



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE
FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ
Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva

**Srovnání dávek na kritické orgány a cílové objemy mezi
dvojdímenzionálním a třídímenzionálním plánováním
intrakavitární brachyterapie děložního čípku ve
Fakultní nemocnici v Motole**

**Comparison of doses to organs at risk and target
volumes between two-dimensional and three-
dimensional planning of intracavitary cervical
brachytherapy at the Motol University Hospital**

Bakalářská práce

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Radiologický asistent

Autor bakalářské práce: Veronika Malíková

Vedoucí bakalářské práce: Ing. Petra Sýkorová

Kladno 2022

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Malíková** Jméno: **Veronika** Osobní číslo: **496247**
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**
Garantující katedra: **Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva**
Studijní program: **Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Radiologický asistent**

II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

Srovnání dávek na kritické orgány a cílové objemy mezi dvojdimenzionálním a třídimenzionálním plánováním intrakavitární brachyterapie děložního čípku ve Fakultní nemocnici v Motole

Název bakalářské práce anglicky:

Comparison of Doses to Organs at Risk and Target Volumes Between Two-dimensional and Three-dimensional Planning of Intracavitary Cervical Brachytherapy at Motol University Hospital

Pokyny pro vypracování:

Předmětem bakalářské práce je porovnání 2D a 3D přístupu plánování při brachyterapii karcinomu děložního čípku na skupině osmi pacientek, u kterých pomocí této metody byla zahájena léčba. Ozařovací plány jsou provedeny pomocí 2D metody a následně dojde k jejich naplánování za využití 3D metody. Oba výše uvedené způsoby budou porovnány a vyhodnoceny. Studentka představí problematiku karcinomu děložního čípku, shrme přínos brachyterapie v jeho léčbě, vymezí kritické orgány pro danou oblast a popíše 2D a 3D metodu plánování. Následně studentka porovná oba přístupy plánování a vykazování dávek na kritické orgány a pokrytí cílových objemů u pacientek Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol.

Seznam doporučené literatury:

- [1] BÜCHLER, Tomáš, Speciální onkologie, ed. 2. vydání, Maxdorf, 2020, ISBN 978-80-7345-651-1
- [2] Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, et al., EMBRACE Collaborative Group. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution with in the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies, Clin Transl Radiat Oncol, ročník 9, číslo 1, 2018, 48-60 s.
- [3] Tanderup K, Ménard C, Polgar C, Lindegaard JC, Kirisits C, Pötter R., Advancements in brachytherapy., Advanced Drug Delivery Reviews, ročník 109, číslo 1, 2016, 15-25 s.

Jméno a příjmení vedoucí(ho) bakalářské práce:

Ing. Petra Sýkorová

Jméno a příjmení konzultanta(ky) bakalářské práce:

Ing. Anna Kindlová

Datum zadání bakalářské práce: **14.02.2022**

Platnost zadání bakalářské práce: **23.09.2023**

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou prací s názvem **Srovnání dávek na kritické orgány a cílové objemy mezi dvojdimenzionálním a třídimenzionálním plánováním intrakavitární brachyterapie děložního čípku ve Fakultní nemocnici v Motole** vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů, které uvádím v seznamu bibliografických odkazů.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně dne 12.05.2022

.....
Jméno autora vč. titulu
podpis

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych zde poděkovala Ing. Petře Sýkorové, za její vedení bakalářské práce, za cenné rady, připomínky, ochotu a čas, který mi při zpracování této práce věnovala. Dále bych chtěla poděkovat Ing. Anně Kindlové za konzultace a potřebné informace a MUDr. Michaele Jirkovské Ph.D. za získání dat o pacientkách včetně toxicit. Za konturing kritických struktur ve vybraných ozařovacích plánech bych chtěla také poděkovat MUDr. Alžbětě Nýdlové a MUDr. Anežce Galatíkové.

ABSTRAKT

Předmětem mé bakalářské práce je porovnání 2D a 3D přístupu plánování při využití brachyterapie u karcinomu děložního čípku a zhodnocení dávek na kritické orgány a cílové objemy.

Teoretická část pojednává o anatomii, epidemiologii, příznacích a projevech karcinomu děložního čípku. Jsou zde také shrnuty možnosti diagnostického zobrazení, prevence a vhodných léčebných metodách tohoto častého zhoubného onemocnění. V další části je představena metoda brachyterapie a vymezeny jsou kritické orgány s cílovými objemy. V poslední části je představena 2D a 3D metoda zobrazení spolu s plánováním i výhodami, které jsou pro zvolenou metodu typické.

Praktická část představuje údaje z vykazování dávek pro kritické orgány a pokrytí cílových objemů u vybraných pacientek léčených na Onkologické klinice 2. Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice v Motole. Zaznamenány jsou údaje z obou metod zobrazení spolu s celkovým časem, po který bylo provedeno ozařování. Pro praktickou část byla vybrána skupina 8 pacientek, které podstoupily léčbu v letech 2018-2019.

Z výsledků je patrné, že při použití 2D plánování dosahuje pokrytí cílového objemu vyšších hodnot u malých a symetricky lokalizovaných tumorů, ale je zde patrné vyšší zatížení kritických orgánů. Při využití 3D zobrazovacích metod je možno dávkovou distribuci lépe přizpůsobit velikosti i tvaru cílového objemu a zároveň zachovat dostatečné pokrytí předepsanou dávkou. 3D zobrazení pomocí magnetické rezonance navíc umožňuje zobrazit samotný tumor, a získat tak informaci o jeho šíření i regresi v průběhu léčby. Z toho důvodu se stala základní modalitou používanou pro obrazem řízenou adaptivní brachyterapii (IGABT). V této práci jsou úspěšně porovnány obě zmíněné metody plánování.

Klíčová slova

Uterovaginální brachyterapie; 3D plánování brachyterapie; děložní čípek; obrazem řízená adaptivní brachyterapie; kritické orgány

ABSTRACT

The subject of my bachelor thesis is a comparison of 2D and 3D planning approaches for brachytherapy in cervical cancer and evaluation of doses to critical organs and target volumes.

The theoretical part deals with the anatomy, epidemiology, symptoms and manifestations of cervical cancer. It also includes summarized options of diagnostic imaging, prevention and appropriate treatment methods of this common malignant disease. In the following part, brachytherapy is introduced and critical organs as well as target volumes are defined. The last part presents the 2D and 3D imaging methods, along with the planning and the advantages typical for each method.

The practical part presents reports of doses for critical organs and coverage of target volumes from selected patients treated at the Oncology Clinic of the 2nd Faculty of Medicine of the Charles University and Motol University Hospital. Data from both imaging methods are recorded together with the total time of radiation delivery. For the practical part is selected a group of 8 patients who underwent treatment in the years 2018-2019.

The results show that 2D planning achieves higher target volume coverage for small and symmetrically localized tumors, however, there also is a higher burden to critical organs. When using 3D imaging it is possible to tailor the dose distribution to the size and shape of the target volume while maintaining an adequate coverage of the prescribed dose. Additionally, magnetic resonance imaging enables to image the tumor itself as well as its spread and regression during treatment. For this reason, it is the primary imaging modality used for image guided adaptive brachytherapy (IGABT). Both planning methods are successfully compared in this thesis.

Keywords

Uterovaginal brachytherapy; 3D brachytherapy planning; cervix; image guided adaptive brachytherapy; organs at risk

Obsah

1	Úvod.....	9
2	Cíle práce	10
3	Přehled současného stavu.....	11
3.1	Karcinom děložního čípku	11
3.1.1	Anatomie děložního čípku	11
3.1.2	Epidemiologie karcinomu děložního čípku	12
3.1.3	Příznaky onemocnění	14
3.1.4	Rizikové faktory.....	14
3.1.5	Diagnostické metody.....	15
3.1.6	Patologie.....	16
3.1.7	Prevence onemocnění.....	17
3.1.8	Léčebné metody	18
3.1.9	Radioterapie karcinomu děložního čípku.....	19
3.2	Brachyterapie.....	26
3.2.1	Dělení brachyterapie	27
3.2.2	Technika afterloadingu.....	28
3.2.3	Používané zdroje	29
3.3	Brachyterapie karcinomu děložního čípku.....	29
3.3.1	2D brachyterapie karcinomu děložního čípku	32
3.3.2	3D brachyterapie karcinomu děložního čípku	35
4	Metodika	40
4.1	Léčebný protokol.....	40
4.2	Plánování	41
5	Výsledky	43
6	Diskuze.....	53
7	Závěr	58

8	Seznam použitých zkratk	59
9	Reference	61
10	Seznam použitých obrázků	66
11	Seznam použitých tabulek	68

1 ÚVOD

Po dlouhou dobu byla standardem v léčbě karcinomu děložního čípku dvojdimenzionální (2D) brachyterapie založena na dvou kolmých rentgenových snímcích. V poslední době se velmi rozšiřuje použití třídimenzionální (3D) brachyterapie, která využívá moderních 3D zobrazovacích metod, jako je výpočetní tomografie nebo magnetická rezonance. Jedna z předností 3D v porovnání s 2D plánováním spočívá v tom, že dávková distribuce se může přizpůsobit při každé frakci aktuálním anatomickým poměrům v malé pánvi pacientky, ať už se jedná o uložení kritických orgánů nebo velikosti cílového objemu, na základě snímků z 3D zobrazovacích metod. Tato změna cílových objemů v průběhu brachyterapie se nazývá obrazem řízená adaptivní brachyterapie (IGABT).

Karcinom děložního čípku je jedním z nejčastěji diagnostikovaných onkogynekologických malignit u žen. Rakovině děložního čípku mohou ženy předcházet pravidelnými gynekologickými prohlídkami, jelikož jsou jediným způsobem, jak karcinom včas odhalit. Onemocnění je způsobeno lidským papilomavirem, proti kterému je dostupné očkování a v současnosti je státem hrazené jak pro mladé dívky, tak i chlapce. Léčba těchto gynekologických nádorů zahrnuje chemoterapii s externí radioterapií a následnou intrakavitární brachyterapií, které hrají velmi významnou roli při léčbě těchto častých nádorů.

Bakalářská práce porovnává dávky na kritické orgány a cílové objemy mezi dvojdimenzionální a třídimenzionální brachyterapií. Je zde uvedena teoretická část rozdělená na několik hlavních kapitol a podkapitol, kde je probrána samotná problematika karcinomu děložního čípku, popsána zvolená léčebná metoda brachyterapie a představeno 2D a 3D plánování včetně výhod a nevýhod obou využívaných metod plánování. V praktické části jsou zaznamenány výsledky z obou vybraných metod.

Ve své práci se zaměřuji na zhodnocení dávek na kritické orgány a cílové objemy při 2D a 3D plánování u brachyterapie karcinomu děložního čípku. Pro praktickou část byla vybrána skupina osmi pacientek léčených na Onkologické klinice 2. Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice v Motole, u kterých bylo při brachyterapii využito zobrazení pomocí rentgenových snímků i magnetické rezonance.

2 CÍLE PRÁCE

Cílem mé bakalářské práce je představit a porovnat 2D a 3D plánování při brachyterapii karcinomu děložního čípku pomocí zobrazovacích metod, které jsou pro dané plánování charakteristické. Hlavním faktorem pro porovnání je zhodnocení dávek na cílové objemy a kritické orgány u vybraných pacientek. Jelikož v případě 2D nejsme schopni přímého zobrazení kritických orgánů a cílového objemu, stává se novou využívanou metodou 3D plánování, které umožňuje navýšení dávky na oblast nádoru a zároveň snižuje zátěž na kritické orgány, jejichž porušení nebo ztráta funkce výrazně ovlivňuje životní kvalitu pacientky.

