce anatomického vztahu PTV (prostata a bezpečnostní lem) a kritických orgánů (močový měchýř (modře) a rektum (zeleně) [7].

5.4. Ozařovací techniky

Podle vzájemného umístění pacienta a zdroje záření se rozlišují dva základní principy radioterapie. Teleterapie je zevní radioterapie, kdy zdroj ionizujícího záření leží mimo tělo pacienta a cílový objem je ozařován přes kůži. V teleterapii jsou využívány radionuklidové ozařovače, urychlovače elektronů a těžkých částic a rentgenové ozařovače. Brachyterapie (vnitřní radioterapie) je terapeutický výkon, kdy je zdroj záření umístěn uvnitř těla pacienta v cílovém objemu nebo jeho těsné blízkosti. Pro brachyterapii jsou využívány radionuklidové zdroje otevřené (roztoky, suspenze) nebo uzavřené (pevné), aplikované do cílového objemu postupem zvaným afterloading [1]. Tato práce se dále zabývá pouze zevní radioterapií.

Na základě umístění cílových objemů, OAR a ozařovacího předpisu je zvolena adekvátní ozařovací technika, tj. druh záření, energie, počet ozařovacích polí, tvar svazku a jeho modulace. Jednoduché techniky (1 přímé pole, 2 protilehlá pole) se používají pro léčbu paliativní nebo pro léčbu kožních lézí. Složitější techniky využívající vysokého počtu ozařovacích polí a modulace jednotlivých svazků jsou vhodné pro kurativní radioterapii, zejména v oblastech, kde je vysoké riziko poškození zdravých tkání (oblast hlavy a krku). Radioterapeutické přístupy rozlišujeme z hlediska složitosti ozařovacích technik [7].

5.4.1. 2D radioterapie

2D radioterapie je jednoduchá technika využívající 1 nebo 2 polí, s minimálním tvarováním svazku, obvykle na terapeutických RTG přístrojích, radioizotopových přístrojích nebo lineárních urychlovačích. Tato technika je zejména vhodná pro ozařování paliativní (skelet) nebo pro ozařování kožních lézí [7].

5.4.2. 3D konformní radioterapie (3D-CRT)

3D konformní radioterapie (3D-CRT) využívá obvykle většího počtu polí a tvarování svazku záření z jednotlivých polí podle obrysu cílového objemu. Z jednoho pole je dávka modulována ve 2 rozměrech [7].

5.4.3. Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT)

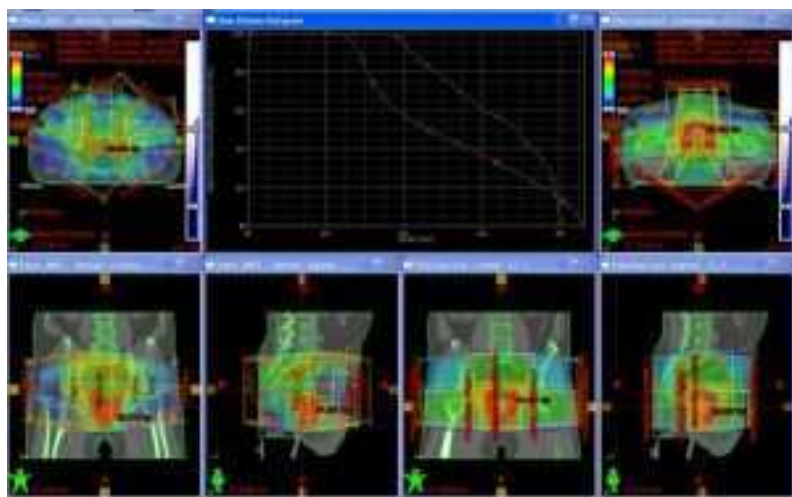
Při radioterapii s modulovanou intenzitou (IMRT) je oproti konformní radioterapii dávka z jednoho ozařovacího pole modulována ve 3 rozměrech, což umožňuje dosažení lepší dávkové distribuce v cílovém objemu a okolních tkáních. Pro tuto modulaci se používají 2 techniky – „step and shoot“ a „sliding window“ [7].

5.4.4. Stereotaktická radioterapie (SRT)

Od předchozích technik se stereotaktická radioterapie (SRT) liší pouze vyšším počtem ozařovacích polí, rychlejším spádem dávky a vyššími nároky na přesnost provedení [7].

5.5. Výpočet dávky

Dávka se vypočte automaticky za použití plánovacího software [7].



Obr. 15: Ozařovací plán pro radioterapii v oblasti pánve. Distribuce dávky je znázorněna různými barvami. Graf ve středu obrázku je histogram dávka – objem (DVH; dose-volume histogram) [7].

5.6. Simulace

Simulace označuje přenesení ozařovacího plánu na nemocného a zakreslení značek, podle kterých bude nemocný nastavován pro jednotlivé frakce radioterapie. Toho je možné dosáhnout různými způsoby [7].



Obr. 16: RTG simulátor (firma Varian) [7].

Nejpoužívanějším způsobem je klasická RTG simulace. RTG simulátor má stejné parametry jako ozařovací přístroj a simulace se provádí porovnáním rekonstruovaného virtuálního obrazu získaného při CT vyšetření s aktuálně provedeným RTG snímkem. Poloha nemocného se upraví tak, aby byly snímky identické. Dalšími variantami jsou virtuální simulace a CT simulace [7].

5.7. Ozáření

5.7.1. Terapeutické RTG přístroje

Terapeutické RTG přístroje využívají fotonového záření (záření X) o napětí 20–200 kV, k jehož absorpci dochází zejména na povrchu. Jejich ozařovací techniky a výpočty jsou jednoduché, využívá se 1 přímé pole. Využívají se k léčbě kožních nádorů, paliativní radioterapii povrchově uložených kostních metastáz a léčbě nenádorových onemocnění [7].

5.7.2. Radioizotopové ozařovače

Radioizotopové ozařovače využívají fotonového záření (záření gamma) o energii svazku 0,6 MeV (Cs) a 1,2 MeV (Co). Využívá build-up efektu, maximum dávky je pod povrchem. Pro cesiové ozařovače jsou ozařovací techniky obdobné jako pro RTG přístroje, pro kobaltové existují i složitější vícepolové techniky. Jejich přístupy jsou indikovány v paliativní radioterapii, v kurativní léčbě mají jen omezené uplatnění. Variantou kobaltového přístroje pro stereotaktickou radioterapii je Leksellův Gamma nůž [7].

5.7.3. Lineární urychlovače

Lineární urychlovače využívají fotonového záření (záření X) o energii svazku od 4 MeV do 18 MeV nebo elektronové svazky energie 4 – 20 MeV. Mají širokou škálu ozařovacích technik. V případě elektronů se využívají jednoduché techniky, 1 přímé pole a jednoduché výpočty. Fotony pak od jednoduchých technik pro paliativní radioterapii po techniky využívající několika desítek polí a modulaci intenzity. Elektrony jsou využívány k léčbě kožních nádorů, povrchových a podpovrchových ložisek; fotony ke kurativní radioterapii všech lokalizací [7].

5.7.4. Částicová radioterapie

Částicová radioterapie využívá protony nebo jádra těžších prvků, při jejichž absorpci vzniká Braggův pík a které mají vyšší biologickou účinnost. Ozařovací techniky jsou jednoduché, pro 1 – 2 pole. V současné době se její indikace upřesňují, obvykle je indikována pro nádory neozářitelné optimálně na lineárních urychlovačích (v současnosti nádory baze lební, mozkové nádory, karcinom prostaty) [7].



Obr. 17: a) Lineární urychlovač (firma Varian), b) Přístroj pro brachyterapii Gammamed (firma Varian), c) terapeutický RTG přístroj [7].

5.8. Techniky sloužící pro zaměření cílů během frakcí radioterapie

Přesné nastavení nemocného pro každou frakci radioterapie je zásadní pro kvalitní provedení celé léčby. K zajištění této přesnosti se používají techniky srovnávající aktuální průmět svazku záření vůči referenčnímu zobrazení (RTG, CT). Ozařovací přístroje jsou pro tyto účely vybaveny portálovým zobrazovacím zařízením, doplňkovým RTG zobrazovacím systémem, nebo RTG zobrazením ve dvou na sebe kolmých projekcích. Všechny tyto techniky se souhrnně označují jako techniky radioterapie řízené obrazem (IGRT – image guided radiation therapy) [7].

6. Návrh programu RT-Plan

Obecný plánovací systém obsahuje algoritmy k vypracování ozařovacího plánu. Využívá uložená data o svazcích daného ozařovače (energie, druh, velikosti polí, atd.) a při výpočtu zohledňuje rozdílnou homogenitu tkání. Při tvorbě ozařovacího plánu je lékařem určena dávka a počet frakcí, je volena vhodná ozařovací technika (počet ozařovaných polí, jejich tvarování, směr), je vypočítána distribuce (rozložení) dávky v cílovém objemu a kritických strukturách. Výstupem plánování je ozařovací plán s danými parametry nastavení ozařovače pro každé pole (poloha stolu, sklon ramene, klíny, bloky, počet monitorovacích jednotek). Plánovací systém umožňuje zobrazení struktur z pohledu svazku záření – prostorová zobrazení a vytvoření digitálně rekonstruovaného rentgenogramu.[9]

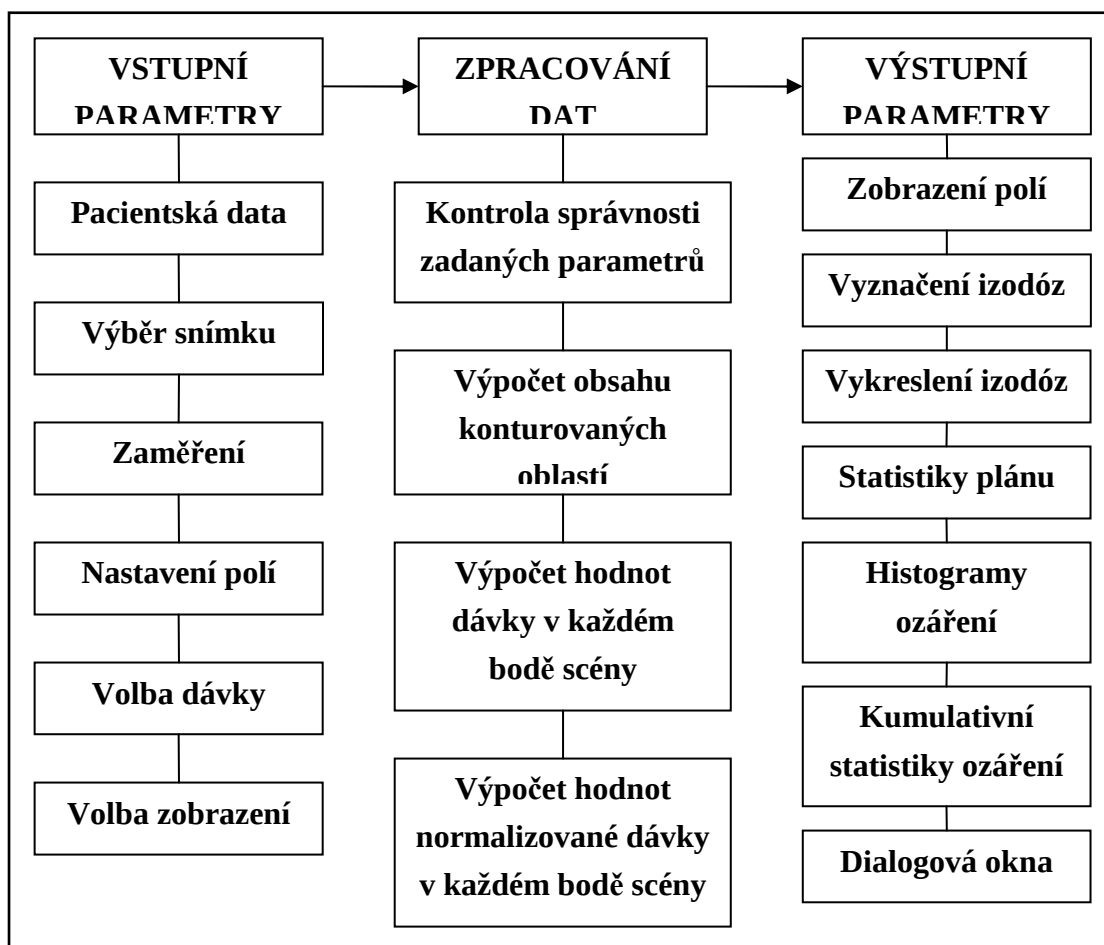
Cílem předkládaného programu je napodobit funkce reálně užívaných plánovacích systémů na radioterapeutických odděleních. Vzhledem ke komplexnosti reálných systémů však předložený program simuluje pouze velmi omezenou část skutečného rozsahu komerčních aplikací. Program byl navržen ve spolupráci s radiologickými fyziky z oddělení radioterapie a onkologie nemocnice Nový Jičín a.s. Uvedené pracoviště využívá lineární urychlovače Clinac a plánovací systém Eclipse (firma Varian).

Předkládaný program byl vytvořen ve vývojovém prostředí MATLAB R2007b (verze 7.9.0.529) a odladěn ve vývojovém prostředí MATLAB R2012a (verze 7.14.0.739). Pro zajištění správné funkce je nutné spouštět program v jedné z uvedených verzí prostředí MATLAB. Spuštění ve verzi jiné může být zatíženo chybami. Program se spouští přes m-file **rtplan.m**.