3 PŘEHLED SOUČASNÉHO STAVU

3.1 Karcinom děložního čípku

„Karcinom děložního čípku je epitelový nádorový proces vycházející z oblasti povrchového epitelu čípku *exocervixu* nebo cylindrického epitelu děložního kanálu – *endocervixu*. Vzniku onemocnění předchází období vývoje dysplastických změn zvaných cervikální intraepiteliální neoplazie, zkratkou CIN I – III.“ (1, s. 257)

Pod pojmem karcinom se rozumí maligní nádor, vycházející z epitelové tkáně daného orgánu. Mezi základní znaky maligních novotvarů patří invazivní růst a destrukce okolních struktur spolu s infiltrací. Vyznačují vysokou mitotickou aktivitu a jejich růst může být pomalý nebo naopak velmi rychlý. Nejjistější známkou malignity je schopnost zakládat metastázy a vytvářet tak druhotná ložiska nádoru. (2)

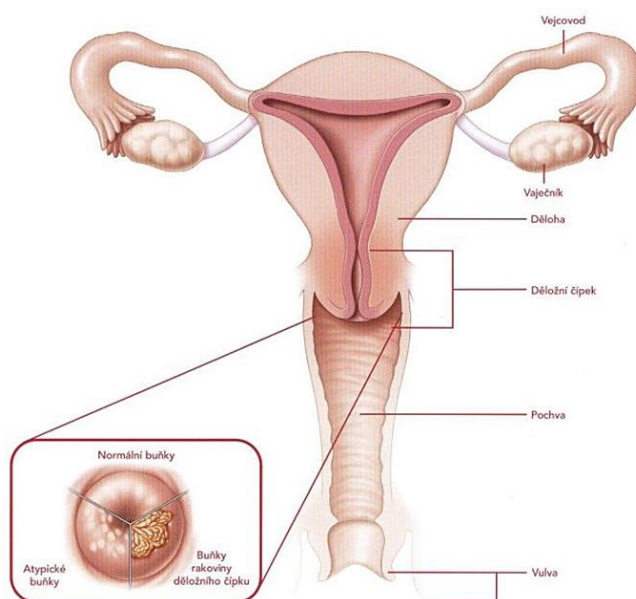
Metastazování může probíhat lymfogenně (lymfatickými cestami do spádových a později i vzdálených lymfatických uzlin), hematogenně (prorůstáním do cévních štěrbin), porogenně (šíření v dutých orgánech či serózách vystýlající některé tělesné dutiny). Karcinom děložního hrdla metastazuje zejména lymfatickou cestou do pánevních a paraaortálních uzlin, později zakládá druhotná ložiska v plicích, kostech nebo játrech. (2)

3.1.1 Anatomie děložního čípku

Děložní hrdlo (*cervix uteri*) tvoří kaudální část dělohy a představuje bariéru mezi dutinou děložního těla a pochvou. Má cylindrický tvar. Úponem pochvy je rozděleno na horní úsek, *portio supravaginalis cervicis*, nacházející se nad připojením pochvy k děloze. Spodní část, *portio vaginalis cervicis*, tvoří samotný děložní čípek, který se vyklenuje do dutiny pochvy. Kolem čípku tak vzniká poševní klenba (*fornix vaginae*). (3)

Děložní čípek je 3 cm dlouhý, vazivově svalový orgán pokrytý sliznicí s průměrem 2,5 cm. V jeho středu se nachází zevní branka děložní (*ostium uteri*). U nerodících žen je kruhová a po porodu následně příčně protažená s nerovnými okraji. Na povrchu čípku u mnohorodiček rozlišujeme tlustší a kratší přední pysk, *labium anterius*, a tenčí delší zadní pysk, *labium posterius*, ohraničující zevní branku děložní. (3; 4)

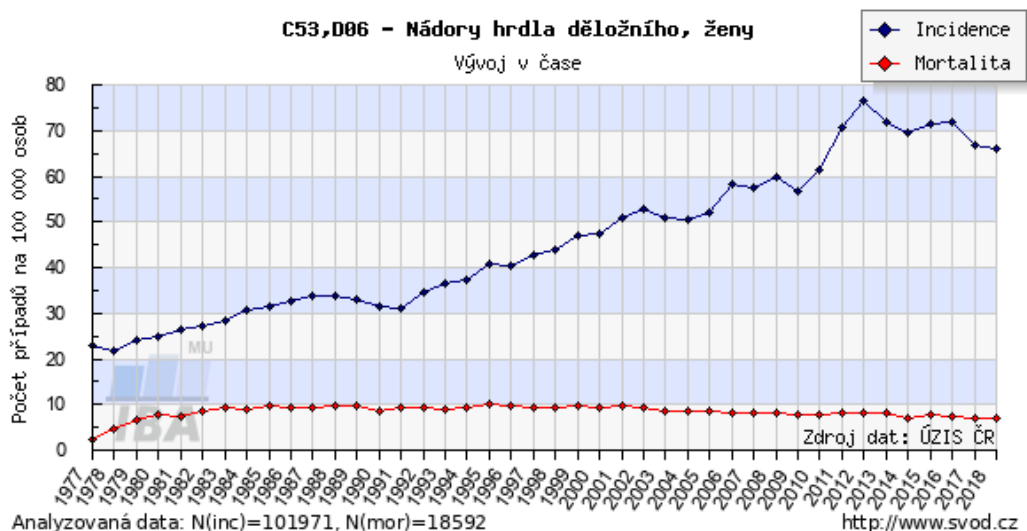
Děložní stěna se skládá ze sliznice (endometrium), která se označuje pojmy endocervix a ectocervix. Endocervix je označení sliznice kanálu děložního hrdla a je tvořen jednovrstevným cylindrickým epitelem, ve kterém se nachází hlenové žlázy, sloužící k produkci hlenu. Charakter hlenu se mění v průběhu menstruačního cyklu a slouží jako ochranná zátka před vniknutím infekce a nečistot do dělohy. Ektocervix označuje část hrdla děložního, které se vyklenuje do pochvy. Je tvořen sliznicí pokrytou vrstevnatým dlaždicovým epitelem. Zbylými částmi je svalovina (myometrium) a vazivo (perimetrium). (3; 4)



Obrázek 1: Anatomie ženského reprodukčního systému a znázornění změn v průběhu vývoje karcinomu (5)

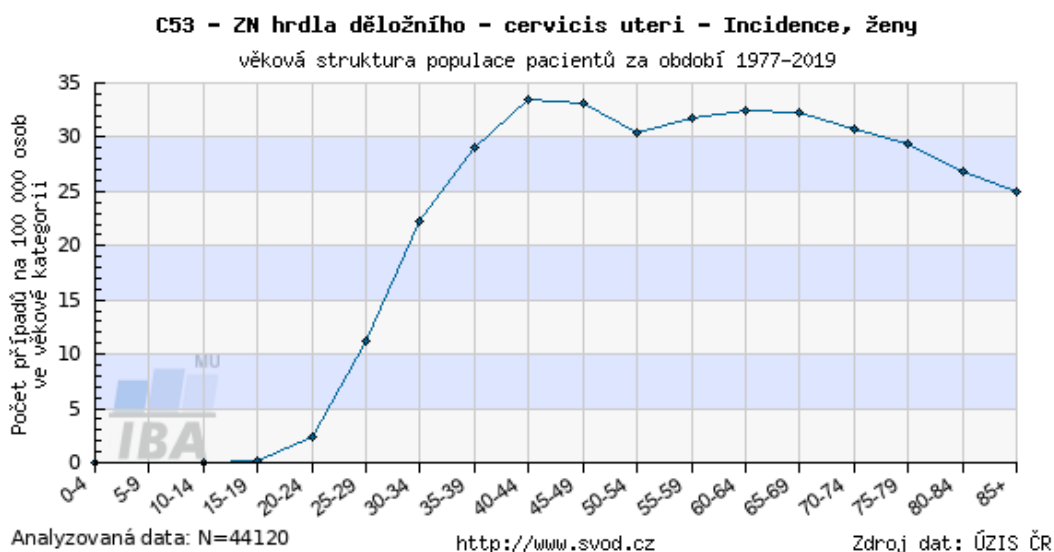
3.1.2 Epidemiologie karcinomu děložního čípku

V České republice se pomocí diagnostických metod ročně odhalí kolem 800 maligních novotvarů a více než 300 žen na toto onemocnění každý rok zemře. Incidence a mortalita invazivního karcinomu v naší zemi postupně klesá, ale na rozdíl od jiných vyspělejších zemí jsou jejich hodnoty vyšší. Pokles diagnostiky onemocnění úzce souvisí s populačním gynekologickým screeningem, očkováním proti lidským papilomavírům a ústupem kouření. K roku 2018 byla incidence karcinomů děložního hrdla 66,7/100 000 žen a mortalita 7,06/100 000 žen. U sociálně a ekonomicky slabších žen může být incidence vyšší. (6; 7)



Obrázek 2: Vývoj incidence a mortality v České republice (8)

Graf na obrázku 2 zobrazuje časový vývoj incidence (vymezující počet nových onemocnění na 100 000 žen za jeden rok) a mortality (počet úmrtí na 100 000 žen za rok) pro nádory hrdla děložního v ČR za období 1977-2018.



Obrázek 3: Rozložení věkové distribuce (8)

Graf na obrázku 3 zobrazuje věkovou strukturu populace pacientek pro nádory hrdla děložního v ČR za období 1977-2019. Z křivky je patrné, že incidence invazivního karcinomu výrazně stoupá u žen po 30 roce života. Často tedy postihuje ženy plánující těhotenství a ženy v reprodukčním věku.

V České republice tvoří 80 % diagnostikovaných nádorů spinocelulární karcinomy a zhruba ve 20 % případů se jedná o adenokarcinomy. Sarkomy jsou v této oblasti raritní a tvoří 1–2 %. Samotné karcinomy tvoří převážně prekancerózy. Jedná se o buněčné a tkáňové změny, které nejsou charakteristické pro maligní nádor, ale postupem času u nich může dojít k vyvinutí maligního nádoru. Řadíme mezi ně některé dysplazie a metaplazie (např. dysplazie děložního krčku). Vlivem včasné léčby těchto útvarů lze zamezit vzniku malignity. Záchyt onkologického onemocnění v méně pokročilém klinickém stádiu zvyšuje naději na lepší výsledek léčby a šanci na delší a plnohodnotný život. Díky zavedeným preventivním opatřením se může včas zachytit karcinom in-situ, který se od invazivního karcinomu liší přítomností neporušené bazální membrány a nemožností metastazování. (6; 9)

3.1.3 Příznaky onemocnění

Nejčastějším příznakem může být vaginální výtok doprovázený krvácením, které se projevuje hlavně při pohlavním styku. Samotná počáteční fáze onemocnění ale nemá výrazné specifické projevy. S postupem pokročilého nádoru se přidávají výraznější projevy jako je zápachající nebo krvavý vaginální výtok. Objevit se může také úbytek váhy pacientky. Známkou pokročilého nádorového procesu jsou urologické komplikace (např. hydronefróza, hematurie, urémie) s bolestmi v křížové krajině a podbříšku. (1; 6)

3.1.4 Rizikové faktory

V současnosti za nejvýznamnější rizikový faktor považujeme perzistentní infekci humánního papilomaviru (dále HPV), *především typy 16, 18, 31 a 33*. Řadí se mezi viry, které napadají buňky pokožky a sliznic. U obou pohlaví vyvolává HPV sexuálně přenosné onemocnění. Tyto změny mohou způsobovat již výše zmíněné prekancerózy, které mohou vést ke vzniku karcinomu děložního čípku. Mezi hlavní faktory, které přispívají k přenosu těchto virů, patří promiskuita, špatná osobní hygiena a časný věk při prvním pohlavním styku. Méně opomíjenou roli hraje také kouření, porucha imunity a časná první gravidita. (6; 10; 11)

K infekci HPV jsou nejvíce náchylné mladé dívky. Pokud mají ženy dva a více sexuálních partnerů, s infekcí se setká 75–80 % z nich před dovršením 30 let. Imunitní systém ženy většinu infekcí odstraní sám. Přednádorový stav se vyvine u 2–4 %

nakažených a u malé části z nich dojde ke změně na maligní nádor. Větší míru pravděpodobnosti mají tak dívky a ženy, které častěji střídají partnery. (9; 11)

3.1.5 Diagnostické metody

Základem stanovení správné diagnózy je komplexní gynekologické vyšetření a odběr cytologie neboli cervikální screening, kdy je proveden stěr z povrchu a kanálu hrdla. Získané buňky jsou v akreditované cytologické laboratoři vyšetřeny na detekci přednádorových a časných nádorových změn. Tento odběr může být rozšířen o novou metodu, která zvyšuje spolehlivost záchytu závažných změn. Jedná se o DNA test na přítomnost HPV, který má význam provádět až po 30 roce života.

Následně je provedeno vnitřní ultrazvukové vyšetření, které umožňuje zobrazit dělohu, vejcovody, vaječníky a orientačně i další pánevní orgány. Lékař tak získá informace o přítomnosti patologických lézí včetně jejich velikosti a riziku ovlivnění okolních tkání a orgánů. K odhalení změn na sliznici děložního čípku, případně pochvy a zevních rodidel, se při vyšetření využívá metoda kolposkopie. (11)

Podle rozsahu zjištěných změn zvolíme metodu, která bude vhodná k odběru biotického materiálu a k ověření nálezu z vyšetření.

- Cílená biopsie;
- Konizace čípku – drobný gynekologický výkon, sloužící k odstranění části děložního čípku vlivem výskytu prekanceróz;
- Endocervikální kyretáž (abraze dutiny děložní – získání materiálu endometria a sliznice cervikální, součást kyretáže).

Při prokázání karcinomu následuje vyšetření rozsahu nemoci v závislosti na aktivitě nádoru, které zahrnuje následující modalitty. (1; 3)

- Invazivní nádor;
 1. Výpočetní tomografie (dále jen CT) při zobrazení oblasti břicha a malé pánve;
 2. Magnetická rezonance (dále jen MR) malé pánve;
 3. Ultrazvukové vyšetření (dále jen UZ) malé pánve;
 4. CT nebo rentgenové vyšetření (dále jen RTG) hrudníku.

- Podezření na invazi do okolních orgánů;
 1. Rektoskopie a cystoskopie;
 2. Pozitronová emisní tomografie (PET/CT);
 3. Laparoskopický staging uzlin. (6)

3.1.6 Patologie

Na počátku onemocnění se na děložním hrdle objevují změny epitelu tzv. dysplázie cervixu a karcinomu in-situ, které jsou označovány jako prekancerózy. Jsou označovány zkratkou CIN a rozeznáváme 3 stupně.