Seznam souborů programu:

- | | |
|------------------------|---|
| - about.fig | figure pro vypsání informací o programu |
| - about.m | m-file pro vypsání informací o programu |
| - napoveda.fig | figure pro vypsání nápovědy k programu |
| - napoveda.m | m-file pro vypsání nápovědy k programu |
| - navrh1.fig | GUI programu |
| - navrh1.m | spouštěcí m-file programu RT-Plan |
| - statistiky_planu.fig | figure pro vypsání statistického zhodnocení plánu |
| - statistiky_planu.m | m-file pro vypsání statistického zhodnocení plánu |
| - images | knihovna snímků |
| - pacienti_data | složka pro ukládání |

6.1. Blokové schéma aplikace



Obr. 18: Blokové schéma programu RT-Plan.

Z pohledu blokového schématu je aplikace rozdělena do tří velkých částí. **Vstupní parametry** plánu zadává sám uživatel. Jedná se o pacientská data, ct-snímek, zaměření a konturaci, nastavení polí, volbu dávky a volbu zobrazení vypočtených hodnot plánu.

Zpracování dat poté probíhá v programu interně. Nejdříve je zkontrolována správnost parametrů zadaných uživatelem. Následně je ze zadaných parametrů vypočtena dávka a normalizovaná dávka v každém jednom bodě scény. Ze získaných hodnot dávek a za pomoci znalosti kontur jednotlivých oblastí jsou vypočtena statistická data a data, která jsou základem pro vykreslení histogramů a kumulativních statistik.

Pomocí **výstupních parametrů** program zpětně komunikuje s uživatelem a podává informace o výsledcích zpracování plánu. V případě chybného zadání jednoho ze vstupních parametrů je na tuto skutečnost uživatel upozorněn dialogovým oknem. Pomocí dialogového okna program rovněž odpoví na dotaz na dávku v určitém bodě. Podle zvolené možnosti pro zobrazení distribuce dávky je tato informace vykreslena do

pracovního prostoru programu. Uživatel má rovněž možnost zobrazení výsledků statistického zpracování, histogramů a kumulativních statistik pro jednotlivé oblasti zájmu.

6.2. Uživatelské rozhraní

Uživatelské rozhraní je vytvořeno pro přehledné zadávání vstupních parametrů ozařovacího plánu. Po vyplnění základních **pacientských dat** (příjmení, jméno, rodné číslo a diagnóza) umožní uživateli pomocí tlačítka **načíst obraz** vybrat z knihovny snímek, pro který chce ozařovací plán realizovat. Samotná realizace pak spočívá v **zaměření** (konturace těla, cílového objemu a kritického orgánu, vyznačení izocentra, zadání měřítka), výběru **počtu polí a zadání jejich parametrů** (váha, šíře, úhel rotace gantry) a v poslední řadě zadání požadovaných **velikostí dávky** v cílovém objemu a kritickém orgánu a **vzhled vykreslení** příspěvků z jednotlivých polí do snímku.

The screenshot displays the 'RT Plan' software interface. At the top is a menu bar with 'Soubor', 'Zobrazit', 'Nástroje', and 'Nápověda'. The main window is divided into several sections:

- Pacient:** Contains input fields for 'Příjmení', 'Jméno', 'RČ.', and 'Diagnóza', along with a 'Načíst obraz' button.
- Zaměření:** Includes a sub-section 'Konturovat a označit:' with buttons for 'Tělo' (blue), 'Cílové místo' (red), 'Kritický orgán' (green), 'Izocentrum' (red), and 'Vzdálenost 10 cm' (blue).
- Pole:** Features a list box for selecting fields, and buttons 'Přidat', 'Odebrat', and 'Smazat vše'. Below are input fields for 'Váha [%]', 'Šíře [mm]', and 'Úhel rotace gantry [°]'.
- Plán:** Contains input fields for 'Cílová dávka [Gy]' and 'Max. dávka v KO [Gy]', a 'Možnosti zobrazení:' section with a 'Vykreslit pole' dropdown, and a 'Vypočítat' button.

A large black rectangular area on the right side of the interface is intended for displaying the treatment plan visualization.

Obr. 19: Uživatelské rozhraní programu RT – Plan.

Aplikace je doplněna standardním menu. V menu **soubor** uživatel nalezne možnosti pro otevírání, zavírání a ukládání změn v plánu. Pomocí menu **zobrazit** je možné zjistit dávku v bodě zájmu nebo zobrazit statistiky a výsledky testů. Záložka **nástroje** pak obsahuje devět přednastavených plánů obecně využívaných v radioterapii. V menu pro **nápovědu** je možné zjistit informace o programu nebo zobrazit text nápovědy. Nápověda pro jednotlivé prvky rozhraní se rovněž ukáže při přidržení kurzoru myši nad daným prvkem.

6.3. Kontrola správnosti vstupních parametrů

Aby bylo uživateli umožněno načíst snímek pro vytvoření plánu, je nutné, aby byla vyplněna kolonka pro jméno, příjmení, rodné číslo i diagnózu pacienta. Rodné číslo je navíc kontrolováno na zakázané znaky a na dělitelnost jedenácti beze zbytku.

Váha pole je zadávána v procentech. Program umožňuje zadat váhu pole pouze v mezích od 1 do 100. Šíře pole je zadávána v milimetrech. Program umožňuje zadat velikost šíře pole pouze v mezích od 10 do 400. Úhel rotace gantry (úhel umístění ozařovače) je zadáván ve stupních. Program umožňuje zadat velikost úhlu rotace od 1 do 360.

Hodnoty pro cílovou dávku a maximální dávku v kritickém orgánu jsou zadávány v Gy. Je možné zadat vstupní velikost dávky od 0 do 5.

6.4. Výpočet distribuce dávky v cílovém objemu

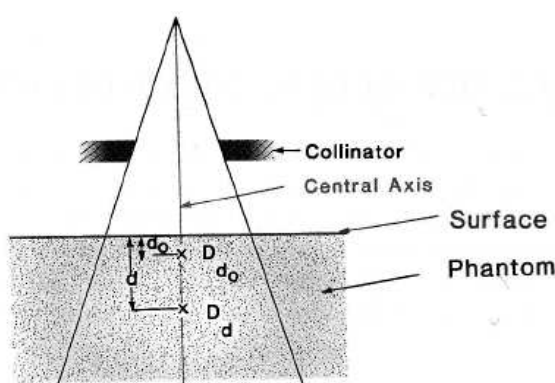
Rozložení dávky není možné měřit přímo v těle pacientů léčených zářením. Údaje o distribuci dávky jsou odvozeny z měření na fantomech z tkání ekvivalentních materiálů, obvykle o dostatečně velkém objemu, aby bylo možné poskytnout podmínky pro úplný rozptyl daného paprsku. Tyto základní údaje jsou využívány v systému výpočtu dávek navrženého předvídat rozložení dávky v těle aktuálního pacienta [4].

Výpočet dávky na pacienta zahrnuje úvahy v souvislosti s energií paprsku, hloubkou, velikostí pole, vzdáleností od zdroje (SSD) a kolimačním systémem paprsku. Zásadním krokem v systému výpočtu dávek je stanovit změnu hloubky dávky podél centrální osy svazku. Pro tento účel byl definován počet kvant pomocí procenta hloubkové dávky a poměrů tkáň-vzduch, tkáň-fantom a tkáň-maximum [4].

Jedním ze způsobů, jak charakterizovat distribuci dávky podél středové osy svazku je normalizovat dávku v libovolné hloubce s ohledem na dávku v referenční hloubce. Procento dávky v hloubce je definováno vztahem [4]:

$$P = \frac{D_d}{D_{d0}} \cdot 100 [\%], \quad (1)$$

kde P je podíl absorbované dávky D_d v jakékoli hloubce d a absorbované dávky D_{d0} v pevné referenční hloubce d_0 , podél středové osy paprsku. Situace je znázorněna na obrázku (obr. 18) [4].



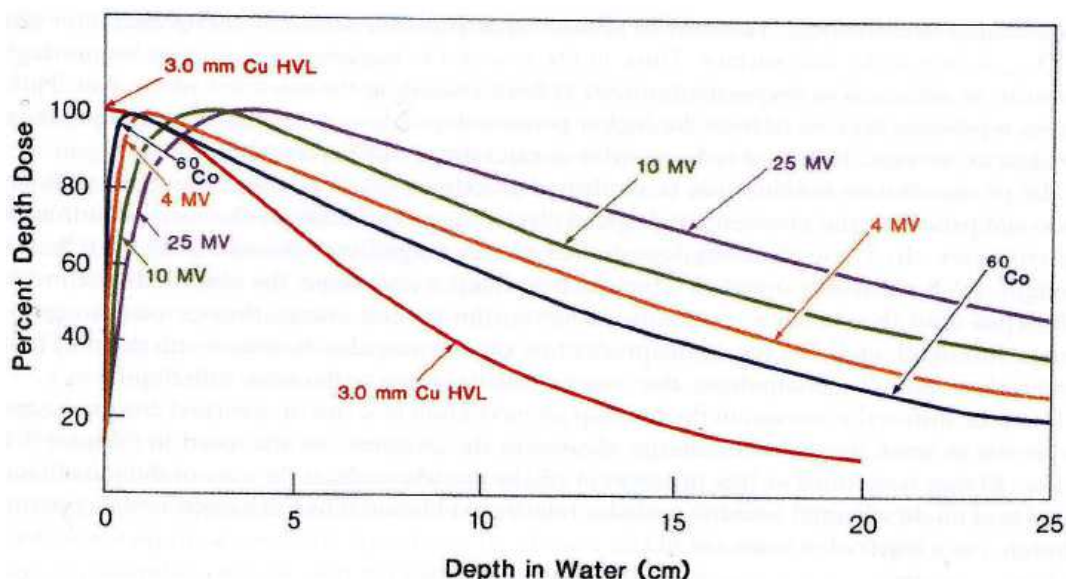
Obr. 20: Veličiny pro výpočet normalizované dávky [4].

Pro ortovoltážní (do cca 400 kV) a rentgenové paprsky o nízkých energiích je za referenční hloubku obvykle zvolen povrch těla (dávka dosahuje maxima na nebo v těsné blízkosti povrchu). Pro vyšší energie je referenční hloubka v místě vrcholu absorbované dávky (bod maximální dávky leží hlouběji ve tkáni). Oblast mezi povrchem a bodem maximální dávky se nazývá oblastí nárůstu dávky (dose buildup region). Pro maximální dávku D_{max} dle (23) platí [4]:

$$D_{max} = \frac{D_d}{P} \cdot 100. \quad (2)$$

Normalizovaná dávka (za hloubkou maximální dávky) se zvyšuje s rostoucí energií svazku, který má vyšší pronikavost a tím dodá tkáni vyšší procento maximální dávky. Pokud jsou zanedbány účinky Newtonova gravitačního zákona a rozptylu, řídí se změna velikosti dávky s hloubkou přibližně exponenciálním útlumem. Kvalita paprsku tedy ovlivňuje velikost dávky v dané hloubce na základě průměrného koeficientu útlumu $\bar{\mu}^2$. S klesajícím μ stoupá pronikavost svazku, což vede k vyššímu procentu dávky za oblastí maximální dávky [4].

Výpočet pro distribuci dávky v cílovém objemu, jež využívá program RT-Plan vychází z distribuce uvedené v Obr. 21, konkrétně z křivky pro energii záření 10 MV. Program tedy zanedbává změny hustoty při průchodu prostředím. Zdroj záření je v tomto případě pro každé jedno pole charakterizován úhlem rotace gantry, svazek je kolimován na zadanou šíři pole. Program předpokládá uložení izocentra ve středu rotace gantry s poloměrem 1 m. Pomocí převodní charakteristiky zdroje udávající závislost velikosti normované dávky na vzdálenosti od zdroje je pro každý jeden bod nacházející se v průběhu pole určena normovaná dávka. Výsledná dávka v Gy je pak určena jako součin požadované cílové dávky a dávky normované pro každý jeden bod scény.



Obr. 21: Distribuce hloubkové dávky pro fotonové svazky různé kvality. Velikost pole 10x10 cm, vzdálenost SSD 100 cm pro všechny paprsky kromě 3mm Cu, kde je SSD rovna 50 cm (HVL – half value layer) [4].

6.5. Výpočet statistik a histogramů

Program řeší veškeré výpočty maticově. Pro výpočet statistik využívá masky konturací jednotlivých objemů spolu s maticí hodnot relativní dávky v každém bodě scény. Statistika je tedy určována vždy jen z bodů uvnitř dané kontury.

Volba Statistiky umožní uživateli zobrazit veškeré číselné informace týkající se aktuálního plánu a výsledky testů. Výpočty jsou založeny na relativní dávce v % vztažené k zadané maximální dávce pro každý jeden bod scény. Statistiky zobrazují pro objem konturovaný jako cílový objem tyto informace:

- Test předávkování cíle: Cílem je, aby minimálně 90% objemu cíle dosáhlo minimálně 90 % normalizované dávky. Je-li podmínka splněna, označí se ve statistikách fajfkou.
- Maximální dávka: maximální relativní dávka ze všech bodů v cílovém objemu.
- Minimální dávka: minimální relativní dávka ze všech bodů v cílovém objemu.
- Průměrná dávka: průměrná relativní dávka ze všech bodů v cílovém objemu.