- CIN I. – mírná dysplazie, porušení vrstvení a diferenciací s nečetnými mitózami v dolní třetině epitelu;
- CIN II. – středná dysplazie, změny stejné jako u CIN I. a zabírají zde 2/3 epitelu;
- CIN III. – těžká dysplazie, již karcinom in situ se ztrátou vrstev a nediferencovaným epitelem.

Ke vzniku karcinomu může dojít bez vzniku dysplázie a naopak samotná dysplázie se nemusí vyvinout v karcinom. (1; 10)

Klinické stádium karcinomu hrdla děložního se hodnotí podle dvou klasifikačních systémů, které se využívají nezávisle na sobě. Klasifikace TNM hodnotí rozsah nádorového onemocnění. Stádium nádoru se podle tohoto systému obvykle hodnotí pouze jednou, a to při stanovení diagnózy. Pokud dojde k progresu nádorového onemocnění využívá se slovní hodnocení.

- T (tumor) stanovuje rozsah primárního nádoru – TX, T0, Tis, T1–T4;
- N (nodus) označuje postižení regionálních lymfatických uzlin (dále LU) vlivem metastáz – NX, N0, N1–N3 (pro karcinom děložního hrdla pouze N1);
- M (metastáza) podává informaci o přítomnosti vzdálených metastáz – M0, M1.

Klasifikace FIGO (Mezinárodní federace pro gynekologii a porodnictví), je založena na klinických a histopatologických vyšetřeních. Rozděluje onemocnění na 4 stadia. (2; 6)

Tabulka 1: Staging karcinomu děložního hrdla (12)

TNM 2010	FIGO 2009	FIGO 2018	
TX			primární nádor nelze hodnotit
T0	nehodnotí	nehodnotí	bez známek primárního nádoru
Tis	nehodnotí	nehodnotí	karcinom in situ (preinvazivní karcinom)
T1	I	I	nádor je omezen na hrdlo/dělohu (šíření do těla děložního nemá na staging vliv)
T1a	IA	IA	invazivní karcinom diagnostikovaný pouze mikroskopicky
T1a1	IA1	IA1	stromální invaze do hloubky < 3,0 mm (ruší se hranice horizontálního šíření ≤ 7,0 mm)
T1a2	IA2	IA2	stromální invaze ≥ 3,0 mm až < 5 mm (ruší se hranice horizontálního šíření ≤ 7,0 mm)
T1b	IB	IB	klinicky zřetelná léze nebo mikroskopická léze se stromální invází ≥ 5,0 mm
T1b1	IB1	IB1	léze v největším rozměru ≤ 2,0 cm
		IB2	klinicky zřetelná léze v největším rozměru ≥ 2,0 až < 4,0 cm
T1b2	IB2	IB3	klinicky zřetelná léze v největším rozměru ≥ 4,0 cm
T2	II	II	nádor se šíří mimo dělohu bez šíření ke stěně pánevní či do dolní třetiny pochvy
T2a	IIA	IIA	bez šíření do parametrií
T2a1	IIA1	IIA1	klinicky zřetelná léze v největším rozměru < 4,0 cm
T2a2	IIA2	IIA2	klinicky zřetelná léze v největším rozměru ≥ 4,0 cm
T2b	IIB	IIB	se šířením do parametria bez šíření ke stěně pánevní
T3	III	III	nádor se šíří ke stěně pánevní a/nebo postihuje dolní třetinu pochvy a/nebo způsobuje hydronefrózu či afunkci ledviny a/nebo postižení pánevních lymfatických uzlin a/nebo postižení paraaortálních lymfatických uzlin
T3a	IIIA	IIIA	nádor postihuje dolní třetinu pochvy bez šíření ke stěně pánevní
T3b	IIIB	IIIB	nádor se šíří ke stěně pánevní a/nebo způsobuje hydronefrózu či afunkci ledviny
N1		IIIC1	postižení pánevních lymfatických uzlin
M1	IVB	IIIC2	postižení paraaortálních lymfatických uzlin
T4	IVA	IVA	nádor postihuje sliznici močového měchýře nebo rekta a/nebo se šíří mimo malou pánev (bulózní edém není dostatečným kritériem pro stadium IVA; léze by měla být biopticky ověřena)
M1	IVB	IVB	vzdálené metastázy (vč. peritonálního šíření, metastáz do mediastinálních, supraklavikulárních uzlin, kostí, plic, jater)

3.1.7 Prevence onemocnění

Důležitou prevencí maligních gynekologických nádorů je účast na každoroční preventivní gynekologické prohlídce, která je v České republice hrazena zdravotními pojišťovnami od 15 let věku. Součástí gynekologické prevence je státem organizovaný screening karcinomu děložního čípku a v současné době spočívá v cytologickém vyšetření buněk a v provedení HPV DNA testu u žen ve věkovém rozmezí 34–45 let. Tento test s vysokou přesností dokáže infekci včas odhalit.

Opomíjené by nemělo být také očkování proti HPV, které je zároveň určeno k prevenci proti infekci. Vakcíny působí preventivně proti vzniku karcinomu a prekanceróz. Očkování je plně hrazeno ze zákona o veřejném zdravotním pojištění dívkám ve věku 13 a 14 let a je možné také pro chlapce, jelikož očkování chlapec může snížit riziko

přenosu HPV infekce a tím ochránit svou budoucí partnerku před rizikem onemocnění. Nejvyššího efektu lze tedy dosáhnout, pokud jsou očkovány dívky i chlapci před zahájením sexuálního života. Ale také samotné očkování po zahájení sexuálního života přináší významné snížení rizika nákazy. (9; 12)

Více než desetileté zkušenosti prokazují efektivitu vakcín a prokazují, že jsou bezpečné. Nejsou schopné léčit již získanou infekci, ale dokáží zabránit valné většině nových infekcí. V současné době jsou na českém trhu dostupné tři vakcíny s různým rozsahem ochrany.

Očkování chrání pouze před infekcí typu HPV, proti kterým jsou určeny. A proto i přes možnost očkování je stále důležité, aby žena pravidelně docházela na preventivní gynekologické prohlídky, neboť jedině tak může lékař včas odhalit případné abnormality na buňkách děložního čípku. Neočkované ženy se mohou nechat naočkovat u svého gynekologa. A také se mohou ženy i muži obrátit na svého praktického lékaře. Mezi další důležité preventivní opatření patří partnerská stálost a správné používání prezervativu. (9; 12)

3.1.8 Léčebné metody

Přístup k léčbě každé jednotlivé pacientky volí multidisciplinární tým, který se skládá z řad gynekologie, radiační a klinické onkologie a dalších odborností. Samotná léčba závisí na stádiu onemocnění. K rozdělení stádií onemocnění je využita FIGO klasifikace.

I. Stádium

V I. stadiu je nádor omezen na hrdlo děložní. Nádory mohou být mikroskopické a označují se Ia1, Ia2. Také mohou být objemné a přesahovat velikost 4 cm (označují se Ib3 dle nové klasifikace z r. 2018), viz. tabulka 1. Chirurgická léčba je v těchto případech první metodou volby. Mikroskopické nádory je možné řešit konizací, která pacientkám umožňuje případnou pozdější graviditu. U starších žen a větších nádorů se provádí hysterektomie s resekci parametrii a děložních cév a s oboustrannou adnexektomií a lymfadenektomií. Může se zde také využívat pooperační ozáření.

II. Stádium

V II. stádiu se nádor šíří z děložního hrdla do parametrií *I**b***, kdy nedosahuje až ke stěně pánevní nebo může prostupovat do horní třetiny vagíny *I**a***. Zde můžeme chirurgickou léčbu využít u stádia *I**a*** pokud nádor postihuje horní třetinu pochvy. Kromě operace může být ještě provedena resekce horní třetiny vagíny. U ostatních nádorů je indikovaná radioterapie (dále jen RT) potencovaná chemoterapií.

III. Stádium

V tomto stádiu se nádor šíří z hrdla až na stěnu pánevní nebo do dolních dvou třetin vagíny. Může dojít až k zablokování močovéhoodu a stagnaci moči v kalichopánvičkovém systému ledviny a tím ke vzniku hydronefrózy. Metodou volby je zde RT potencovaná chemoterapií.

IV. Stádium

Dělí se na *I**Va***, kdy nádor prorůstá do močového měchýře nebo do rekta a volbou je zde RT. Často se jedná pouze o paliativní léčbu. Ve stádiu *I**Vb*** nádor již vzdáleně metastazuje. Zde probíhá vysoce paliativní léčba.

Chemoterapie je při léčbě pouze doplňkovou metodou. Biologická léčba se používá v kombinaci s chemoterapií u metastatického onemocnění. Dobrých léčebných výsledků u karcinomu děložního čípku je dosaženo pomocí kombinace brachyterapie (dále jen BRT) se zevní RT. Význam BRT v léčbě karcinomu děložního hrdla bude probrán v další části bakalářské práce. (6; 10; 13)

3.1.9 Radioterapie karcinomu děložního čípku

RT se řadí mezi základní metody léčby u zhoubných nádorů a představuje důležitou součást při onkologické léčbě, kterou podstoupí více než polovina onkologických pacientů. Hlavním cílem je, aby cílový objem obdržel dostatečnou dávku záření s maximální přesností. Zároveň by měly být co nejméně zatížené okolní zdravé tkáně.

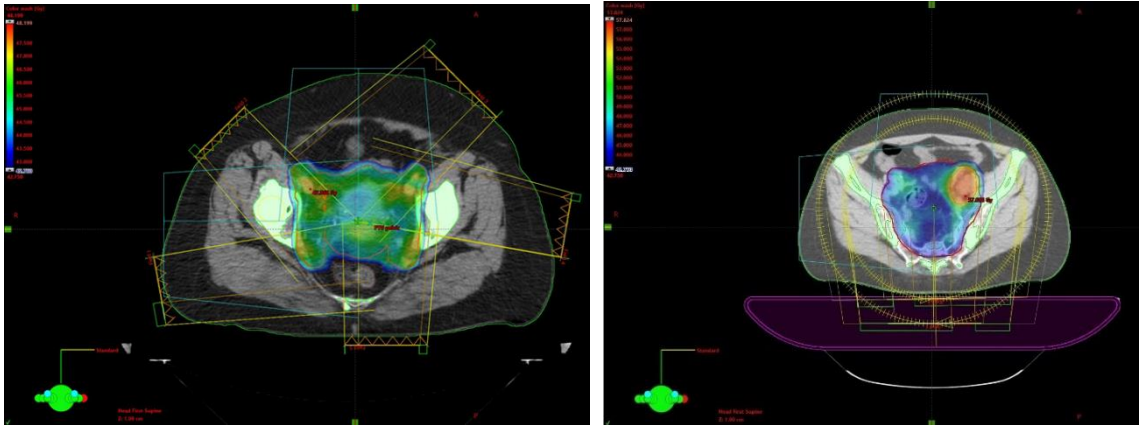
RT u karcinomu děložní čípku se provádí vždy kombinací zevní RT a BRT. Jejich kombinace zajistí aplikaci potřebné dávky záření do ozařované oblasti malé pánve, která zahrnuje primární nádor a případné postižené spádové lymfatické uzliny. K ozáření se

používá lineární urychlovač s využitím brzděného záření o energii 6 MV. Pacientka je ozařována 5x týdně, dávkou 1,8–2,2 Gy do celkové dávky 45–55 Gy.



Obrázek 4: Lineární urychlovač

V dnešní době se při zevní RT využívají dynamické techniky, které zajistí přesné a bezpečné ozáření cíleného objemu. Při technice IMRT (Intensity Modulated Radioation Therapy) je upravena intenzita statického svazku záření a svazek je přizpůsoben tvaru cílového objemu. Lze tak ozařovat nepravidelný tvar ozařovaného pole a zároveň dosáhnout i většího šetření zdravých tkání. Druhou dynamickou technikou je technika VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy), kdy se na modulaci intenzity svazku záření podílí modulovaný dávkový příkon a rychlost pohybu ramene lineárního urychlovače. Pomocí této techniky je možné dosáhnout konformního prozáření cílového objemu a strmého pádu dávky do okolí, aby došlo k maximálnímu šetření zdravých tkání. Díky těmto dynamickým technikám, lze použít tzv. simultánní integrovaný boost (SIB), což je radiační technika, která umožňuje ozáření různých cílových objemů různou dávkou při jedné frakci. Dochází tak k navýšení dávky v menším objemu s nejvyšším rizikem recidivy. (10; 13; 14; 15)



Obrázek 5: Využívané ozařovací techniky IMRT (obrázek vlevo) a VMAT s technikou SIB na postižené LU. (obrázek vpravo). Převzato z Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol

Dle doporučení International Commission on Radiation Units and Measurements (dále jen ICRU) report 62 definujeme základní 3 cílové objemy:

1. Gross tumor volume (dále jen GTV) = makroskopicky viditelná nádorová infiltrace zobrazitelná všemi dostupnými zobrazovacími metodami;
2. Clinical target volume (dále jen CTV) = subklinické mikroskopické šíření nádoru, GTV + lem;
3. Planning target volume (dále jen PTV) = CTV + lem, který zahrnuje pohyblivost tumoru a nepřesnosti při nastavení a ozáření pacienta.

Dle Standardu pro radioterapii karcinomu hrdla děložního, Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol, jsou definovány objemy pro plánování radikální terapie.

Tabulka 2: Objemy pro plánování radikální radioterapie (16)

GTVp	= objem tumoru viditelný na zobrazovacích metodách
GTVn	= objem postižených LU
CTVp	= anatomicky určen oblastí čípku děložního, dělohou, postranními vazy děložními (parametria) a zadními vazy (sakrouterinní ligamenta), část vaginy: minimálně 2 cm pod distální okraj nádoru, při šíření do dolní 1/3 pochvy nebo je-li přítomna diskontinuální metastáza, pak celá pochva
CTVn	= zevní a vnitřní ilické uzliny, obturatorní uzliny, preesakrální uzliny po horní okraj S3, dolní společné ilické uzliny po L4/5, pokud je postižena dolní 1/3 pochvy, tak i uzliny inguinální, v případě postižení společných ilických LU součástí objemu dolní paraaortální LU po odstup renálních tepen, v případě postižení paraaortálních LU součástí objemu celé paraaortální LU po horní okraj Th12
PTVp	= CTVp + 1,0 – 1,5cm (dle rizika pohybů)
PTVn	= CTVn + 0.7 cm
PTV_45Gy	= PTVp + PTVn
PTV_High	= GTVn + 0,5cm

Jako nejčastější frakcionace se dle Standardu pro radioterapii karcinomu hrdla děložního, Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol, používá dávka 45 Gy při 25 frakcích. Dávka při jedné frakci nepřesahuje 1,8 Gy na PTV_45 Gy. Pokud jsou u pacientky pozitivní LU má zde své využití SIB technika. Používá se dávka 55 Gy při 25 frakcích. Dávka při jedné frakci nepřesahuje 2,2 Gy na PTV_High a na PTV_45 Gy se aplikuje dávka 45 Gy také při 25 frakcích. Dávka při jedné frakci nepřesahuje 1,8 Gy. Následně je u pacientky provedena 4x High dose rate (dále jen HDR) uterovaginální BRT, při které je dodána dávka 4x 7 Gy na HR – CTV.

Za kritické orgány (dále OAR) lze považovat všechny necílové tkáně v ozařované oblasti, u nichž hrozí riziko poškození vlivem ozařování. V klinické praxi považování normálních tkání za OAR závisí na radiační citlivosti, která je specifická pro každou tkáň. V případě karcinomu děložního čípku se jedná o rektum, anus, sigmoideum, tenké a tlusté střevo, močový měchýř, močovou trubici a pochvu. Tyto struktury přímo sousedí s CTV. V případě pokročilého stádia onemocnění mohou OAR být jeho samotnou součástí.

Lokální patologicko-tkáňové změny jako jsou fibrózy, ulcerace, nekrózy nebo fistuly se vyskytují především v objemech dutých orgánů, které jsou vystaveny vysokým dávkám (70–80 Gy). Částečně může dojít také k funkčnímu podráždění, jako je nutkání k močení a zvýšená frekvence močení. Orgánové komplikace (stenózy a striktury) a funkční poruchy (inkontinence a anorektální dysfunkce) se mohou vyskytnout hlavně při ozáření velkého objemu kritických orgánů. Především pokud je ozářen celý obvod dutých orgánů dávkami vyššími než 40–65 Gy. (17; 18; 19; 20)

S radiační citlivostí jednotlivých tkání souvisí určitá rizika. Možné nežádoucí účinky RT, známé také jako toxicita, lze rozdělit na lokální (omezené pouze na ozařovanou oblast) a systémové (nespecifické příznaky – malátnost, nechutenství, únava). Podle nástupu reakce určujeme akutní radiační toxicitu a pozdní radiační toxicitu.

Akutní radiační toxicita se projevuje během léčby, případně k projevu dojde do 3 měsíců po jejím ukončení. Tato problematika se týká převážně rychle proliferujících tkání (sliznice, kožní epitel). Velmi vzácně může přejít v pozdní toxicitu a je reverzibilní. K projevům pozdní radiační toxicity dochází v období několika měsíců nebo let. Nastává po ukončení celé ozařovací série a na rozdíl od akutní radiační toxicity je ireverzibilní. Postihuje pomalu proliferující tkáně (játra, ledviny, plíce) a změny jsou trvalé se zlepšením i zhoršením klinických projevů. Dle stupnice hodnocení toxicity Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), rozděluje tuto problematiku do následujících stupňů (G 1-4). Pro pacientky s karcinomem děložního čípku je nejčastější gastrointestinální a urologická toxicita (tabulka 3 a tabulka 4). (10; 15)

Tabulka 3: Gastrointestinální toxicita (16)

	G1	G2	G3	G4
Průjem	Navýšení o <4 stolice denně proti výchozímu stavu; mírné zvýšení odpadu stolií proti výchozímu stavu	Navýšení o 4–6 stolic denně proti výchozímu stavu; střední zvýšení odpadu stolií proti výchozímu stavu; limitující instrumentální funkce denního života	Navýšení o ≥ 7 stolic denně proti výchozímu stavu; indikována hospitalizace; velké zvýšení odpadu stolií proti výchozímu stavu; limitující samoobslužné funkce denního života	Život ohrožující konsekvence, urgentní intervence indikována
Bolest břicha	Mírná bolest	Střední bolest; limitující instrumentální funkce denního života	Těžká bolest; limitující samoobslužné funkce denního života	-
Zvracení	Intervence neindikována	Ambulantní péče, i.v. hydratace, medikamentózní intervence	Výživa sondou, NGS, hospitalizace	Život ohrožující konsekvence
Ileus	Asymptomatické a radiologické pozorování	Symptomatické, změněny GI funkce; režim šetření střev	Těžce změněné GI funkce, indikována totální parenterální výživa, NG sonda	Život ohrožující konsekvence, urgentní intervence indikována
Proktitida	Diskomfort Intervence neindikována	Symptomatické: výraznější diskomfort, Krvácení, odchod hlenu	Těžké symptomy: urgence, inkontinence stolice	Život ohrožující konsekvence, urgentní intervence indikována

Tabulka 4: Urologická toxicita (16)

	G1	G2	G3	G4
Akutní renální selhání	-	-	Hospitalizace	Život ohrožující konsekvence, dialýza
Chronické renální selhání	eGFR nebo clearance kreatininu <dolní hranice normy – 60ml/min./1,73m ² nebo proteinurie 2+, poměr bílkoviny v moči / kreatinin > 0,5	eGFR nebo clearance kreatininu 30–59ml/min./1,73m ²	eGFR nebo clearance kreatininu 15–29ml/min./1,73m ²	eGFR nebo clearance kreatininu <15ml/min./1,73m ² ; indikována dialýza nebo transplantace
Neinfekční cystitida	Mikroskopická hematurie, minimální zhoršení frekvence, dysurie, nykturie	Mírná hematurie, mírné zhoršení frekvence, dysurie, nykturie Nutnost zavedení MK, výplachy močového měchýře	Výrazné krvácení, transfuze, i.v. medikace, hospitalizace, elektivní operační intervence	Život ohrožující stav, urgentní intervence
Močová inkontinence	Občasná (kašel, kýchnutí)	Spontánní, inkontinenční pomůcky nutné	Indikována intervence, limitace běžného života	-
Hematurie	Asymptomatická	Symptomatická: MK nebo výplachy močového měchýře	Výrazné krvácení, transfuze, i.v. medikace, hospitalizace, elektivní operační intervence	Život ohrožující stav, urgentní intervence

3.2 Brachyterapie

BRT je radioterapeutická technika, při které se zdroj ionizujícího záření umísťuje do těsné blízkosti nádoru, případně do jeho lůžka. Řadí se mezi léčebnou techniku maloobjemového ozařování. Jedná se o terapii na krátkou vzdálenost, na rozdíl od zevní RT, kdy se zdroj ionizujícího záření nachází mimo tělo pacienta.

Obě výše zmíněné metody patří mezi techniky RT, které mají využití v onkologické léčbě a dají se vzájemně kombinovat. Cílem RT je, aby oblast nádoru obdržela co největší možnou dávku ionizujícího záření a současně nedošlo k poškození zdravé tkáně v okolí nádoru. Radiosenzitivita zdravé tkáně určuje tedy možnou dávku v nádorové tkáni.

BRT je charakterizována strmým spádem dávky s rostoucí vzdáleností od radioaktivního zdroje. Z praktického hlediska můžeme do nádoru aplikovat velmi vysokou dávku záření a zároveň šetřit okolní zdravé tkáně. Hlavní výhodou v porovnání se zevní RT je navýšení dávky v cílovém objemu. Je vhodná jako primární radikální léčba pro malá, snadno přístupná a lokalizovaná ložiska nebo boost k zevní RT, kdy umožňuje dosytit tumor do vyšších dávek. Využití má také v paliativní léčbě pro opakované ozařování u některých recidiv.

Výhody brachyterapie:

- Vysoké cílené dávky lze dosáhnout v menších objemech – malé nádory;
- Kratší doba léčby – zisk dávky za kratší časový interval;
- Aplikace v menším počtu frakcí – hypofrakcionace;
- Dodání vysoké dávky a strmý/prudký pokles do okolních tkání;
- Minimální poškození zdravých tkání. (10; 14; 17; 18)

Nevýhody brachyterapie:

- *„chirurgická invazivní metoda*
- *vyžaduje řádně vybavený sálek a přítomnost anesteziologa*
- *v době aplikace se pacient smí pohybovat pouze ve vyhrazeném prostoru, některé aplikace pacienta imobilizují*
- *po dobu léčby nesmí pacient přijímat návštěvy*
- *poměrně nákladná technika.“*

Kontraindikace brachyterapie:

- „rozsáhlé tumory
- tumory s vysokou tendencí k regionálnímu metastázování
- tumory s obtížně zhodnotitelnými hranicemi
- tumory postihující kost nebo nacházející se v jejím těsném sousedství
- v případě, že je v tkáni, která má být implantována, aktivní infekce.“ (21, s. 13)

3.2.1 Dělení brachyterapie

Samotná metoda BRT vyžaduje implantaci katetrů a zavádění radioaktivního zdroje do těla pacienta pomocí aplikátorů (jehly, endoluminární katetry, sondy, ovoidy a vaginální válce).

1. Rozdělení dle umístění radioaktivních zdrojů v těle;
 - Povrchová – využívá se zde technika muláže a aplikátory jsou umístěny na povrchu nádoru (nádory kůže a její části v oblasti zakřivených ploch – ušní boltce);
 - Intersticiální – aplikátory jsou implantovány do přímé oblasti nádoru (karcinom prostaty, anu, prsu, jazyka);
 - Intrakavitární – zavedení aplikátoru do vlastní dutiny orgánu (gynekologické nádory – uterovaginální aplikace při karcinomu děložního hrdla);
 - Intraluminární – umístění aplikátoru do lumina/vnitřní části trubicovitých orgánů (karcinom jícnu, bronchů);
 - Intravaskulární – aplikátor se umísťuje do cév při zavádění koronárních stentů (prevence restenóz).
2. Rozdělení dle doby setrvání radioaktivního zdroje v těle;
 - Permanentní – zdroje se zavádějí do orgánu natrvalo (implantace zrn u karcinomu prostaty);
 - Dočasná – zdroj záření nikdy nezůstává v těle pacienta trvale, ale pouze na dobu určenou k ozařování.

3. Rozdělení dle dávkového příkonu;
 - Low dose rate (dále jen LDR) – nízký dávkový příkon: 0,4–2,0 Gy/hod;
 - Medium dose rate (dále jen MDR) – střední dávkový příkon: 2–12 Gy/hod;
 - High dose rate (HDR) – vysoký dávkový příkon: vyšší než 12 Gy/hod;
 - Pulsed dose rate (dále jen PDR) – pulzní dávkový příkon, krátké pulzy záření.

4. Rozdělení dle použité zobrazovací metody;
 - Dvojdímenzionální (dále jen 2D) – RTG;
 - Třídímenzionální (dále jen 3D) - CT, MR, UZ. (2; 10; 13; 17)

3.2.2 Technika afterloadingu

Dříve se uplatňovala metoda manuálního afterloadingu, kdy do aplikátorů byly ručně zaváděny radioaktivní zdroje a přítomný zdravotnický personál byl neustále ohrožován zvýšenou radiační zátěží.