Statistiky zobrazují pro objem konturovaný jako kritický orgán tyto informace:

- Test předávkování kritického orgánu: Cílem je, aby všechny body v objemu kritického orgánu měly hodnotu dávky nižší než je zadaná maximální dávka pro kritický orgán. Je-li podmínka splněna, označí se ve statistikách fajfkou.
- Maximální dávka: maximální relativní dávka ze všech bodů v kritickém orgánu.
- Minimální dávka: minimální relativní dávka ze všech bodů v kritickém orgánu.
- Průměrná dávka: průměrná relativní dávka ze všech bodů v kritickém orgánu.

Statistiky zobrazují pro objem konturovaný jako tělo (minus cílový objem a kritický orgán) tyto informace:

- Test předávkování tkání: Cílem je, aby všechny ostatní tkáně obdržely průměrnou dávku maximálně 20 %. Je-li podmínka splněna, označí se ve statistikách fajfkou.
- Maximální dávka: maximální relativní dávka ze všech bodů v ostatních tkáních.
- Minimální dávka: minimální relativní dávka ze všech bodů v ostatních tkáních.
- Průměrná dávka: průměrná relativní dávka ze všech bodů v ostatních tkáních.

Histogram je grafické znázornění distribuce relativní dávky pomocí sloupcového grafu se sloupci stejné šířky a intervalem 10 %. Výška sloupců vyjadřuje četnost velikosti relativní dávky v daném intervalu v procentech. Kumulativní četnost je zobrazena obdobně jako histogram, četnost je však postupně načítána z jednotlivých (vzestupně uspořádaných) hodnot normalizované dávky.

7. Výsledky návrhů radioterapie v programech IRPS a RT-Plan a jejich srovnání

Jako komerční program pro porovnání výsledků návrhů radioterapie byla zvolena část programu IRPS (Interactive Radiotherapy Planning for Students), která umožňuje tvorbu ozařovacích plánů. Na stejném snímku byl oběma programy vypracován ozařovací plán. V této kapitole jsou uvedeny obrázky srovnatelných výstupů obou programů, každý výstup je okomentován.

7.1. Zadávání vstupních parametrů

Za vstupní parametry považuje program IRPS počet polí, jejich váhu, šíři, délku, použitý klínový filtr, použitou techniku a použitou energii záření (možnosti 4, 6 a 10 MV).

The image displays two side-by-side screenshots of radiotherapy planning software interfaces.

Left Screenshot (IRPS):

- Current field:** A list box containing '1', '2', and '3'. Buttons 'Add field' and 'Delete field' are to the right.
- Field weight:** A numeric input field with '50' and a slider.
- Field width at 1000mm (mm):** A numeric input field with '55' and a slider.
- Wedge angle:** A dropdown menu set to 'No wedge' and a diagram of a wedge.
- Reverse wedge direction:** A button.
- Isocentric/SSD:** Radio buttons for 'Isocentric' (selected) and 'SSD' (with a '1000' input field).
- Field length (mm):** A numeric input field with '45'.
- Field SSD (mm):** A numeric input field with '919'.
- Beam energy:** A dropdown menu set to '6 MV X-rays'.
- Recalculate:** A button at the bottom.

Right Screenshot (RT-Plan):

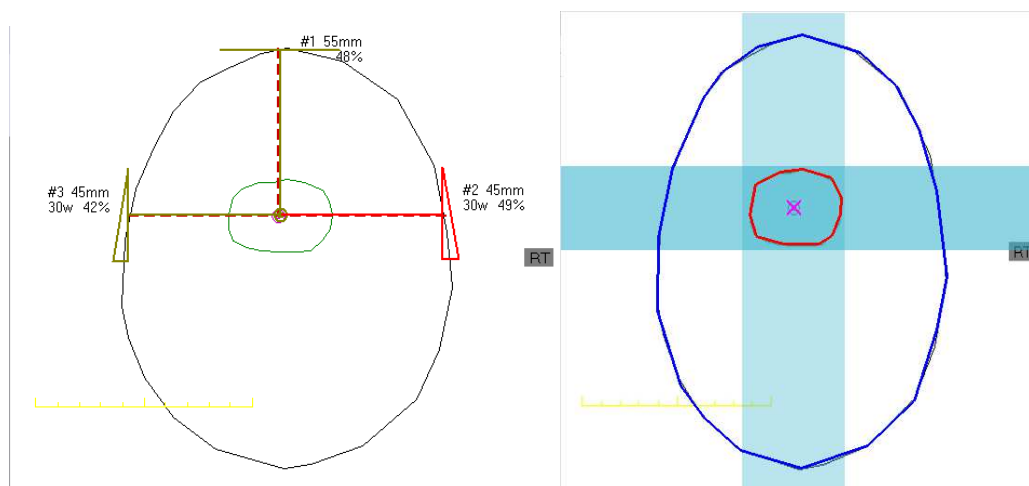
- Zaměření:** A section header.
- Konturovat a označit:** Buttons for 'Tělo' (blue), 'Cílové místo' (red), 'Kritický orgán' (green), 'Izocentrum' (red), and 'Vzdálenost 10 cm' (blue).
- Pole:** A large empty rectangular area for field definition.
- Přidat, Odebrat, Smazat vše:** Buttons below the field area.
- Váha [%]:** A numeric input field.
- Šíře [mm]:** A numeric input field.
- Úhel rotace gantry [°]:** A numeric input field.
- Plán:** A section header.
- Cílová dávka [Gy]:** A numeric input field.
- Max. dávka v KO [Gy]:** A numeric input field.
- Možnosti zobrazení:** A dropdown menu set to 'Vykreslit pole'.
- Vypočítat:** A button at the bottom.

Obr. 22: Část uživatelského rozhraní pro zadávání vstupních parametrů. Vlevo program IRPS, vpravo program RT-Plan.

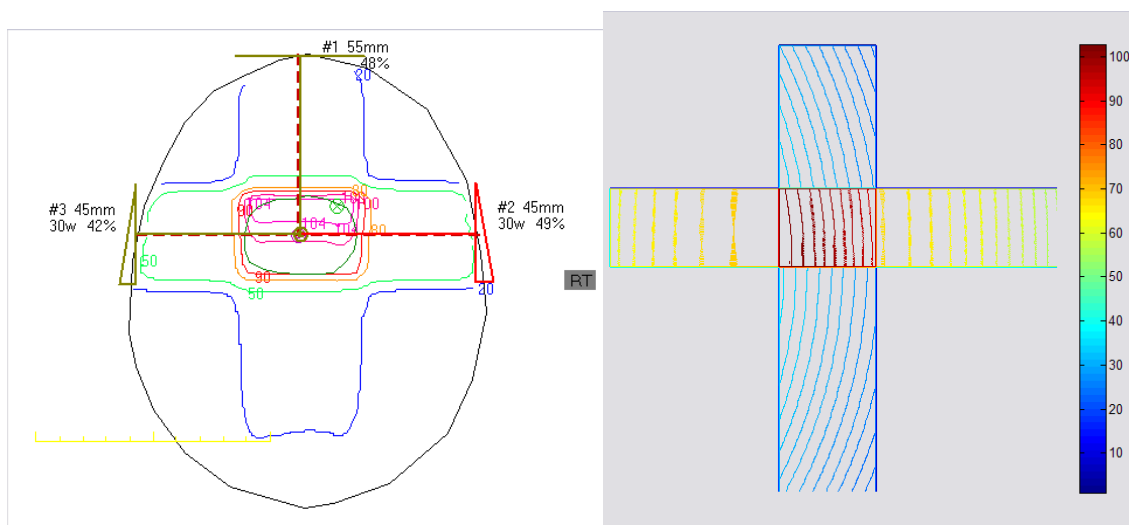
Program RT-Plan má na vstupu navíc patientská data, možnost samostatného výběru ct-snímku, konturace oblastí zájmu a zadání cílové dávky a maximální povolené dávky v kritickém orgánu. V programu IRPS jsou již konturace uloženy a nelze je měnit. Uživatel tedy může plán již na vstupu více ovlivnit. Nastavení polí je v obou programech podobné. Program RT-Plan je však oproti IRPS zjednodušen, zanedbána možnost kolimace a stínění svazku a nepracuje tedy ani s klínovými filtry. Zjednodušení je patrné rovněž v oblasti volby energie a techniky. Program RT-Plan je navržen pouze pro techniku jednoho izocentra a práci s energií 10 MV.

7.2. Vykreslení polí a distribuce dávky

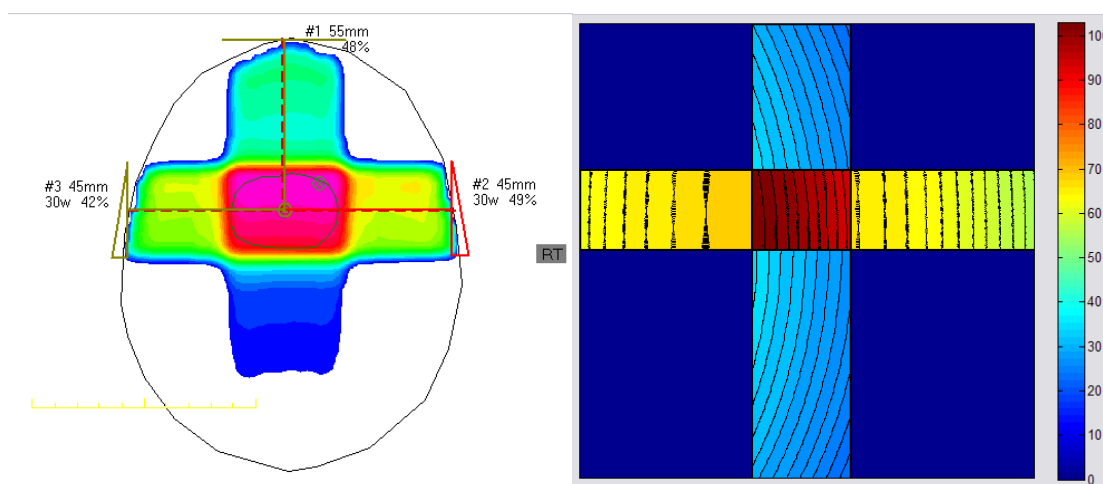
Co se týče vykreslení polí a distribuce dávek, mají oba programy opět obdobné možnosti. Vykreslení polí je v programu IRPS řešeno automaticky při zadávání parametrů, program RT-Plan pole vykreslí po volbě **vykreslit pole** v možnostech zobrazení a výpočtu distribuce dávky. Další dvě možnosti zobrazení distribuce dávky má uživatel na výběr v obou programech. Jedná se o vykreslení izodózních křivek, tedy linií spojujících body se stejnou hodnotou dávky, nebo o vrácení obrazové informace ve formě barevných polí, kdy je bodům se stejnou velikostí dávky přiřazena stejná barva.



Obr. 23: Vykreslení polí. Vlevo program IRPS, vpravo program RT-Plan.



Obr. 24: Vykreslení izodózních křivek. Vlevo program IRPS, vpravo program RT-Plan.



Obr. 25: Vykreslení distribuce dávky. Vlevo program IRPS, vpravo program RT-Plan.

7.3. Statistiky

V obou zmiňovaných programech existuje možnost zobrazení statistik plánu. Program RT-plan obsahuje základní informace o maximální, minimální a průměrné dávce v jednotlivých konturovaných oblastech a o splnění podmínek pro označení vypracování plánu za správné. Tyto podmínky definují určité limity pro výsledky statistik. Program IRPS je v tomto směru obohacen i o další statistické výsledky (modus, medián) a více testovacích kritérií.

Statistics

Points < 90% max inside target	17.3	percent
Points < 90% max outside target	23.8	percent
Total points in target	168	
Maximum tol. dose, Dmax	105.0	
Minimum tol. dose, Dmin	95.0	
Tolerance limit, T0	7.19	percent
Tol. volume (overdose), T1	10.0	percent
Tol. volume (underdose), T2	10.0	percent
Norm'n dose (at intersection)	102	

Stats based on normalised doses

Mean target dose	100.10	
Std. deviation of dose in targ	4.12	Goal
Gradient score fn., S0	4.27	> 7.50
Overdose score fn., S1	-7.26	> 9.90
Underdose score fn., S2	-3.10	> 9.90
Regret fraction for target, Rf	1.11	1.28
Normalised dose in ROI1	0.0	< 0
Normalised dose in ROI2	0.0	< 0

Close View histograms

Obr. 26: Statistiky plánu v programu IRPS.