V dnešní době se pro dočasnou HDR BRT výhradně využívá metoda automatického afterloadingu. Zdroj záření se nachází ve speciálním stíněném a pojízdném kontejneru a je umístěn na brachyterapeutickém sále, který musí pomocí stínění, uzavíratelnými dveřmi a pravidelnou dozimetrickou kontrolou, splňovat všechna kritéria radiační ochrany. Využívá se plastových propojovacích trubic, které se napojí na afterloader a samotný aplikátor. Pomocí trubic zajíždí zdroj záření do aplikátorů a cílový objem je ozařován. Velkou výhodou je automatické ovládání afterloaderu pomocí ovládací konzole, umístěné v ovladovně, kdy zdroj záření automaticky vjíždí do aplikátoru a není proto nutné, aby byl zdravotnický personál přítomný u pacienta. Po skončení léčby přístroj automaticky vysune přítomný zdroj záření z pacientova těla a uloží ho zpět do stíněného kontejneru. Díky tomuto způsobu je radiační zátěž zdravotnického personálu minimální. (10; 17)

3.2.3 Používané zdroje

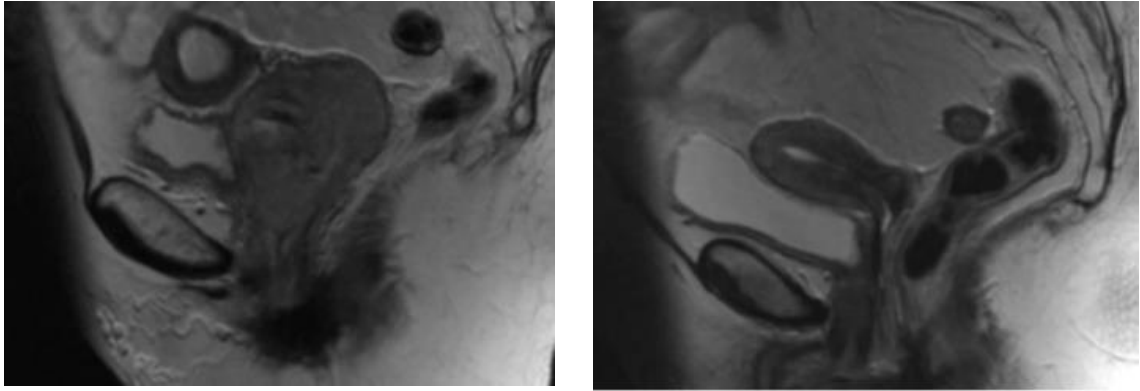
Jako zdroj ionizujícího záření se v BRT využívají uzavřené radionuklidové zdroje, které mají tvar zrn, pelet, nebo disků. Jsou uzavřeny v kovovém a vzduchotěsném pouzdře, který má zároveň i funkci filtru a propouští pouze paprsky vhodné pro léčbu. Jejich velikost je velmi malá a pohybuje se v řádu několika milimetrů. Emitují záření gama a beta. (22)

Radionuklidové zdroje používané v BRT:

1. Vysokoenergetické emitující gama záření
 - Iridium 192 – energie 372,2 keV s poločasem rozpadu 73,83 dní, forma zrn a drátků (HDR BRT, dočasná LDR aplikace);
 - Cesium 137 – energie 661,7 keV s poločasem rozpadu 30,17 dní, forma jehel, pelet a tub (LDR a MDR aplikace);
 - Kobalt 60 – energie 1,25 MV s poločasem rozpadu 5,27 let, forma jehly, tuby (pro BRT má velmi vysokou energii a vyšší nároky na stínění, ztráta výhod principu BRT);
 - Zlato 198 – energie 415,1 keV s poločasem rozpadu 2,659 dní, forma zrn, drátků (permanentní LDR aplikace).
2. Nízkoenergetické emitující gama záření
 - Jód 125 – energie 35,5 keV s poločasem rozpadu 59,40 dní, forma zrn (dočasná a permanentní LDR aplikace);
 - Paládium 103 – energie 39,8 keV s poločasem rozpadu 17 dní, (dočasná a permanentní LDR aplikace). (23)

3.3 Brachyterapie karcinomu děložního čípku

Základními plánovacími cílovými objemy jsou děložní čípek, děloha, horní část pochvy a její klenby. Využívá se zde automatického afterloadingu s HDR nebo PDR s použitím prvku Iridia 192. BRT je zařazována do léčby od 4. - 5. týdne po zahájení zevní RT. Celková doba léčby v kombinaci se zevní RT, by neměla překročit 52 dní. Při překročení uvedeného počtu dní dochází přibližně k 1% snížení pravděpodobnosti dosažení lokální kontroly. (24)



Obrázek 6: Regrese karcinomu děložního čípku v průběhu léčby. Sagitální snímek z MR před zahájením léčby (vlevo) a před zahájením BRT (vpravo). Převzato z Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol

BRT léčba karcinomu děložního čípku se nejčastěji používá jako léčba na konci zevní radioterapie a konkomitantní chemoterapie. Vzhledem k tomu, že během této kombinované léčby dochází k významné nádorové odpovědi, objem a tvar nádoru se významně mění a léčba vyžaduje koncepci adaptivních cílových objemů. (18)

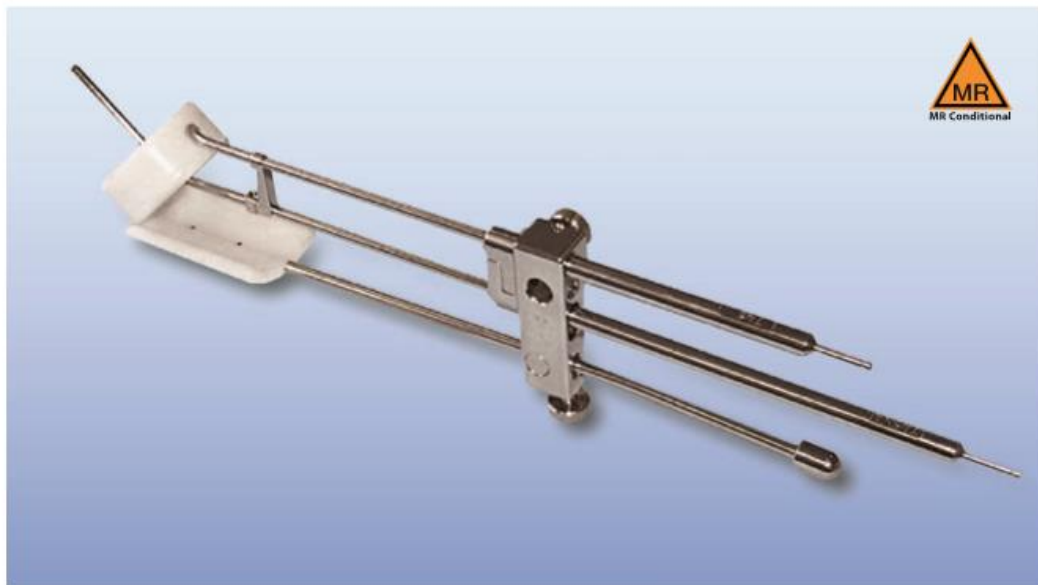
Při uterovaginální aplikaci se nejčastěji využívají dvoukanálový Tandem-ring aplikátor nebo tříkanálový Fletcherův aplikátor.

AL13017000

Ring & Tandem Combination Applicator Set CT Compatible / MR Compatibility: Conditional

Intended for: HDR intracavitary brachytherapy of the uterus, cervix, and cervix channel

Afterloader: VariSource iX™ / VariSource 200™ / GammaMedplus iX™ / GammaMedplus™ Modality: HDR, PDR



Obrázek 7: Tandem-ring aplikátor, CT/MR kompatibilní, převzato z Brachytherapy Applicator Catalogue, Varian, 2018



Obrázek 8: Fletcher aplikátor, převzato z *Brachytherapy Applicator Catalogue, Varian, 2018*

BRT se provádí v krátkodobé celkové anestezii (může být provedena také v lokální) a pacientka je proto přijata k hospitalizaci na oddělení pro přípravu anestezie minimálně den před samotným výkonem. Před uterovaginální aplikací je nezbytné interní předoperační vyšetření, gynekologické vyšetření pro posouzení lokálního nálezu a provedení vaginálního ultrazvuku pro zjištění délky dutiny děložní. Aplikace probíhá na brachyterapeutickém sále, kde je pacientka uložena do gynekologické polohy. Samotný výkon začíná zavedením Folleyova katetru do močového měchýře. Katetr slouží k aplikaci kontrastní látky a následné vizualizaci tohoto kritického orgánu. Dále lékař pacientce zavede do děložní dutiny aplikátor (bez radioaktivního zdroje) se stoperem, kdy jeho vzdálenost odpovídá maximální délce děložní dutiny. Následně jsou zavedeny do poševních kleneb ovidy nebo ring. Po zavedení aplikátoru je dále provedena tamponáda pochvy, která slouží k fixaci samotného aplikátoru a zároveň dojde k jeho oddálení od kritických orgánů (močový měchýř, rektum). Při plánování pomocí 2D zobrazení je do konečníku zavedena úzká cévka pro měření dávky záření a k vizualizaci kritického orgánu na RTG snímcích.

V závislosti na využití metodě je následně provedena kontrola uložení aplikátoru, která následuje po probuzení z anestezie. U 2D zobrazení provede radiologický asistent semiortogonální projekci malé pánve (předozadní projekci a laterolaterální projekci) a lékař následně zadá referenční body, kterými má procházet referenční izodóza a body pro kritické orgány. U 3D zobrazení je pacientce aplikován CT/MR kompatibilní

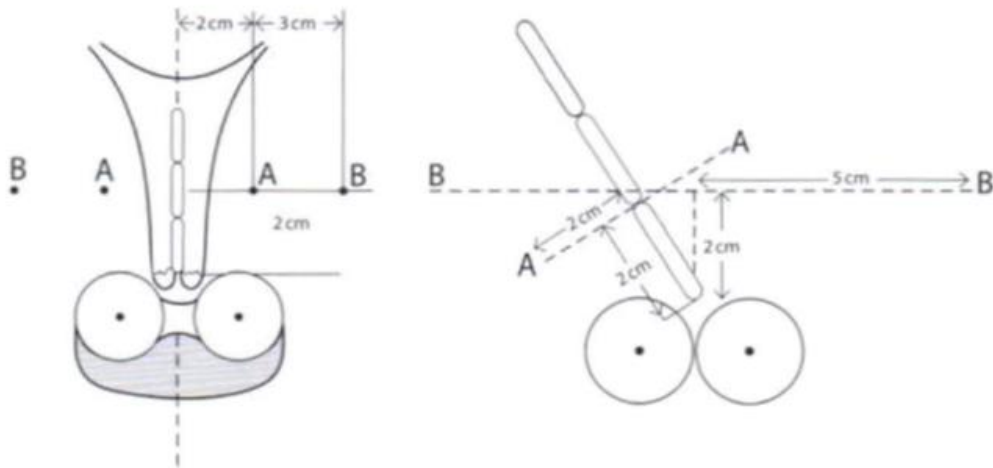
uterovaginální aplikátor a následně je kontrola uložení aplikátoru provedena pomocí výše uvedených zobrazovacích metod. Poté lékař v plánovacím systému zakreslí cílové objemy a kritické orgány. Následně dojde u obou možností provedení k prostorové rekonstrukci uterovaginální aplikace fyzikem a výpočtu ozařovacího času pro požadovanou dávku. Po ověření umístění aplikátoru a výpočtu dávky, kterou pacientka obdrží, jsou aplikátory připojeny k afterloaderu, který automaticky zavede zdroj pomocí propojovacích plastových trubic do aplikátoru.

Při vlastním ozařování je pacientka sledována kamerovým systémem. Po ukončení je odstraněn aplikátor a pacientka přemístěna na lůžkové oddělení, kde setrvá na lůžku minimálně po dobu 2-3 hodin, kvůli nebezpečí embolie. Celková doba uterovaginální aplikace je 1-2 hodiny. Zákrok se opakuje ve frekvenci jednou až dvakrát týdně, celkově v rozmezí tří až pěti výkonů. (24; 25; 26)

3.3.1 2D brachyterapie karcinomu děložního čípku

BRT karcinomu děložního čípku je stále široce založena na 2D RTG zobrazení omezeném individualizací a předepisování dávky podle bodu A. RTG snímky jsou nejčastěji zhotoveny pomocí RTG mobilního C ramena. (20)

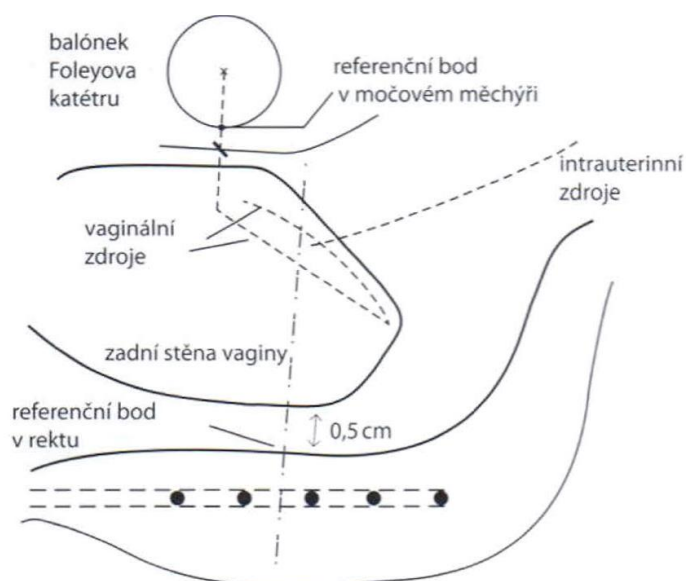
Specifikace dávky při 2D brachyterapii se opírá o Manchesterský dozimetrický systém viz. obrázek 9, který je charakterizován dávkami ve 4 bodech. Jedná se o dávku v bodech A, B, močovém měchýři a rektu, které jsou definované v ICRU reportu 38. Poloha bodu A i B je spjata s geometrií aplikátoru. Bod A je v kraniálním směru lokalizován 2 cm od zevní branky děložní (cervikálního stopperu), v laterálním směru 2 cm od uterinní sondy a v proximálním směru 2 cm od klenby poševní. Bod B určuje místo křížení arteria uterina a ureteru. Dávky v těchto referenčních bodech se vykazují na základě individuálního výpočtu plánu každé frakce. Dále je doporučeno reportovat dávkový příkon v referenčním bodě A, a rozměry i výsledný objem předepsané izodózy.