statistiky_planu

Cílový objem

Test předávkování cíle: ☒ Splněn

Maximální dávka: 2.07

Minimální dávka: 1.89

Průměrná dávka: 1.98

Kritický orgán

Test předávkování kritického orgánu: ☒ Splněn

Maximální dávka: 8

Minimální dávka: 0

Průměrná dávka: 0.78

Ostatní tkáň

Test předávkování zdravé tkáně: ☒ Splněn

Maximální dávka: 2.08

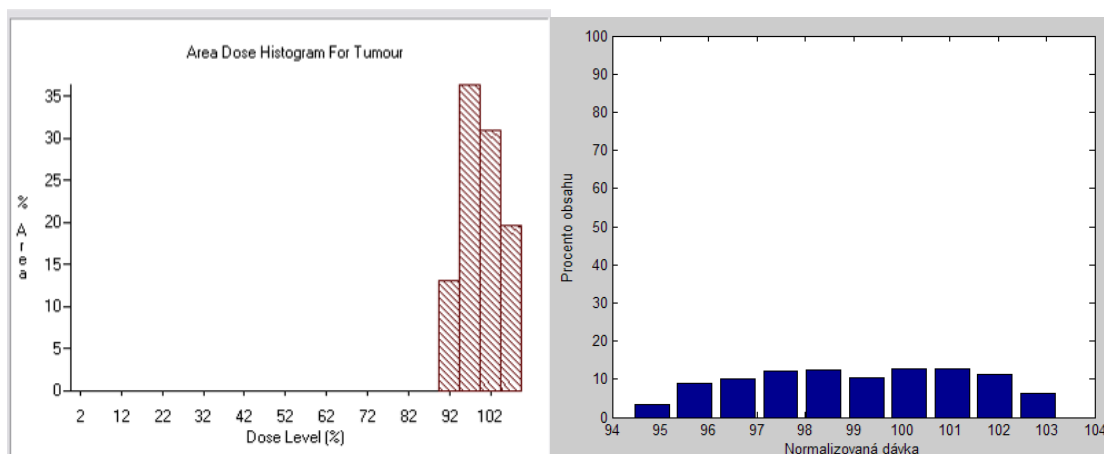
Minimální dávka: 0

Průměrná dávka: 0.5

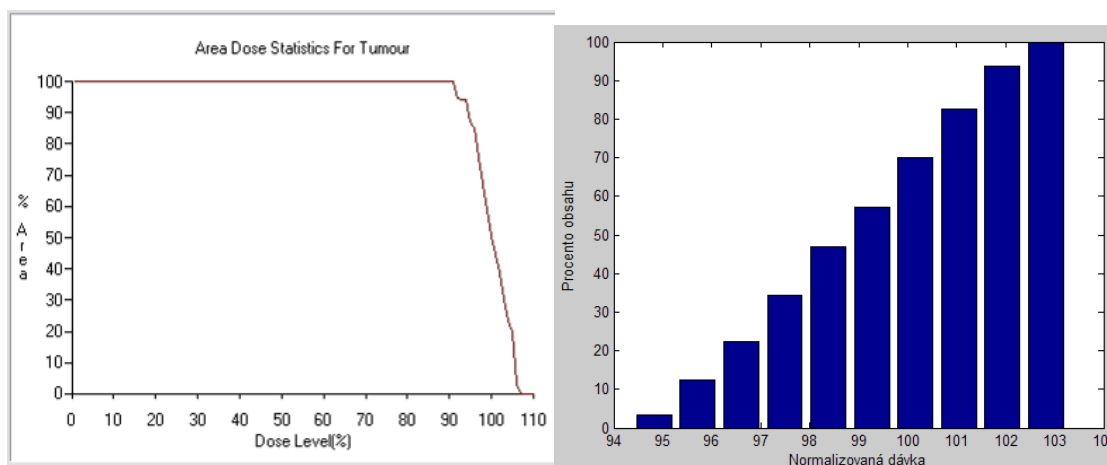
Obr. 27: Statistiky plánu v programu RT-Plan.

7.4. Grafy distribuce dávky

Po výpočtu distribuce dávky v plánu oba programy umožňují její přepočet a zobrazení v podobě histogramu nebo grafu kumulativní četnosti. Program IRPS umožňuje zobrazení těchto grafických výstupů pouze pro cílový objem. Program RT-Plan má navíc možnost zobrazení těchto grafických výstupů i pro kritický orgán.



Obr. 28: Histogram distribuce dávky v cílovém objemu. Vlevo program IRPS, vpravo program RT-Plan.



Obr. 29: Kumulativní statistika distribuce dávky v cílovém objemu. Vlevo program IRPS, vpravo program RT-Plan.

7.5. Nápořěda

Slabou stránkou programu IRPS je neexistence nápořědy přímo v programu. Nápořěda je přiřkládána v textové verzi, a to jako dokument aplikace MS Word. Tohoto problému

se program RT-Plan snaží vyvarovat. Náповědu uživatel získá jednak přidržením kurzoru myši nad objektem uživatelského rozhraní, pro který náповědu potřebuje, jednak vypsáním celé náповědy po zvolení náповědy v menu. Pro program RT-Plan byla rovněž zpracována srozumitelná uživatelská příručka, která je uvedena v přílohách (Příloha č. 1).

7.6. Možnosti ukládání

Možnosti ukládání jsou rovněž řešeny v obou zmiňovaných programech. Značnou nevýhodou programu IRPS je, že ukládá veškeré změny automaticky a uživatel tedy nemá možnost návratu k předchozí verzi. Oproti tomu program RT-Plan umožňuje uložení a opětovné načtení dat ve kterékoli fázi rozpracovanosti plánu. Uživatel má možnost vybrat cestu k úložišti i název, pod kterým bude rozpracovaný plán uložen.

Závěr

Cílem práce bylo seznámit čtenáře s principy radioterapie a se zdroji ionizujícího záření používanými v lékařství. Práce zahrnuje rovněž diskusi účinků ionizujícího záření na lidský organismus a způsobů terapie ionizujícím zářením.

Hlavní součástí práce je návrh a vytvoření jednoduché aplikace pro plánování terapie ionizujícím zářením. Aplikace byla vytvořena ve vývojovém prostředí MATLAB R2007b (verze 7.9.0.529) a odladěna ve vývojovém prostředí MATLAB R2012a (verze 7.14.0.739). V těchto verzích funguje bezpečně, spuštění v jiné verzi však může být zatíženo chybou. Tento návrh obsahuje základní knihovnu snímků poskytnutých radiologickými fyziky z oddělení radioterapie a onkologie nemocnice Nový Jičín a.s.

Aplikace byla navržena s ohledem na možnou demonstraci základních principů plánování radioterapie ve výuce. Za tímto účelem obsahuje diplomová práce v příloze možná zadání úloh pro cvičení a jedno vzorové vypracování takové úlohy (Příloha č. 2, Příloha č. 3), stejně jako srozumitelnou uživatelskou příručku (Příloha č. 1).

Mezi přednosti programu patří bezpochyby přehledné grafické prostředí, intuitivní ovládání, použití reálných CT snímků a rozsáhlé možnosti nastavení vstupních parametrů. Program je rovněž schopen adekvátně informovat uživatele o výsledcích testů kritických parametrů a základních statistických výsledcích. V neposlední řadě stojí za zmínku také grafické znázornění distribuce dávky, a to jednak jako vykreslení izodóz na ct-snímku, jednak jako histogram, či graf kumulativní četnosti ozáření.

V práci jsou demonstrovány a okomentovány výsledky návrhů radioterapie získané pomocí aplikace RT-Plan včetně stanovení kritických parametrů. Pro srovnání jsou rovněž uvedeny výsledky návrhů radioterapie získané pomocí aplikace IRPS. Demonstrace plánování v jednotlivých aplikacích jsou také zahrnuty v příloze diplomové práce (Příloha č. 2, Příloha č. 4)

Literatura a zdroje

Monografie

- [1] ROZMAN, Jiří. *Elektronické přístroje v lékařství*. Vyd. 1. Praha: Academia, 2006, 406 s. ISBN 80-200-1308-3.
- [2] KUNA, Pavel a Leoš NAVRÁTIL. *Klinická radiobiologie*. 1. vyd. Praha: Manus, 2005, 222 s. ISBN 80-865-7109-2.
- [3] NAVRÁTIL, Leoš a Jozef ROSINA. *Medicínská biofyzika*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2005, 524 s. ISBN 80-247-1152-4.
- [4] KHAN, Faiz M. *The Physics of Radiation Therapy*. Fourth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. ISBN 970-7817-8856-4.

Internetové odkazy

- [5] REICHL, Jaroslav a Martin VŠETIČKA. Rentgenové záření. REICHL, Jaroslav a Martin VŠETIČKA. *Encyklopedie fyziky* [online]. 2006, 2011 [cit. 2011-03-25]. Dostupné z: <http://fyzika.jreichl.com/index.php?sekce=browse&page=540>.
- [6] Přednosti protonové terapie. PROTON THERAPY CENTER CZECH S.R.O. *Proton Therapy Center* [online]. © 2011, 2012-04-03 [cit. 2012-04-17]. Dostupné z: <http://www.ptc.cz/cs/prednosti-protonove-terapie>.
- [7] NAVRÁTIL, Leoš, Zuzana FREITINGER SKALICKÁ, Jiří HALAŠKA, Renata HAVRÁNKOVÁ, Jiří KUBEŠ, Václav NAVRÁTIL, Jozef SABOL a Friedo ZÖLZER. *Radiobiologie* [online]. [2010] [cit. 2012-04-17]. Dostupné z: <http://fbmi.sirdik.org/>.
- [8] Zdroje ionizujícího záření. HUŠÁK, Václav. *eAMOS* [online]. 2004-2-19 [cit. 2012-04-17]. Dostupné z: http://eamos.pf.jcu.cz/amos/kra/externi/kra_7169/ch01.htm.

- [9] HYNKOVÁ, L., H. DOLEŽELOVÁ a P. ŠLAMPA. KLINIKA RADIAČNÍ ONKOLOGIE, LF MU. *Radioterapie: Učební texty pro studenty 5. roč. LF MU Brno* [online]. [cit. 2012-05-14]. Dostupné z: http://www.google.cz/url?sa=t&rct=j&q=pl%C3%A1novac%C3%AD+syst%C3%A9m+oza%C5%99ov%C3%A1n%C3%AD&source=web&cd=1&ved=0CFoQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.mou.cz%2Fradioterapie--ucebni-texty-pro-studenty-5-roc-lf-mu-brno%2Ffile.html%3Fid%3D16&ei=3wKxT_WxL4LNtAbqzYm0BA&usg=AFQjCNE9koru63kpBpLCoR02P367DSzZQA&cad=rja
- [10] Pro lékaře: Přehled diagnóz MKN 10. *Komplexní onkologické centrum* [online]. 26. 2. 2010 [cit. 2012-05-16]. Dostupné z: <http://www.koc.cz/pro-lekare/prehled-diagnoz-mkn-10/>

Seznam použitých zkratek

DNA	Deoxyribonukleová kyselina.
ANO	Akutní nemoc z ozáření.
CT	Computed Tomography – počítačová tomografie.
RTG	Rentgenové záření, náhrada adjektiva „rentgenový“.
LDR	Low dose rate – brachyterapie s nízkým dávkovým příkonem.
MDR	Medium dose rate – brachyterapie se středním dávkovým příkonem.
HDR	High dose rate – brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem.
PDR	Pulse dose rate – brachyterapie s impulsním dávkovým příkonem.
OAR	Organ at risk – kritický orgán, orgán s vysokou radiosenzitivitou vzhledem k volbě velikosti dávky na frakci.
GTV	Gross tumor volume – objem nádoru je rozlišitelný na zobrazovacích a klinických vyšetřeních;
CTV	Clinical target volume – objem zahrnující GTV, rozšířený o oblasti možného, ale neprokázaného šíření nádoru.
PTV	Planning target volume – objem zahrnující CTV, rozšířený o určitý bezpečnostní lem, který bere v úvahu nejistoty související s nepřesnostmi radioterapie a pohyby tkání v pacientovi.
3D-CRT	3D Conform radiation therapy – 3D konformní radioterapie.
IMRT	Intensity modulated radiation therapy – Radioterapie s modulovanou intenzitou.
SRT	Stereotactic radiation therapy – Stereotaktická radioterapie.
IGRT	Image guided radiation therapy – techniky radioterapie řízené obrazem.
DVH	Dose-volume histogram – histogram rozložení dávky v daném objemu.

Seznam příloh

PŘÍLOHA Č. 1:

PROGRAM RTPLAN – UŽIVATELSKÁ PŘÍRUČKA

Menu – Záložka Soubor

Menu – Záložka Zobrazit

Menu – Záložka Nástroje

Menu – Záložka Náповěda

Panel Pacient

Panel Zaměření

Panel Pole

Panel Plán

PŘÍLOHA Č. 2:

PROGRAM RTPLAN – VZOROVÉ CVIČENÍ (OZAŘOVACÍ PLÁN PROSTATY)

Zadání

Postup

Obrazová dokumentace práce s programem

PŘÍLOHA Č. 3:

VZOROVÁ ZADÁNÍ CVIČENÍ

Ozařovací plán hypofaryngu

Ozařovací plán jícnu

Ozařovací plán močového měhýře

PŘÍLOHA Č. 4:

PROGRAM IRPS – VZOROVÉ CVIČENÍ (OZAŘOVACÍ PLÁN PRSU)

Zadání

Postup

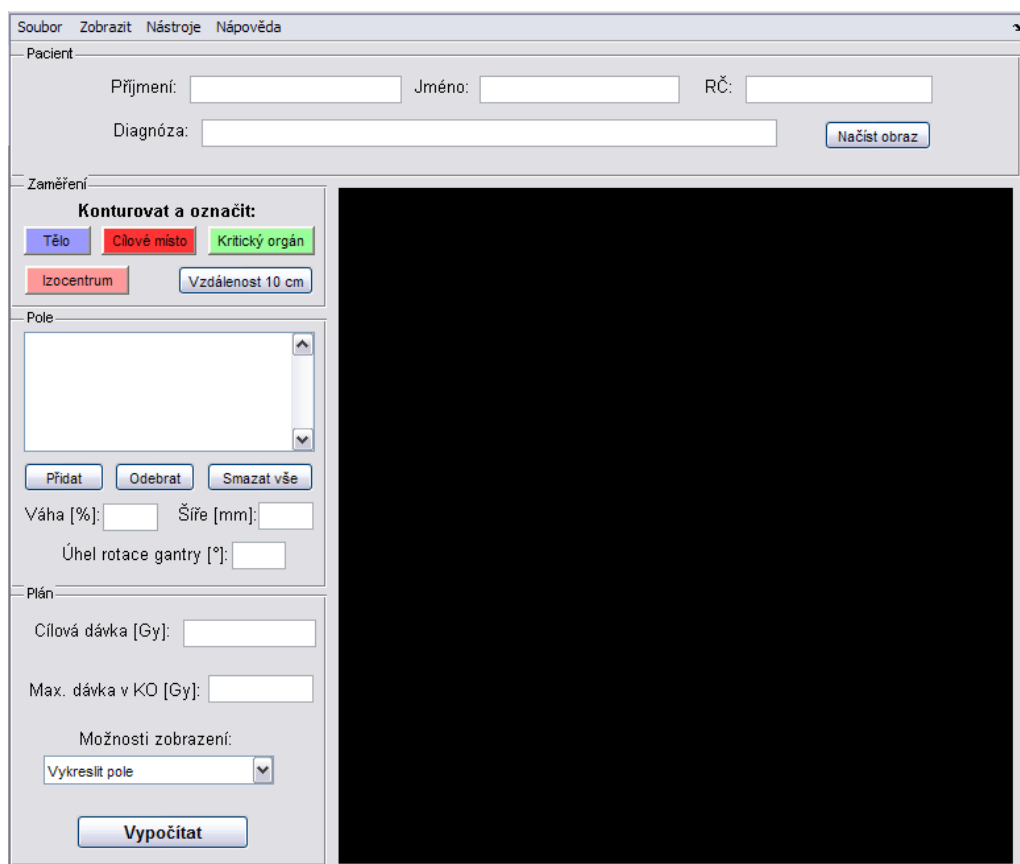
Obrazová dokumentace práce s programem

Příloha č. 1:

Program RTPlan – Uživatelská příručka

Program RTPlan byl vytvořen jako základní návrh aplikace pro plánování terapie ionizujícím zářením. Jedná se o jednoduchou simulaci programů využívaných v praxi, která však neodpovídá jejich složitosti a jednotlivé parametry tedy nemusí odpovídat skutečnosti. Program vznikl za účelem názorného představení základních požadavků plánování radioterapie s ohledem na možné využití ve výuce. Předkládaný program byl vytvořen ve vývojovém prostředí MATLAB R2007b (verze 7.9.0.529) a odladěn ve vývojovém prostředí MATLAB R2012a (verze 7.14.0.739). Pro zajištění správné funkce je nutné spouštět program v jedné z uvedených verzí prostředí MATLAB. Spuštění ve verzi jiné může být zatíženo chybami. Program se spouští přes m-file **navrh1.m**.

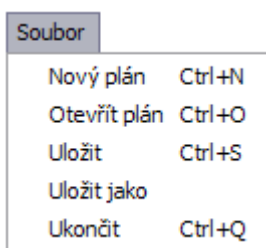
Po spuštění se otevře aplikace RTPlan, jejíž vzhled je patrný z obrázku (Obr. 1). Aplikace obsahuje menu a několik panelů pro úpravu jednotlivých charakteristik plánu.



Obr. 1: Vzhled aplikace RTPlan.

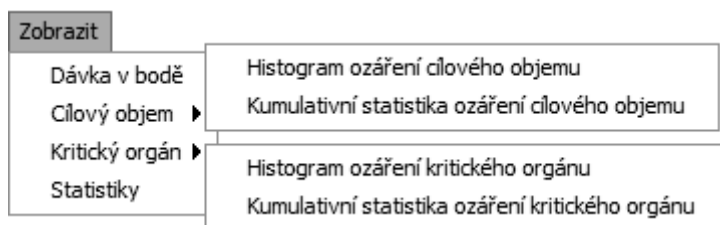
Menu – Záložka Soubor

Volba **Nový plán** otevře čistý plán pro vytvoření zcela nového plánu, funkci je možné vyvolat klávesovou zkratkou Ctrl+N. Volba **Otevřít plán** umožní otevřít již existující plán uložený v počítači, funkci je možné vyvolat klávesovou zkratkou Ctrl+O. Volba **Uložit** uloží provedené změny v aktuálně otevřeném plánu, nebyl-li plán dosud uložen, otevře funkci Uložit jako. Funkci je možné vyvolat klávesovou zkratkou Ctrl+S. Volba **Uložit jako** otevře okno s možnostmi ukládání. Volba **Ukončit** ukončí program. Funkci je možné vyvolat klávesovou zkratkou Ctrl+Q.



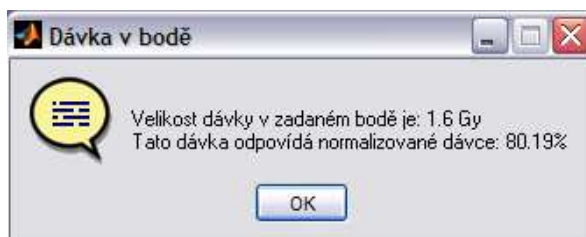
Obr. 2: Program RTPlan – Menu/Soubor.

Menu – Záložka Zobrazit



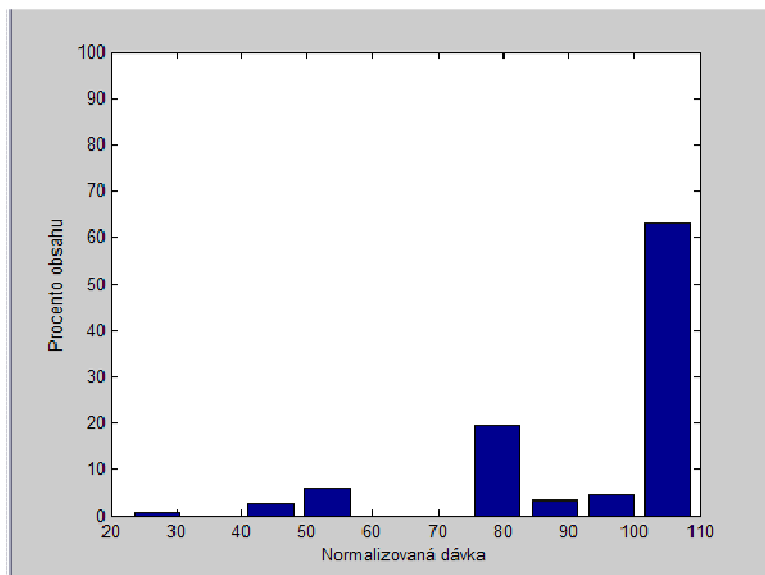
Obr. 3: Program RTPlan – Menu/Zobrazit.

Volba **Dávka v bodě** umožní uživateli kliknutím levým tlačítkem myši zobrazit velikost dávky v zadaném bodě.

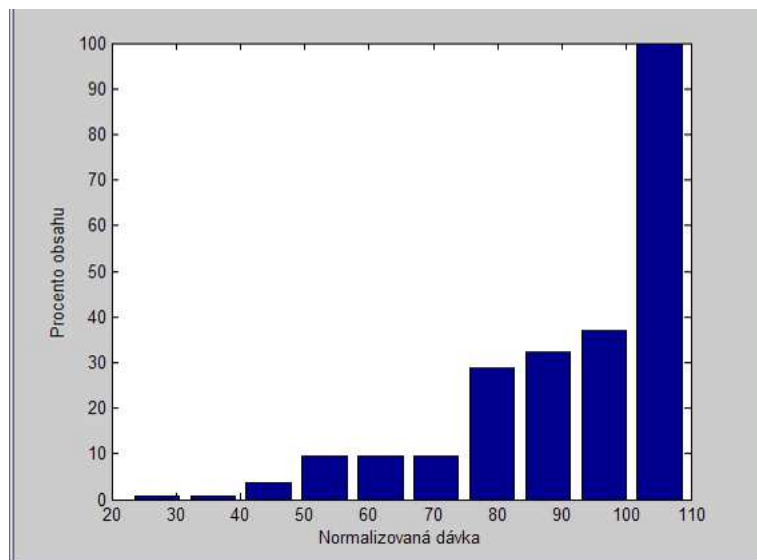


Obr. 4: Dialogové okno pro zjištění dávky ve zvoleném bodě.

Volba **Cílový objem / Histogram ozáření cílového objemu** umožní uživateli zobrazit histogram rozložení velikostí dávek v objemu konturovaném uživatelem jako cílové místo. Obdobně volba **Kritický orgán / Histogram ozáření kritického orgánu** zobrazí tyto charakteristiky pro objem konturovaný uživatelem jako kritický orgán.



Obr. 5: Histogram ozáření oblasti zájmu



Obr. 6: Kumulativní statistika ozáření oblasti zájmu

Volba **Cílový objem / Kumulativní statistika ozáření cílového objemu** umožní uživateli zobrazit graf kumulativní statistiky velikostí dávek v objemu konturovaném uživatelem jako cílové místo. Kumulativní statistika tedy vychází z histogramu rozložení dávek, je jejím jiným zobrazením. Podobně volba **Kritický orgán / Kumulativní**

statistika ozáření kritického orgánu umožní uživateli zobrazit graf kumulativní statistiky velikostí dávek v objemu konturovaném uživatelem jako kritický orgán.

The screenshot shows a software window titled 'statistiky_planu'. It contains three sections of statistics:

Cílový objem	
Test předávkování cíle:	☐ Splněn
Maximální dávka:	2.21
Minimální dávka:	0.3
Průměrná dávka:	1.94

Kritický orgán	
Test předávkování kritického orgánu:	☒ Splněn
Maximální dávka:	0.34
Minimální dávka:	0
Průměrná dávka:	0.15

Ostatní tkáň	
Test předávkování zdravé tkáně:	☒ Splněn
Maximální dávka:	2.1
Minimální dávka:	0
Průměrná dávka:	0.38

Obr. 7: Statistiky plánu

Volba **Statistiky** umožní uživateli zobrazit veškeré číselné informace týkající se aktuálního plánu a výsledky testů. Výpočty jsou založeny na relativní dávce v % vztažené k zadané maximální dávce pro každý jeden bod scény. Statistiky zobrazují pro objem konturovaný jako cílový objem tyto informace:

- Test předávkování cíle: Cílem je, aby minimálně 90% objemu cíle dosáhlo minimálně 90 % normalizované dávky. Je-li podmínka splněna, označí se ve statistikách fajfkou.
- Maximální dávka: maximální relativní dávka ze všech bodů v cílovém objemu.
- Minimální dávka: minimální relativní dávka ze všech bodů v cílovém objemu.
- Průměrná dávka: průměrná relativní dávka ze všech bodů v cílovém objemu.

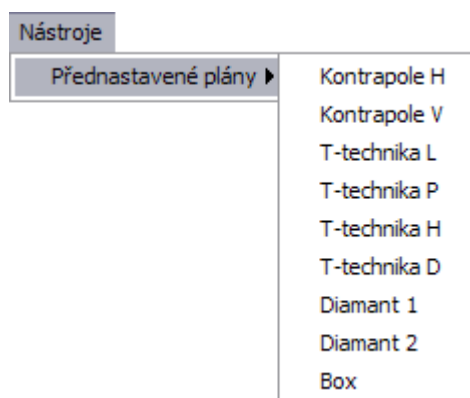
Statistiky zobrazují pro objem konturovaný jako kritický orgán tyto informace:

- Test předávkování kritického orgánu: Cílem je, aby všechny body v objemu kritického orgánu měly hodnotu dávky nižší než je zadaná maximální dávka pro kritický orgán. Je-li podmínka splněna, označí se ve statistikách fajfkou.
- Maximální dávka: maximální relativní dávka ze všech bodů v kritickém orgánu.
- Minimální dávka: minimální relativní dávka ze všech bodů v kritickém orgánu.
- Průměrná dávka: průměrná relativní dávka ze všech bodů v kritickém orgánu.

Statistiky zobrazují pro objem konturovaný jako tělo (minus cílový objem a kritický orgán) tyto informace:

- Test předávkování tkání: Cílem je, aby všechny ostatní tkáně obdržely průměrnou dávku maximálně 20 %. Je-li podmínka splněna, označí se ve statistikách fajfkou.
- Maximální dávka: maximální relativní dávka ze všech bodů v ostatních tkáních.
- Minimální dávka: minimální relativní dávka ze všech bodů v ostatních tkáních.
- Průměrná dávka: průměrná relativní dávka ze všech bodů v ostatních tkáních.

Menu – Záložka Nástroje



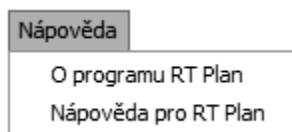
Obr. 8: Program RTPlan – Menu/Nástroje.

Volba **Přednastavené plány** automaticky vyplní charakteristiky v panelu pole. K dispozici jsou tyto plány:

- **Kontrapole H** nadefinuje dvě pole o váze 50% a šíři 100 mm. Polohu gantry nastaví na hodnotu 90° pro první pole a 270° pro pole druhé.
- **Kontrapole V** nadefinuje dvě pole o váze 50% a šíři 100 mm. Polohu gantry nastaví na hodnotu 0° pro první pole a 180° pro pole druhé.
- **T-technika L** nadefinuje tři pole o váze 34% a šíři 100 mm. Polohu gantry nastaví na hodnotu 0° pro první pole, 180° pro druhé pole a 270° pro pole třetí.