Obrázek 9: Klasické umístění bodů A a B (13).

Na začátku 2D plánování se při každé aplikaci musí provést rentgenová verifikace umístění aplikátoru ve dvou na sebe kolmých projekcích, která slouží jako podklad pro výpočet ozařovacího plánu. Aby mohly být správně definovány referenční body, je potřeba kontrastně označit rektum a močový měchýř. V případě močového měchýře je zaveden Foleyho katétr, jehož balónek, který slouží pro fixaci katetru, je naplněn kontrastní látkou v objemu 5–7 cm³ a je umístěn v hrdle močového měchýře. Pro zobrazení rekta je využita hadička s kontrastními značkami. Další možností je také využití polovodičové in vivo dozimetrie, která zároveň slouží k ověření dávky v rektu.

Referenční ICRU bod pro močový měchýř (bICRU) se na laterálním snímku nachází na kolmici ve středu balónku. V místě, kde se protne kolmice se spodním okrajem balónku je umístěn výše zmíněný referenční bod. Na předozadním snímku je referenční bod určen ve středu balónku. Referenční ICRU bod pro rektum (rICRU) se nachází na laterálním snímku na kolmici, vyznačující předozadní směr, ze středu spojnice ve středu zavedených ovoidů 5 mm od zadní stěny vagíny a je vztažen k aplikátoru. Umístění referenčních bodů viz. obrázek 10.



Obrázek 10: Body kritických orgánů (13)

Požadavky pro ozařovací plán jsou takové, aby bod A obdržel předepsanou dávku a zároveň dávka v referenčním bodě v močovém měchýři nebyla větší než 80 % a dávka v referenčním bodě v rektu nebyla větší než 70 % z předepsané dávky. Dávková distribuce je tak ve výsledném ozařovacím plánu určena pouze několika body v prostoru. Objem předepsané izodózy má hruškovitý tvar a je doporučeno vykazovat výšku, šířku a tloušťku. (13; 18; 19)

Mezi výhody 2D BRT se řadí dostupnost využívaných modalit na radioterapeutickém pracovišti, jejich mobilita a nižší pořizovací cena než u 3D zobrazovacích metod. Jedná se také o méně technicky náročné metody zobrazení. Navíc získáme hodnotitelný snímek s uložením aplikátoru do několika sekund.

Hlavní nevýhoda metody 2D BRT spočívá v tom, že zobrazení neposkytuje přímé zobrazení cílového objemu a kritických orgánů. Je tedy potřeba charakterizovat pokrytí reálných objemů dávkovou distribucí pomocí referenčních bodů, které dle doporučení ICRU report 38 jsou definovány pomocí struktur, jež jsou na výsledných snímcích viditelné (Foleyeho katetr nebo aplikátor). Referenční body se tedy nevztahují k anatomii vybrané pacientky nebo charakteristice tumoru (např. velikost, stádium).

Způsob přepisu dávky do bodu A může vést k nedostatečnému pokrytí cílového objemu a může ovlivnit i hodnocení pokrytí reálných objemů dávkovou distribucí pomocí výše zmíněných referenčních bodů, protože samotný bod A je vztažen k aplikátoru. Přílehlé kritické orgány v místě zájmu, mohou proto obdržet podstatně vyšší dávky, než by bylo skutečně nutné. Může zde dojít ke zvýšení rizika vzniku nežádoucích účinků a je zde přítomné riziko poddávkování tumoru. Specifikace referenčních bodů rizikových orgánů není v souladu s maximální dávkou a pozdními komplikacemi. (27; 19; 20)

3.3.2 3D brachyterapie karcinomu děložního čípku

Pro 3D BRT se používají 3D zobrazovací metody, jako je CT či MR a je založena na dávkově-objemovém plánování. V léčbě nádorových gynekologických onemocnění přinesla velmi významný pokrok. Umožnila cílené navýšení dávky na oblast nádoru a zároveň snížila zátěž na OAR. Konkrétně díky MR snímkům je možné pozorovat a zakreslit přímo cílový objem a dávkovou optimalizaci přizpůsobit velikosti ozařovaného tumoru, při každé frakci. To je výhodou i pro sledování regrese nádoru v čase, kdy tumor v průběhu jednotlivých frakcí může měnit svůj objem nebo polohu. V jednotlivých frakcích BRT tak lze snížit dávky na OAR a přizpůsobit dávkovou distribuci aktuální velikosti a poloze tumoru. 3D plánování na základě změny cílových objemů v průběhu BRT se nazývá obrazem řízená adaptivní brachyterapie (IGABT) nebo 4D BRT, kde čtvrtou dimenzi tvoří čas. Zmíněné 3D moderní zobrazovací metody umožňují individuální zakreslení (konturing) OAR a cílových objemů. Dávku předepisujeme cíleně na objem tumoru a využíváme dávkově-objemové plánování (3D).

CT obraz velice přesně objasní topografii využívaných aplikátorů a OAR. Díky tomu lze dávku v močovém měchýři a rektu ovlivnit v celém objemu. CT zobrazení není ale přínosné pro vlastní lokalizaci tumoru. Nádorové ložisko je lépe patrné na MR v T2 vážených sekvencích ale nejedná se o standardní vybavení radioterapeutických pracovišť. V tomto případě lze využít fúzi (porovnání obrazu z jednotlivých zdrojů) obrazu MR s plánovacím CT. Pracuje se s obrazy z MR pánve (provedena po ukončení zevního ozařování) a CT řezy vytvořené při BRT aplikacích. Při samotné fúzi by mělo dojít k maximální shodě v oblasti děložního hrdla. Díky správné topografii tumoru je možno ozařovací plán upravit, aby došlo k cílenému navýšení dávky v oblasti tumoru a současnému šetření OAR.

ICRU ve spolupráci s gynekologickou skupinou Evropské společnosti pro radioterapii a onkologii (dále jen (GYN) GEC – ESTRO) vydalo doporučení pro stanovení cílových objemů, konturaci a plánování pro 3D metodu BRT:

1. High risk CTV (HR – CTV) = oblast největšího rizika vzhledem k lokální recidivě, GTV + děložní čípek + předpokládané šíření tumoru, reziduální makroskopická nemoc v době brachyterapie
2. Intermediate risk CTV (IR – CTV) = původní rozsah tumoru v době diagnózy, reziduální mikroskopická nemoc v době brachyterapie, HR – CTV + GTV (18; 27)

Pro odhad účinků záření na dané kritické orgány a cílové objemy se využívá objemové hodnocení dávek pomocí dávkově objemového histogramu (dále DVH). Slouží k posouzení přijatelnosti zvoleného ozařovacího plánu a znázorňuje vztah dávky a objemu. Z DVH zjistíme, jakou dávku obdrží libovolně velká část cílového objemu spolu s rizikovými orgány (znázorněna v % nebo cm³).

Pro účely sčítání dávky ze zevní RT a BRT je fyzikální dávka převedena na biologicky ekvivalentní dávku a normalizována k normofrakcionaci 2 Gy (EQD2) za použití poměru $\alpha/\beta = 3$ pro OAR a $\alpha/\beta = 10$ pro nádorovou tkáň podle vztahu (1).

$$EQD2 = D \cdot \frac{d + (\alpha/\beta)}{2Gy + (\alpha/\beta)} \quad (1)$$

(18; 27; 19; 20)

Dle doporučení (GYN) GEC – ESTRO je pro odhad účinků záření na cílové objemy reportována dávka, která pokrývá 90 % (D90) resp. 100 % (D100) cílového objemu. Minimální dávka D100 absorbovaná v cílovém objemu závisí na výpočetním modelu a velikosti výpočetní mřížky v plánovacím systému. Jelikož předností BRT je velký spád dávky do okolí, mají tyto parametry vliv na tvar výsledné křivky DVH. Proto byl zaveden robustní DVH parametr pro odhad účinků záření D98 (near minimum dose), kdy pouze

2 % cílového objemu obdrží nižší dávku než D98. Ke kontrole a hodnocení tumoru se reportují dávky D98 a D90 v HR – CTV.

Aby byl zajištěn dostatečný terapeutický výsledek, doporučuje (GYN) GEC – ESTRO doručit do cílových objemů tyto součty dávek ze zevní RT a BRT:

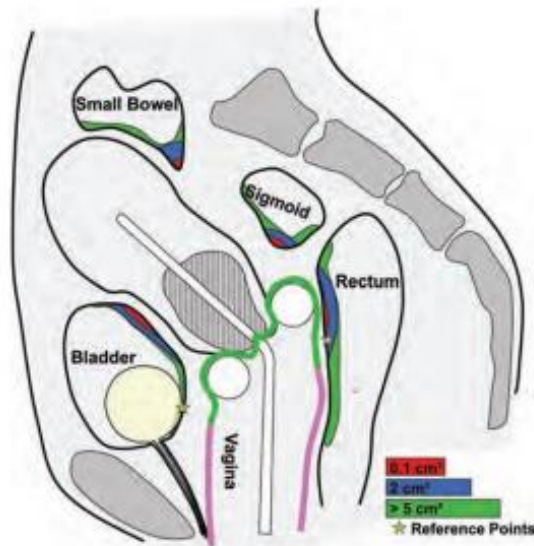
- GTV D98 \geq 90–95 Gy;
- HR – CTV D98 \geq 70–75 Gy, D90 \geq 85–90 Gy;
- IR – CTV D98 \geq 60 Gy.

Objem HR – CTV ovlivňuje vztah mezi absorbovanou dávkou v bodě A a dávkou v HR – CTV. Z hlediska menších tumorů, výše zmíněný bod A získá menší dávku, než D90 HR – CTV. Pro velké tumory je dávka v bodě A naopak vyšší, než D90 HR – CTV. Dávka pro D90 se běžně pohybuje mezi 60–150 % absorbované dávky v bodě A. U OAR hodnotíme dávku, kterou obdrží 2 cm³ (D2cc) objemu. Hodnocení je potřebné kvůli heterogenitě dávkové distribuce uvnitř stěn kritických orgánů a je doporučováno dle (GYN) GEC-ESTRO reportovat minimálně dvě hodnoty DVH pro vysoké dávky. Mají také využití pro odhad účinků záření na OAR a také se vyznačují z hlediska souvislosti s pozdními nežádoucími účinky ionizujícího záření.

Tolerance ozáření ve 2 cm³ uvedeného orgánu v celkové dávce (součet zevní RT a BRT)

- D2cc Rektum \leq 65–75 Gy;
- D2cc Močový měchýř \leq 80–90 Gy;
- D2cc Sigmoidium \leq 70–75 Gy.

Pro OAR je také doporučeno reportovat dávku v nejvíce ozářeném objemu tkáně 0,1 a 1 cm³, volitelně lze 5 a 10 cm³.



Obrázek 11: Sagitální řez zobrazující vztahy mezi dávkami D0,1cc (červená), D2cc (modrá) a DV (zelená) (13)

S využitím 3D zobrazení souvisí také postupný vývoj kompatibilních titanových a plastových aplikátorů. Mezi využívané titanové aplikátory řadíme Fletcher style a Tandem ring (poskytuje více pozic pro plánování). U těchto typu aplikátorů je ale obtížné zobrazení a rekonstrukce obrazu je časově náročná, kvůli tvorbě artefaktů na MR. Rekonstrukce je zde možná pouze na T1 vážených obrazech, jelikož T2 vážené obrazy jsou zatíženy artefakty a distorzí. Vhodnější je plastový Tandem ring aplikátor, kdy lze provádět rekonstrukci na T1 i T2 vážených obrazech. Po importu MR snímků do plánovacího systému, provede radiologický fyzik rekonstrukci aplikátorů na T1 vážených obrazech. Následně do T2 vážených obrazů zakreslí lékař OAR a cílové objemy. Plán projde optimalizací podle klinického protokolu na daném pracovišti a je potřeba, aby celkové dávky splňovaly doporučená dávková kritéria dle (GYN) GEC – ESTRO. (17; 18; 19; 20; 27; 28)

Obě diagnostické metody CT i MR přináší lepší informaci o cílovém objemu, rizikových orgánech a DVH. Hlavní výhodou MR je výrazně lepší zobrazení měkkých tkání oproti CT, na kterém také nelze spolehlivě definovat cílové objemy (GTV + HR – CTV). Využívání CT a MR obrazů umožňuje také konturaci OAR s následnou cílenou optimalizací ozařovacích plánů. Velkým přínosem 3D zobrazení je možnost konturace sigmoidu, které při 2D nelze spolehlivě zobrazit.