- **T-technika P** nadefinuje tři pole o váze 34% a šíři 100 mm. Polohu gantry nastaví na hodnotu 0° pro první pole, 90° pro druhé pole a 180° pro pole třetí.
- **T-technika H** nadefinuje tři pole o váze 34% a šíři 100 mm. Polohu gantry nastaví na hodnotu 0° pro první pole, 90° pro druhé pole a 270° pro pole třetí.
- **T-technika D** nadefinuje tři pole o váze 34% a šíři 100 mm. Polohu gantry nastaví na hodnotu 90° pro první pole, 180° pro druhé pole a 270° pro pole třetí.
- **Diamant 1** nadefinuje čtyři pole o váze 25% a šíři 100 mm. Polohu gantry nastaví na hodnotu 30° pro první pole, 120° pro druhé pole, 210° pro třetí pole a 300° pro pole čtvrté.
- **Diamant 2** nadefinuje čtyři pole o váze 25% a šíři 100 mm. Polohu gantry nastaví na hodnotu 60° pro první pole, 150° pro druhé pole, 240° pro třetí pole a 330° pro pole čtvrté.
- **Box** nadefinuje čtyři pole o váze 25% a šíři 100 mm. Polohu gantry nastaví na hodnotu 0° pro první pole, 90° pro druhé pole, 180° pro třetí pole a 270° pro pole čtvrté.

Menu – Záložka Náповěda



Obr. 9: Program RTPlan – Menu/Náповěda.

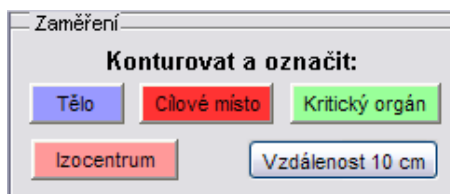
Volba **O programu RT Plan** zobrazí informace o verzi programu, autorovi, verzi Matlabu, ve které byl program zpracován a datu poslední revize. Volba **Náповěda pro RT Plan** spustí okno náповědy, ve kterém jsou uvedeny všechny informace z této kapitoly.

Panel Pacient

Obr. 10: Program RTPlan – Panel Pacient

Panel **Pacient** umožní uživateli vložit informace o pacientovi, pro nějž je plán zpracován. Ukládá jméno, příjmení, rodné číslo a diagnózu pacienta. Teprve po vyplnění těchto údajů se odemkne tlačítko **Načíst obraz**, které otevře knihovnu snímků a umožní uživateli vybrat snímek, pro který bude plán zpracovávat. Kolonka RČ je navíc opatřena kontrolou správnosti rodného čísla a v případě špatného zadání rodného čísla vypíše upozornění.

Panel Zaměření



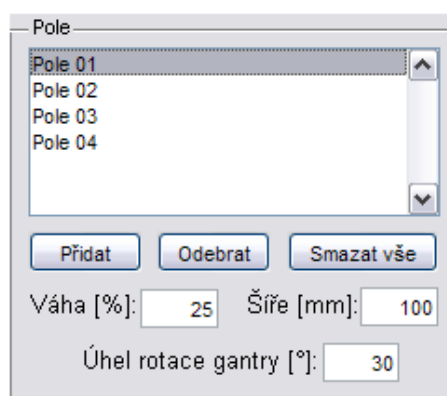
Obr. 11: Program RTPlan – Panel Zaměření.

Tlačítko **Tělo** umožní uživateli konturovat obvod těla v CT snímku. Konturace probíhá postupným zadáním bodů po obvodu těla pomocí levého tlačítka myši. Poslední bod konturace je pak zadán pomocí pravého tlačítka myši. Program následně všechny tyto body propojí. Není – li konturováno tělo, nelze zadávat ostatní kontury.

Tlačítko **Cílové místo** umožní stejným způsobem uživateli konturovat v CT snímku cílový objem (nádor). Jako cílový objem je chápán objem, kam je třeba dodat co nejvyšší dávku záření. Tlačítko **Kritický orgán** pak na stejném principu umožní uživateli konturovat zdravou radiosenzitivní tkáň nebo orgán, který je třeba před zářením co nejvíce uchránit. Tlačítko **Izocentrum** umožní uživateli stiskem levého tlačítka myši v obrázku zvolit střed rotace gantry, do kterého budou směřovat všechna dále definovaná pole. Aby byl program schopen adekvátně pracovat s velikostmi, vzdálenostmi a obsahy konturovaných oblastí, je nutné v CT snímku zadat vzdálenost deseti centimetrů (100 mm) pomocí tlačítka **Vzdálenost 10 cm**. Tuto vzdálenost uživatel zadá kliknutím levým tlačítkem myši na dva body v obraze vzdálené od sebe 10 cm. Za tímto účelem je v CT snímcích uvedeno měřítko.

Vzhledem k tomu, že se jedná o pouze o simulaci plánovacích systémů využívaných v praxi, lze pro zjednodušení vytvořit pouze jednu konturaci/označení každého druhu. V případě opětovného stisknutí tlačítka je předchozí konturace/označení vymazáno.

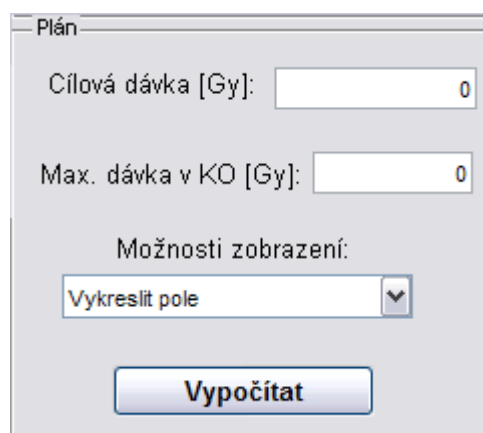
Panel Pole



Obr. 12: Program RTPlan – Panel Pole

Tlačítko **Přidat** přidá do ozařovacího plánu nové pole. Program umožňuje přidat až 12 polí. Tlačítko **Odebrat** odstraní ze seznamu aktuálně označené pole. Tlačítko **Smazat vše** odstraní z ozařovacího plánu všechna pole. Pro každé jedno pole lze po jeho označení v seznamu definovat bližší charakteristiky. **Váha pole** udává, jakou váhu v procentech dané pole bude mít (rozsah 1–100%). **Šíře pole** udává šířku paprsku vyzářeného z daného pole (rozsah 10 – 400 mm). **Úhel rotace gantry** udává polohu ozařovače vzhledem k izocentru (rozsah 1 – 360°). Tato poloha bude ležet ve středu daného pole. Úhel vzrůstá po směru hodinových ručiček od 0° na 12 hodinách, přes 90° na 3 hodinách, 180° na 6 hodinách a 270° na 9 hodinách až po 360° na 12 hodinách (0°=360°).

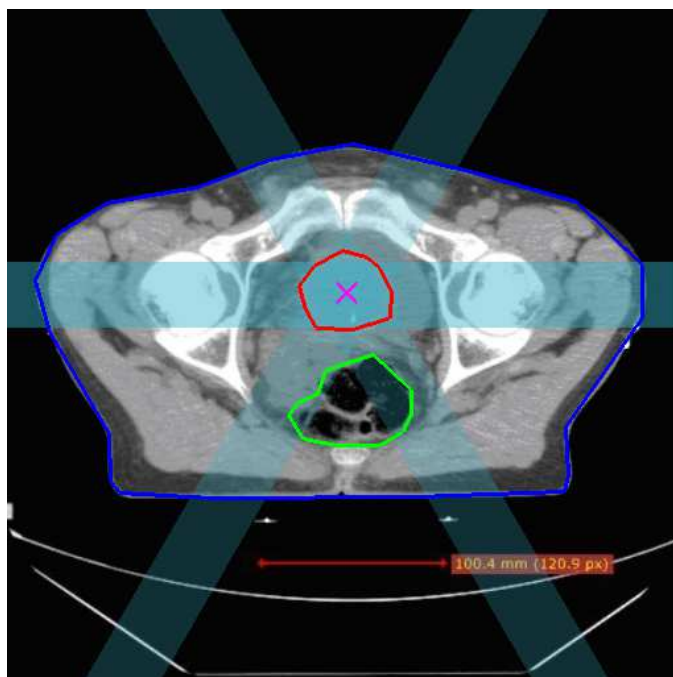
Panel Plán



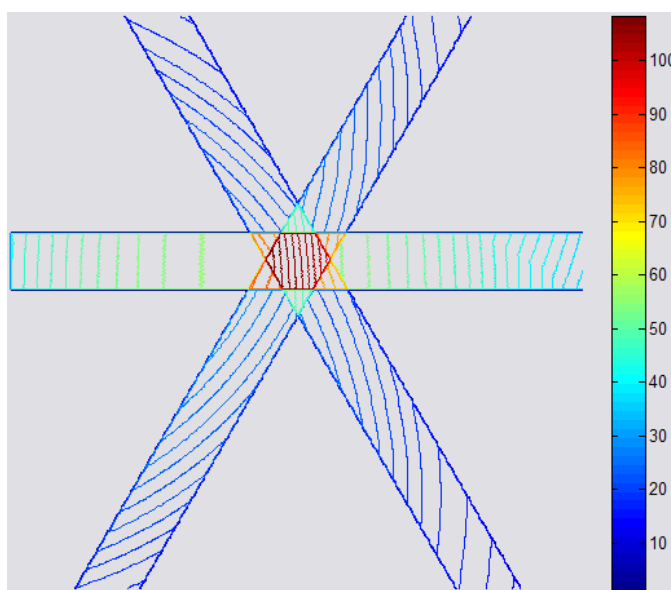
Obr. 13: Program RTPlan – Panel Plán

Pole **Cílová dávka** umožní uživateli zadat velikost dávky v Gy, která má být dodána do cílového objemu. Pole **Max. dávka v KO** umožní uživateli zadat velikost dávky v Gy, která nesmí být překročena v objemu kritického orgánu. Volba **Možnosti zobrazení** umožní uživateli zvolit, jakým způsobem mají být v obraze vykresleny izodózní křivky:

- Volba **vykreslit pole** zobrazí v obrázku definovaná pole v závislosti na jejich váze, šíři a úhlu působení.

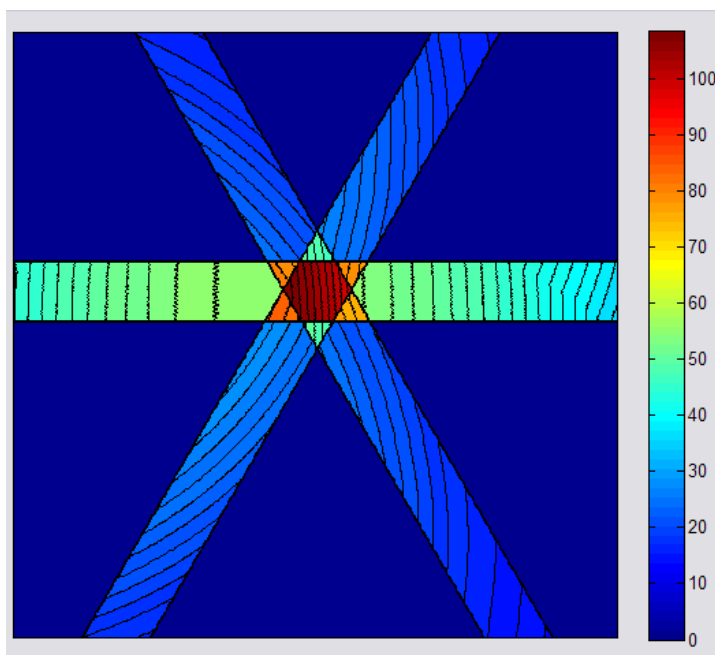


Obr. 14: Vykreslení polí v programu RT – Plan.



Obr. 15: Vyznačení izodóz pro aktuální plán v programu RT – Plan.

- Volba **vyznačit izodózy** vykreslí distribuci dávky jako linie. Linie jsou rozlišeny barvou v závislosti na velikosti dávky, jaká je v bodech, kterými daná izodóza prochází. Vykreslení je doplněno legendou pro jednotlivé barvy.
- Volba **vykreslit izodózy** vykreslí plochy se stejnou hodnotou dávky stejnou barvou. Vykreslení je doplněno legendou pro jednotlivé barvy.



Obr. 16: Vykreslení izodóz pro aktuální plán v programu RT – Plan.

Tlačítko **Vypočítat** provede interně veškeré definované výpočty a vykreslí do pracovního prostoru jednu ze tří výše popsaných možností zobrazení v závislosti na tom, která je zrovna vybrána.

Příloha č. 2:

Program RTPlan – vzorové cvičení (ozařovací plán prostaty)

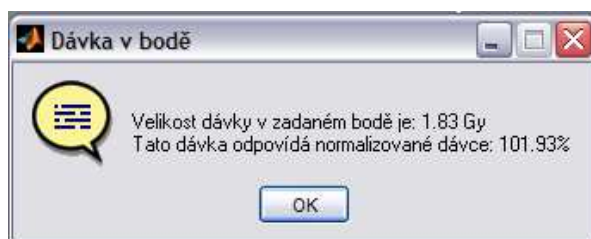
Zadání

Karcinom prostaty má číslo MKN C.61. Při radioterapii je jako ozařovací objem volena oblast prostaty a semenných váčků plus spádová lymfatika. Celková dávka by měla dosahovat ve spádové lymfatické tkáni 50 Gy, v semenných váčcích 60 Gy a pro samotnou prostatu až 70 Gy. Dávka na frakci má pak velikost 1,8 Gy. Za kritické orgány jsou v této oblasti považovány rektum a tenké střevo. Pro tento isocentrický plán, by měla být použita technika 4 polí (box). [10]

Postup

- Zvolte techniku box v přednastavených plánech nebo techniku čtyř polí.
- Zadejte pro první pole váhu 100%, šíři 75 mm a úhel gantry 90°.
- Zadejte pro druhé pole váhu 20%, šíři 85 mm a úhel gantry 180°.
- Zadejte pro první pole váhu 100%, šíři 75 mm a úhel gantry 270°.
- Zadejte pro první pole váhu 20%, šíři 85 mm a úhel gantry 360°.
- Jako cílovou dávku zadejte požadovanou dávku na frakci, tedy 1,8 Gy.
- Jako maximální dávku v kritickém orgánu zadejte polovinu cílové dávky na frakci, tedy 0,9 Gy.
- Zvolte možnost zobrazení distribuce dávky v pracovním prostoru a stiskněte tlačítko vypočítat.