Velkou nevýhodou je, že samotná MR není nebo nemusí být dostupná na pracovištích RT a je potřeba přesunout pacienta na jiné pracoviště. V tomto případě může hrozit posun aplikátoru. Dále mohou také nastat obtíže se zobrazením a rekonstrukcí aplikátoru a geometrie obrazu může být zkreslena. Tato zobrazovací metoda je také podstatně technicky i finančně náročnější než zobrazovací metody využívané pro 2D zobrazení. V neposlední řadě se u pacientky mohou objevit kontraindikace k vyšetření např. kardiostimulátor či kochleární implantát. (27; 19; 28)

4 METODIKA

V této bakalářské práci je představen soubor osmi pacientek, kterým byl diagnostikován karcinom děložního čípku a léčbu podstoupily v letech 2018 a 2019. Data byla získána za využití 2D a 3D zobrazovacích metod při léčebné metodě BRT.

Je zde zhodnoceno vykazování dávek na kritické orgány a pokrytí cílových objemů z obou výše zmíněných zobrazovacích metod. Zaznamenán je také celkový čas, po který bylo provedeno samotné ozařování a následné zhodnocení toxicity. Tato problematika je pro pacientky s tímto diagnostikovaným onemocněním velmi významná z hlediska komfortu do další části života.

4.1 Léčebný protokol

Pacientky jsou na Onkologické klinice 2. LF UK a FN Motol standardně léčeny zevní RT, BRT a konkomitantní chemoterapií. Dle Standardu pro radioterapii karcinomu hrdla děložního, Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol, byla při RT dodána dávka 45 Gy při 25 frakcích s využitím techniky IMRT nebo VMAT pro oblast celé pánve. V případě pozitivních LU byla dodána dávka 55 Gy při 25 frakcích. Při samotné metodě BRT je dodána dávka 4x 7 Gy při použití HDR BRT s radionuklidovým zdrojem Iridia 192 a automatickým afterloadingem. K zobrazení uložení aplikátorů se zde pracuje s MR a CT snímky získanými na Klinice zobrazovacích metod 2. LF UK a FN Motol.

Na Onkologické klinice 2. LF UK a FN Motol byla prováděna výhradně 2D BRT do roku 2017. Mezi lety 2017–2020 byla zaznamenána největší snaha o přechod na 3D BRT a od května 2020 se plně přešlo na 3D BRT za využití MR (MR only 3D BRT). V tomto mezidobí byly pacientky léčeny 2D BRT, ale při jedné frakci bylo provedeno i zobrazení pomocí MR. Díky tomuto vývoji je tedy možné porovnat obě techniky u konkrétní pacientky při jedné frakci. U všech pacientek byly použity aplikátory typu Fletcher, 15° sonda a ovoidy o průměru 20 mm.

Ve FN Motol proběhla celková léčba u 6 pacientek a zbylé 2 podstoupily chemoterapii a zevní RT na Oddělení klinické onkologie v Krajské nemocnici Liberec. Všechny pacientky léčbu úspěšně dokončily a nachází se v kompletní remisi.

Tabulka 5: Charakteristika vybraných pacientek

Charakteristika	Hodnota
Počet pacientek	8
Průměrný věk (roky)	58 (44-73)
FIGO stádium (počet)	
II b	8 (100 %)
Histologie (počet)	
Dlaždicobuněčný karcinom	6 (75 %)
Adenokarcinom	1 (12,5 %)
Neuvedeno	1 (12,5 %)
Velikost HR – CTV (počet)	
<30 cm ³	6 (75 %)
≥ 30cm ³	2 (25 %)

4.2 Plánování

Pro účely porovnání obou technik byly vytvořeny dva léčebné plány. V prvním plánu je zaznamenán přepočít na MR snímky a druhý plán je optimalizovaný pomocí 3D zobrazovací metody. Nejprve lékař zakreslil do MR snímků cílové objemy a OAR. Následně z knihovny aplikátorů byl vybrán vhodný aplikátor a provedla se jeho rekonstrukce do MR snímků, kde došlo k umístění modelu aplikátoru do 3D snímku tak, aby odpovídal příslušným strukturám. V další fázi byly do jednotlivých pozic přeneseny časy z původního 2D plánu. Pro vznik 3D plánu musela být vytvořena kopie z 2D plánu, následně byla provedena optimalizace dávkové distribuce tak, aby byly splněny všechny podmínky (GYN) GEC – ESTRO.

Pro porovnání dávek na OAR při použití 2D a 3D BRT byla hodnocena dávka v referenčních bodech pro 2D zobrazení a dávka D2cc pro 3D zobrazení. Referenční bod pro močový měchýř byl označen jako bICRU a pro rektum rICRU. Pro hodnocení pokrytí cílového objemu by vybrán parametr D90 HR – CTV, který zahrnuje oblast největšího rizika vzhledem k lokální recidivě a jedná se o dávku pokrývající 90 % cílového objemu.

Pro zaručení splnění dávkových doporučení (GYN) GEC – ESTRO je vhodné si tyto dávky přepočítat pro jednotlivé frakce BRT při použité frakcionaci 4x7 Gy. Výpočet vychází ze vzorce (1) a dávkových doporučení.

- D2cc Rektum $\leq 3,90 - 4,95$ Gy;
- D2cc Močový měchýř $\leq 5,40 - 6,30$ Gy;
- D2cc Sigmoidium $\leq 4,45 - 4,95$ Gy;
- D90 HR – CTV $\geq 7,15 - 7,75$ Gy.

Pro OAR by bylo vhodné, abychom dosáhli výše uvedených nižších hodnot a splnili tzv. soft podmínky. U zaznamenaných vyšších hodnot by nemělo nikdy dojít k jejich překročení a jedná se o tzv. hard podmínky. Z hlediska cílového objemu jsou nižší hodnoty označovány jako hard podmínky, které by měly být splněny, a vyšší hodnoty jako soft podmínky. Míru pokrytí u cílového objemu ovlivňuje uložení OAR a splnění podmínek na ně.

5 VÝSLEDKY

V tabulce 6 jsou zobrazeny dávky v ICRU referenčních bodech a odpovídající dávky na MR snímcích D2cc pro močový měchýř (bICRU, bD2cc) a rektum (rICRU, rD2cc) při 2D plánování. Tabulka 7 porovnává dávky D2cc pro OAR a v tabulce 8 je porovnání dávek D90 HR – CTV za využití 2D a 3D plánování.

Tabulka 6: Dávky v referenčních ICRU bodech a D2cc pro močový měchýř a rektum při využití 2D plánování

2D plánování – dávka (Gy)				
Pacientka	bICRU	bD2cc	rICRU	r2Dcc
1	5,36	4,64	3,85	3,92
2	2,36	3,73	4,88	4,85
3	3,57	7,26	4,43	5,86
4	5,01	5,78	4,02	5,18
5	2,71	6,56	4,43	3,48
6	5,17	6,85	4,23	5,53
7	4,79	5,86	4,74	6,53
8	1,69	6,06	2,80	5,67
Průměr	3,83	5,84	4,17	5,13
Min	1,69	3,73	2,80	3,48
Max	5,36	7,26	4,88	6,53

Tabulka 7: Porovnání dávek D2cc pro močový měchýř, rektum a sigmoideum za využití 2D a 3D plánování

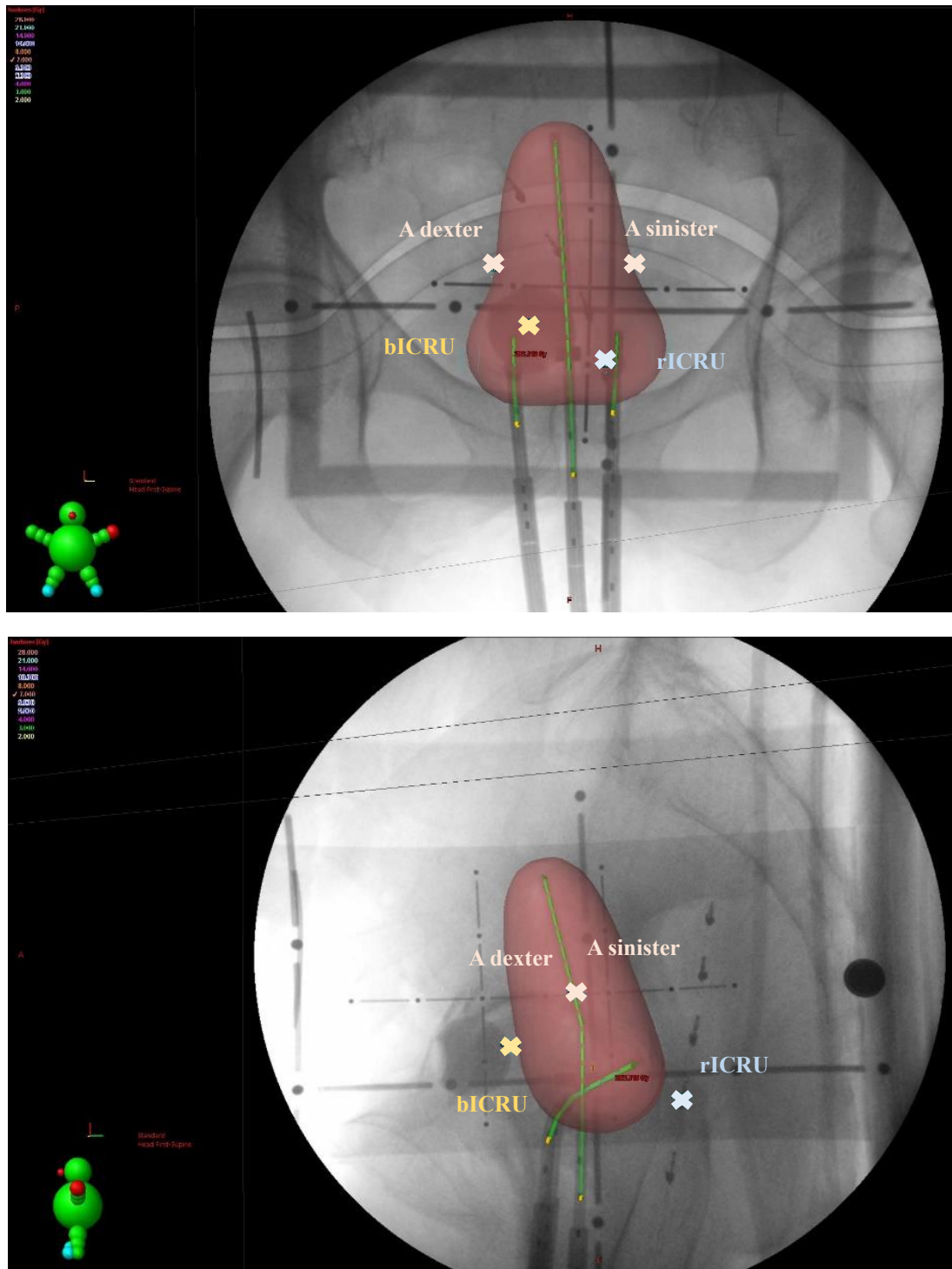
2D vs. 3D plánování – dávka (Gy)						
Pacientka	Močový měchýř		Rektum		Sigmoideum	
	2D	3D	2D	3D	2D	3D
1	4,64	5,70	3,92	4,89	4,18	4,94
2	3,73	3,26	4,85	3,90	4,81	3,94
3	7,26	4,63	5,86	3,87	3,57	2,00
4	5,78	5,39	5,18	4,36	4,64	4,44
5	6,56	5,39	3,48	3,04	4,27	3,77
6	6,58	5,16	5,53	3,89	3,87	2,61
7	5,86	5,34	6,53	3,97	5,01	2,38
8	6,06	5,26	5,67	4,42	5,04	3,48
Průměr	5,81	5,02	5,13	4,04	4,42	3,45
Min	3,73	3,26	3,48	3,04	3,57	2,00
Max	7,26	5,39	6,53	4,42	5,04	4,44