Obrazová dokumentace práce s programem



Obr. 17: Velikost dávky v bodě izocentra zjištěná pomocí menu **Zobrazit / Dávka v bodě**.

statistiky_planu

Cílový objem

Test předávkování cíle: ☒ Splněn

Maximální dávka: 1.85

Minimální dávka: 1.8

Průměrná dávka: 1.83

Kritický orgán

Test předávkování kritického orgánu: ☒ Splněn

Maximální dávka: 0.31

Minimální dávka: 0

Průměrná dávka: 0.29

Ostatní tkáň

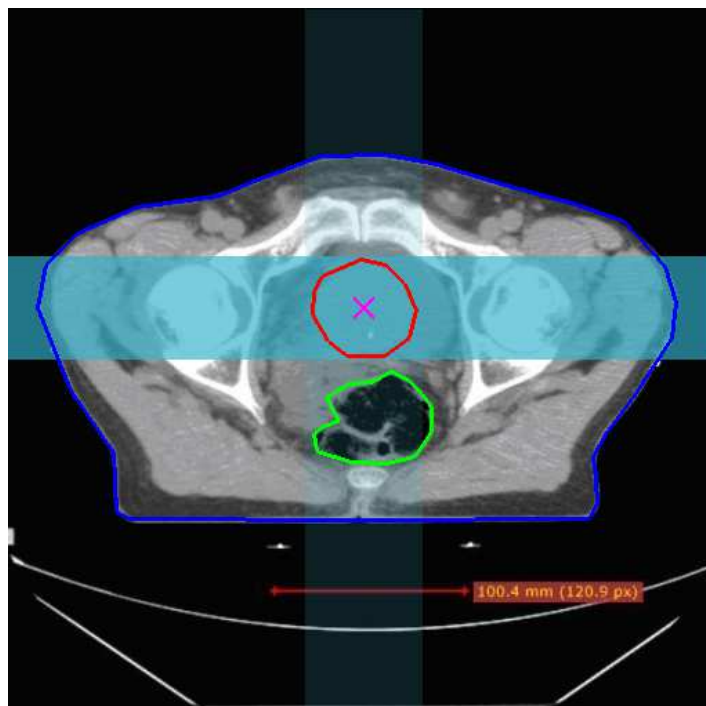
Test předávkování zdravé tkáně: ☒ Splněn

Maximální dávka: 1.85

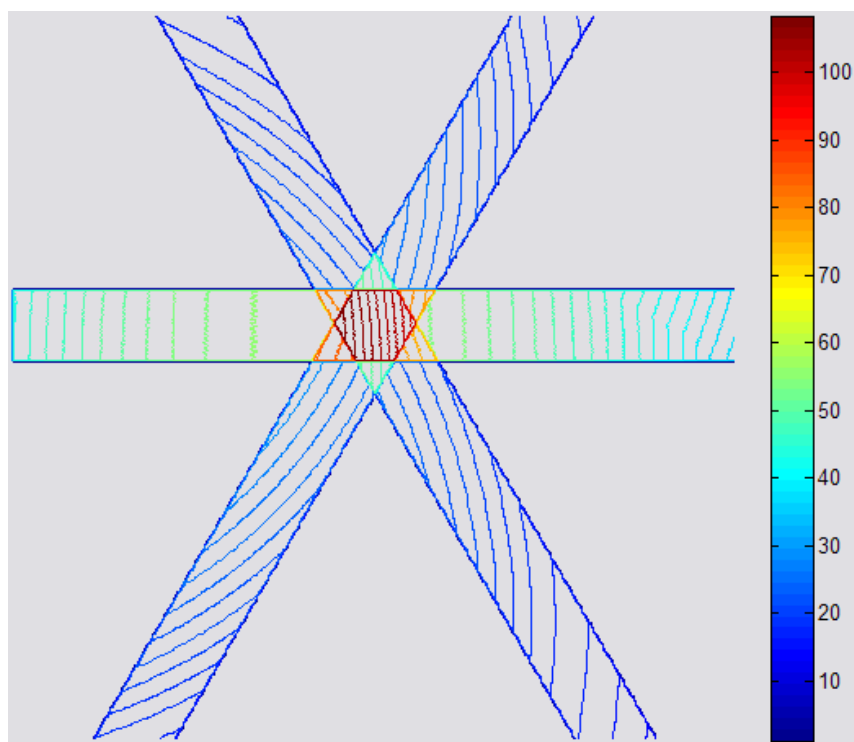
Minimální dávka: 0

Průměrná dávka: 0.51

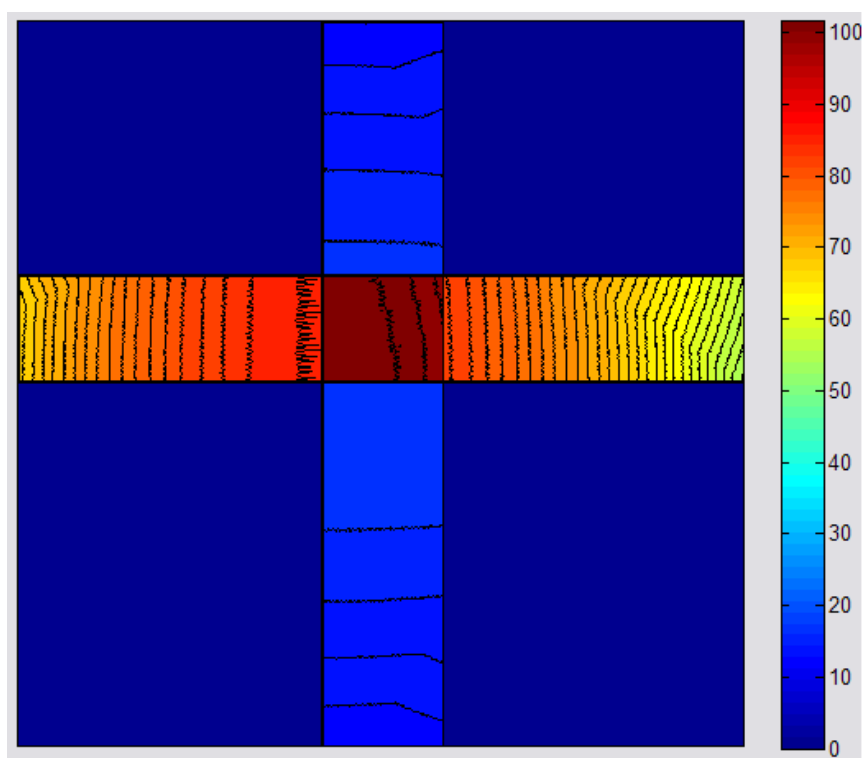
Obr. 18: Statistiky plánu zjištěné pomocí menu **Zobrazit / Statistiky**.



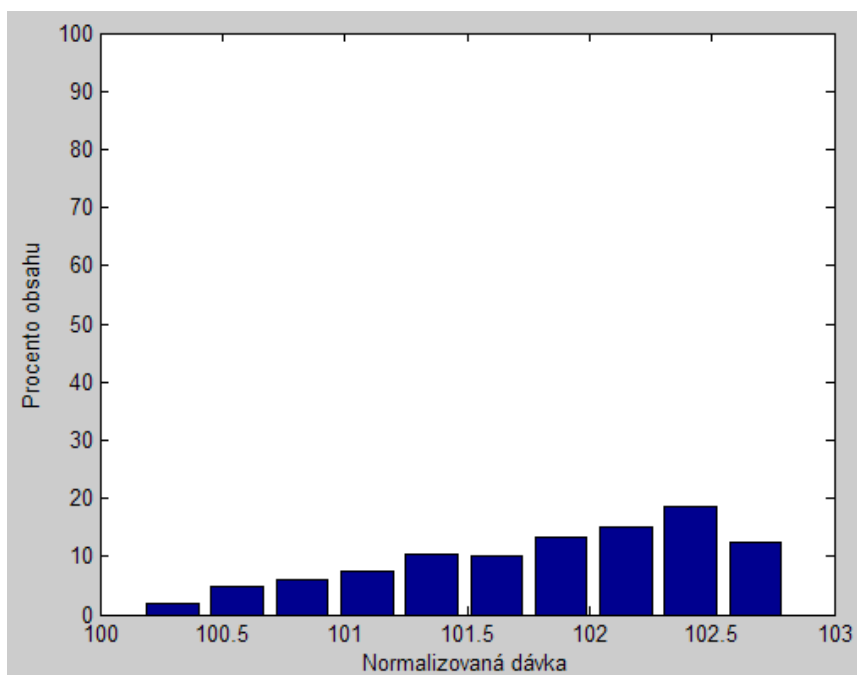
Obr. 19: Vykreslení polí definovaných v plánu.



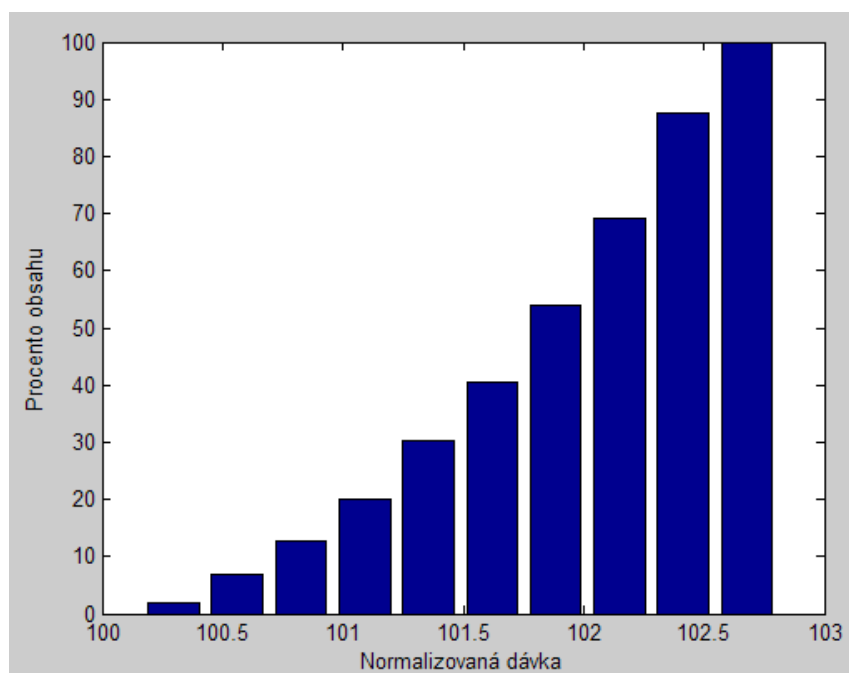
Obr. 20: Vyznačení izodóz pro aktuální plán.



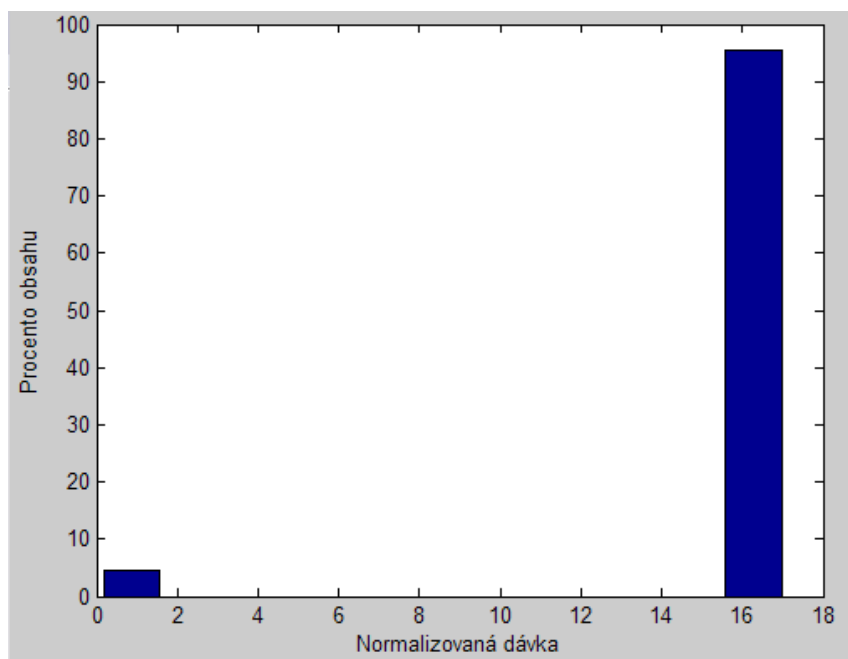
Obr. 21: Vykreslení izodóz pro aktuální plán.



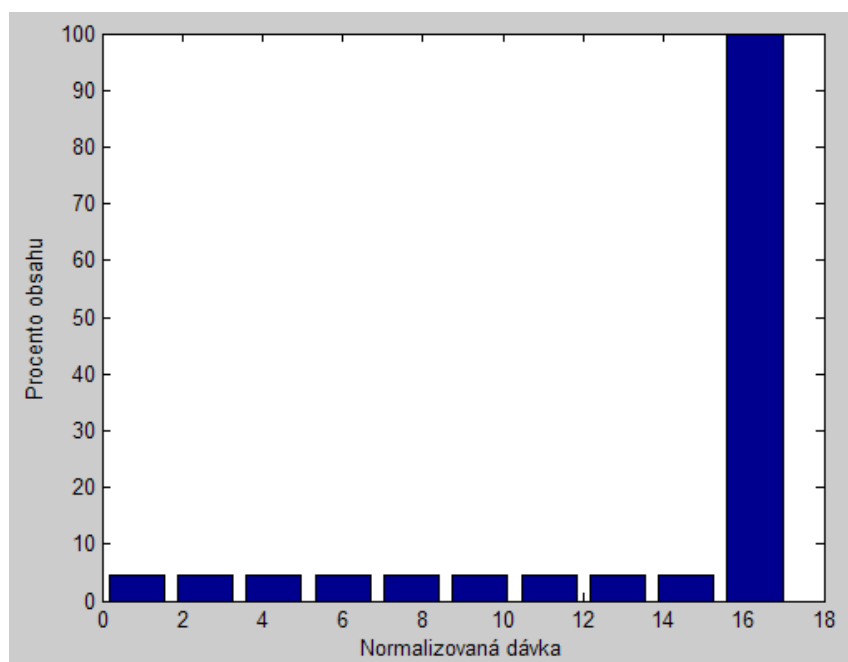
Obr. 22: Histogram rozložení normalizované dávky v cílovém objemu.



Obr. 23: Kumulativní statistika rozložení normalizované dávky v cílovém objemu.



Obr. 24: Histogram rozložení normalizované dávky v kritickém orgánu.



Obr. 25: Kumulativní statistika rozložení normalizované dávky v kritickém orgánu.

Obr. 26: Volba vykreslit pole

Příloha č. 3:

Vzorová zadání cvičení

Ozařovací plán hypofaryngu

Nádory hlavy a krku mají čísla MKN C.00 až C.14. Celková dávka by měla dosahovat pro primární nádor s lemem a spádovou lymfatickou tkáň 50 Gy, pro postiženou či vysoce rizikovou spádovou lymfatickou tkáň vyjma zadních krčních uzlin 20 Gy. Dávka na frakci má pak velikost 2 Gy. Pro plánování ozařování horního krku jsou využívána dvě pole laterolaterální, 2 konvergentní pole nebo technika 3 polí (T technika). Pro plánování ozařování dolního krku pak přímé pole. Za kritický orgán je v této oblasti považována mícha. [10]

Ozařovací plán jícnu

Karcinom jícnu má číslo MKN C.15. Celková dávka by měla dosahovat pro primární nádor s lemem 50 – 60 Gy. Dávka na frakci má pak velikost 1,8 – 2 Gy. Pro plánování ozařování jícnu jsou využívána 3 pole (přední + 2 šikmá) nebo 2 protilehlá pole. Za kritické orgány jsou v této oblasti považovány mícha a plíce. [10]

Ozařovací plán močového měchýře

Karcinom močového měchýře má číslo MKN C.67. Celková dávka by měla dosahovat pro primární tumor s lemem 66 Gy a pro močový měchýř, vnitřní a společné ilické uzliny 44 Gy. Dávka na frakci má pak velikost 1,8 – 2 Gy. Pro plánování ozařování močového měchýře je využívána technika 4 polí (technika „box“). Za kritické orgány jsou v této oblasti považovány tenké střevo a rektum. [10]

Příloha č. 4:

Program IRPS – vzorové cvičení (ozařovací plán prsu)

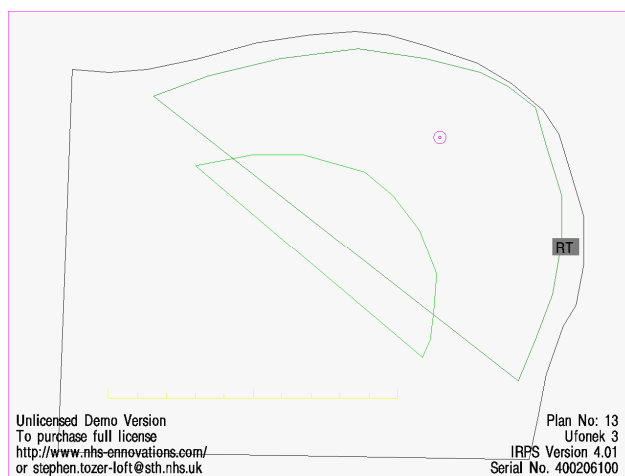
Zadání

Pro tento isocentrický plán, by měla být použita téměř stejná protilehlá pole. Rozhodněte o vhodných úhlech klínů k vyrovnání nesouměrnosti a snížení hustoty dávky v plicích. Vyhněte se hotspotům na vstupních a výstupních regionech, a v oblastech, ve kterých je zvýšená intenzita záření z polí.

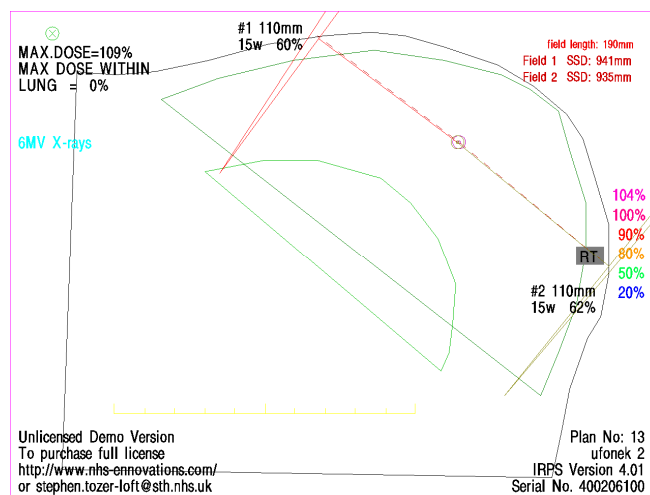
Postup

- Použijte dvou protilehlých isocentrických polí velikosti 6 MV. Mezi osami polí nemusí být přesně 180 stupňů.
- Zkuste použít úhlu gantry 306 stupňů pro střední zářící pole a 129 stupňů pro boční zářící pole.
- Zkuste u obou polí použít klínů o úhlu 15 stupňů klínů s jejich širšími konci umístěnými více dopředu.
- Zadejte šířku pole 110 mm.
- Zvolte váhu 60% na mediální pole a 62% na postranní pole.

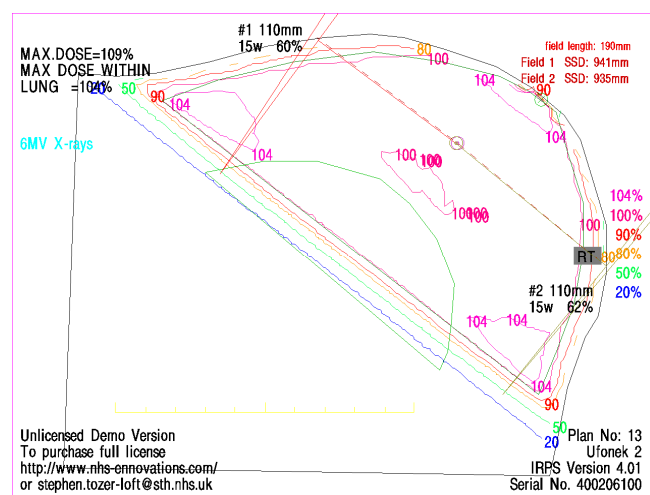
Obrazová dokumentace práce s programem



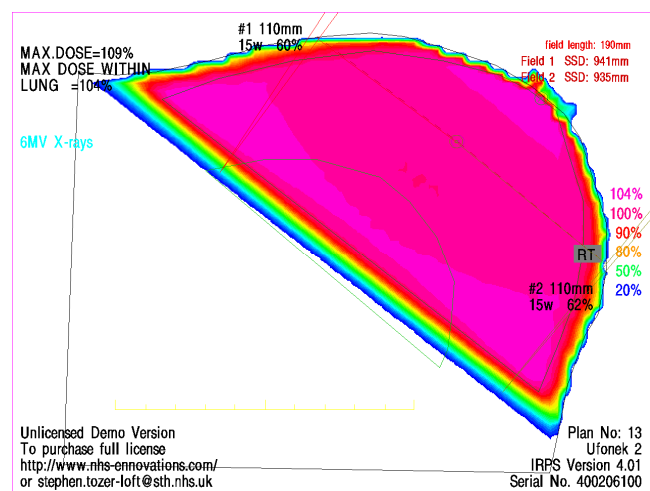
Obr. 27: IRPS – Konturované tělo, izocentrum, cílový objem a rizikový orgán (plíce).



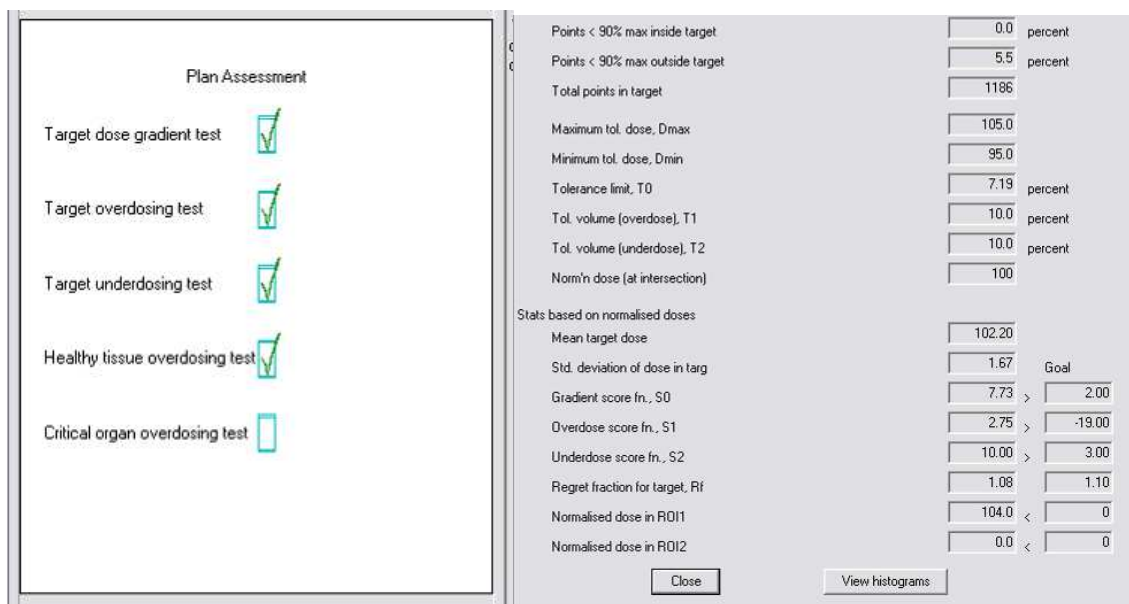
Obr. 28: IRPS – Stanovení počtu polí a jejich charakteristik podle návodu.



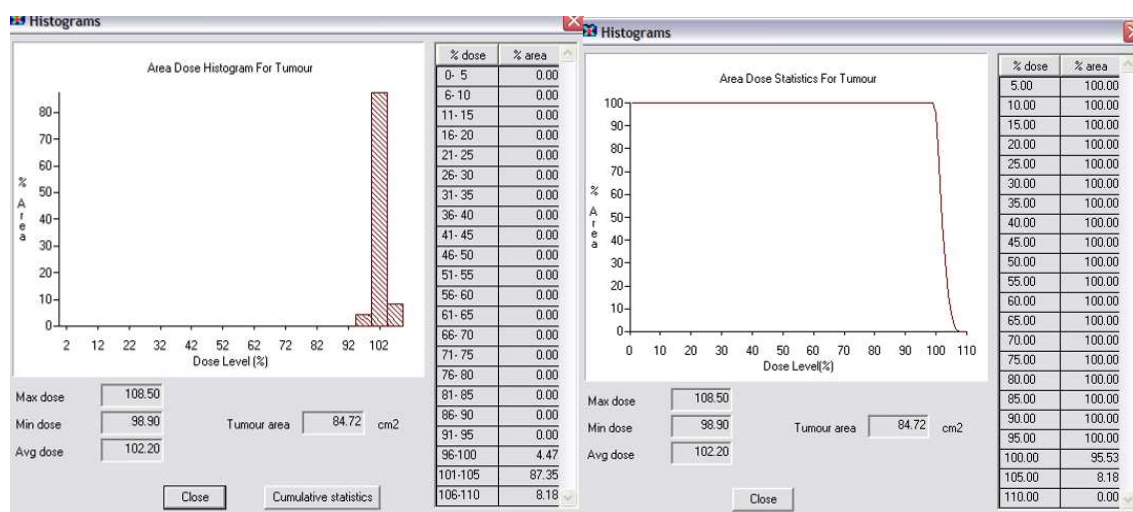
Obr. 29: IRPS – Rozložení dávky ve formě isodózních křivek.



Obr. 30: IRPS – Rozložení dávky ve formě barevného modelu.



Obr. 31: IRPS – Hodnocení plánu, hodnoty jednotlivých veličin a charakteristik.



Obr. 32: IRPS – Histogram a graf kumulativního rozložení dávky v cílovém objemu.