Tabulka 8: Porovnání dávek D90 HR – CTV pro 2D a 3D plánování

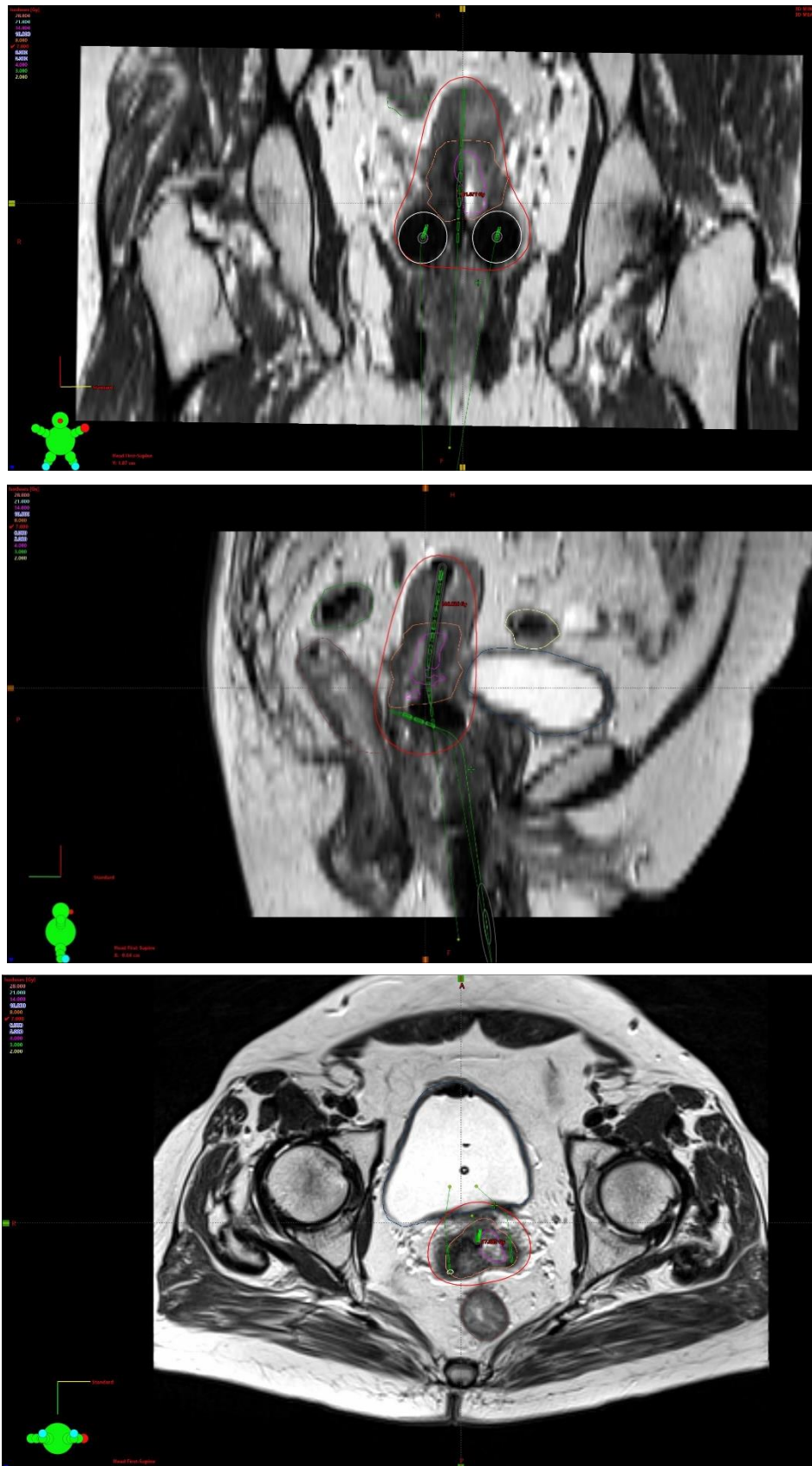
2D vs. 3D plánování – dávka (Gy)		
Pacientka	D90 HR – CTV	
	2D	3D
1	5,28	6,67
2	10,78	9,35
3	13,11	8,73
4	8,11	7,63
5	8,56	7,90
6	10,00	7,61
7	9,77	7,77
8	8,84	7,76
Průměr	9,31	7,93
Min	5,28	6,67
Max	13,11	9,35

Tabulka 9: Porovnání celkového času ozařování

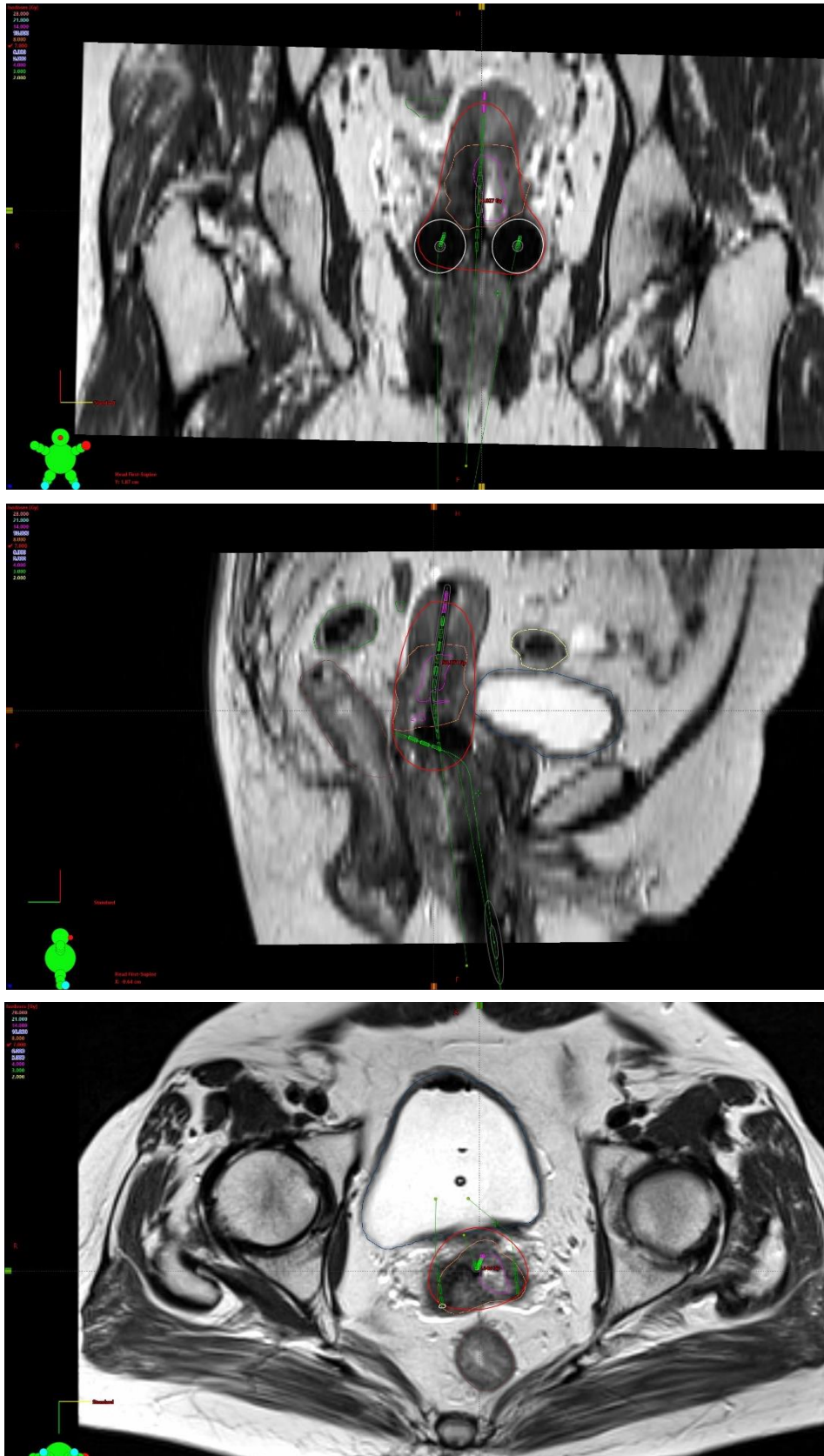
2D vs. 3D – celkový čas ozařování (s)		
Pacientka	2D	3D
1	309,8	376,9
2	464,1	358,6
3	420,5	279,6
4	447,1	417,5
5	433,6	339,5
6	391,3	277,2
7	443,0	287,4
8	450,7	359,1
Průměr	420,0	337,0
Min	309,8	277,2
Max	464,1	417,5



Obrázek 12: Snímek z 2D plánu na RTG snímcích, horní obrázek (předozadní zobrazení), spodní obrázek (bočné zobrazení). Červeně je zobrazena 7 Gy izodóza typického hruškovitého tvaru. Zvýrazněno je umístění bodu A na laterálních snímcích a ICRU referenčních bodů. Převzato z Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol



Obrázek 13: Přenesený 2D plán na MR v koronálním (horní obrázek), sagitálním, (prostřední obrázek), transverzálním (spodní obrázek) řezu. Červeně je vyznačena 7 Gy izodóza, která pokrývá cílový objem HR – CTV (oranžově) ale zasahuje i do oblasti OAR. Převzato z Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol



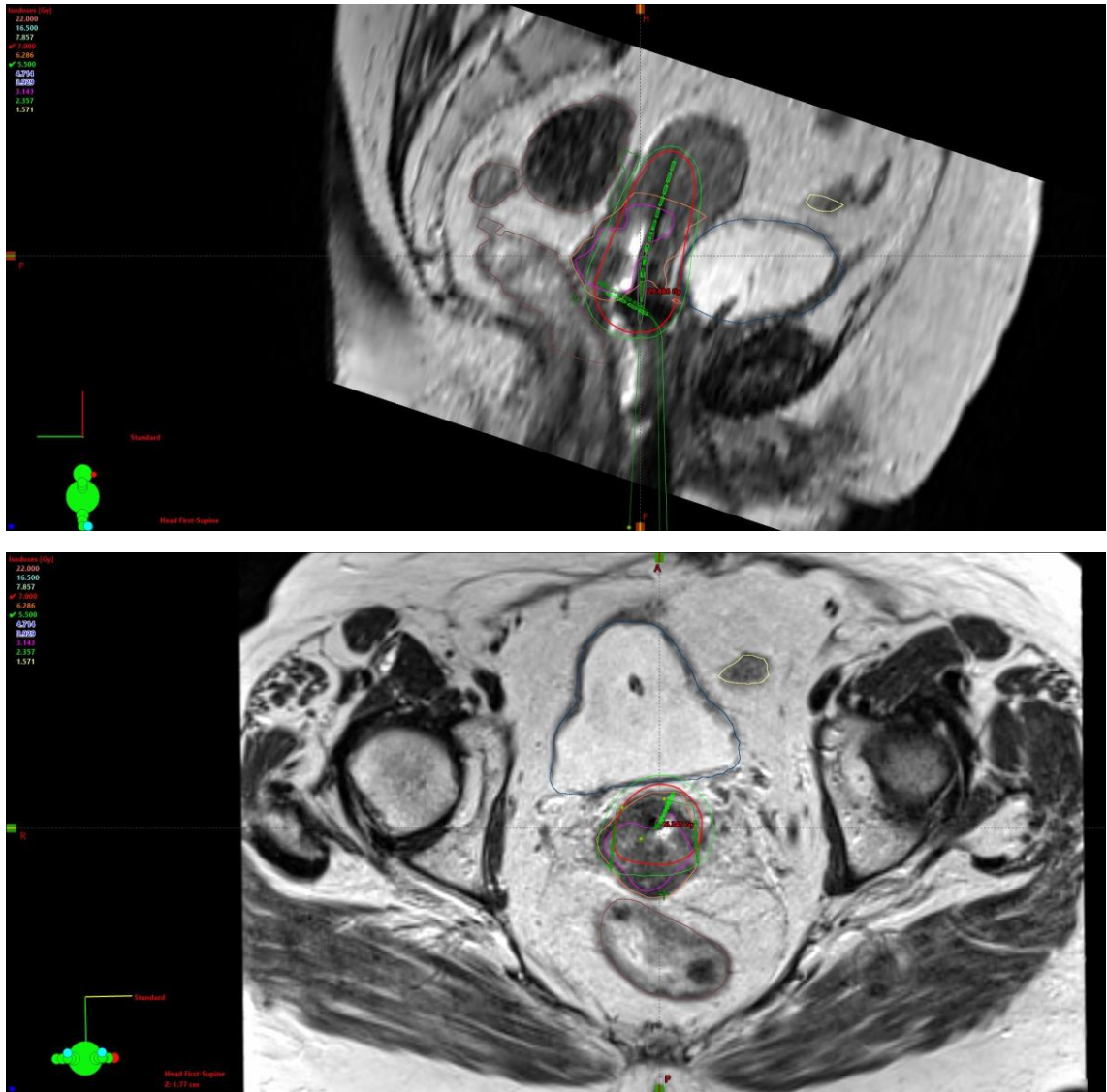
Obrázek 14: Optimalizovaný 3D plán na MR snímcích v koronálním (horní obrázek), sagitálním (prostřední obrázek), transverzálním (spodní obrázek) řezu. Zobrazena je zde červeně 7 Gy izodóza, jejíž tvar je optimalizovaný tak, aby pokrývala cílový objem HR – CTV (oranžově) a do OAR již nezasahovala. Převzato z Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol

Z dat zaznamenaných v tabulce 6 je zřejmé, že dávky v referenčních bodech (bICRU a rICRU) jsou výrazně nižší než D2cc odpovídající příslušnému OAR. U 6 z 8 pacientek je také překročena soft podmínka pro bD2cc a rD2cc. Některé pacientky překračují také hard podmínku. Dle tabulky 7 jsou dávky na OAR (močový měchýř, rektum, sigmoideum) u všech pacientek vyšší, kromě pacientky č.1, při využití 2D plánování. Pro samotné 3D plánování nedosahují dávky, které obdrží OAR tak vysokých hodnot. Tabulka 8 představuje porovnání dávek D90 HR – CTV. U 2D plánování je taktéž patrné, že obdržené dávky jsou výrazně vyšší v porovnání s 3D plánováním. U všech pacientek byly splněny (GYN) GEC ESTRO podmínky, pro pokrytí HR – CTV, mimo pacientku č.1. Z tabulky 9 a uvedených časových průměrů je patrné, že ozáření při 2D BRT je v řádu desítek sekund delší a pro pacientky může být i z hlediska komfortu náročnější než ozařování při 3D BRT. Celkový ozařovací čas odpovídá vyšším dávkám na HR – CTV při 2D plánování.

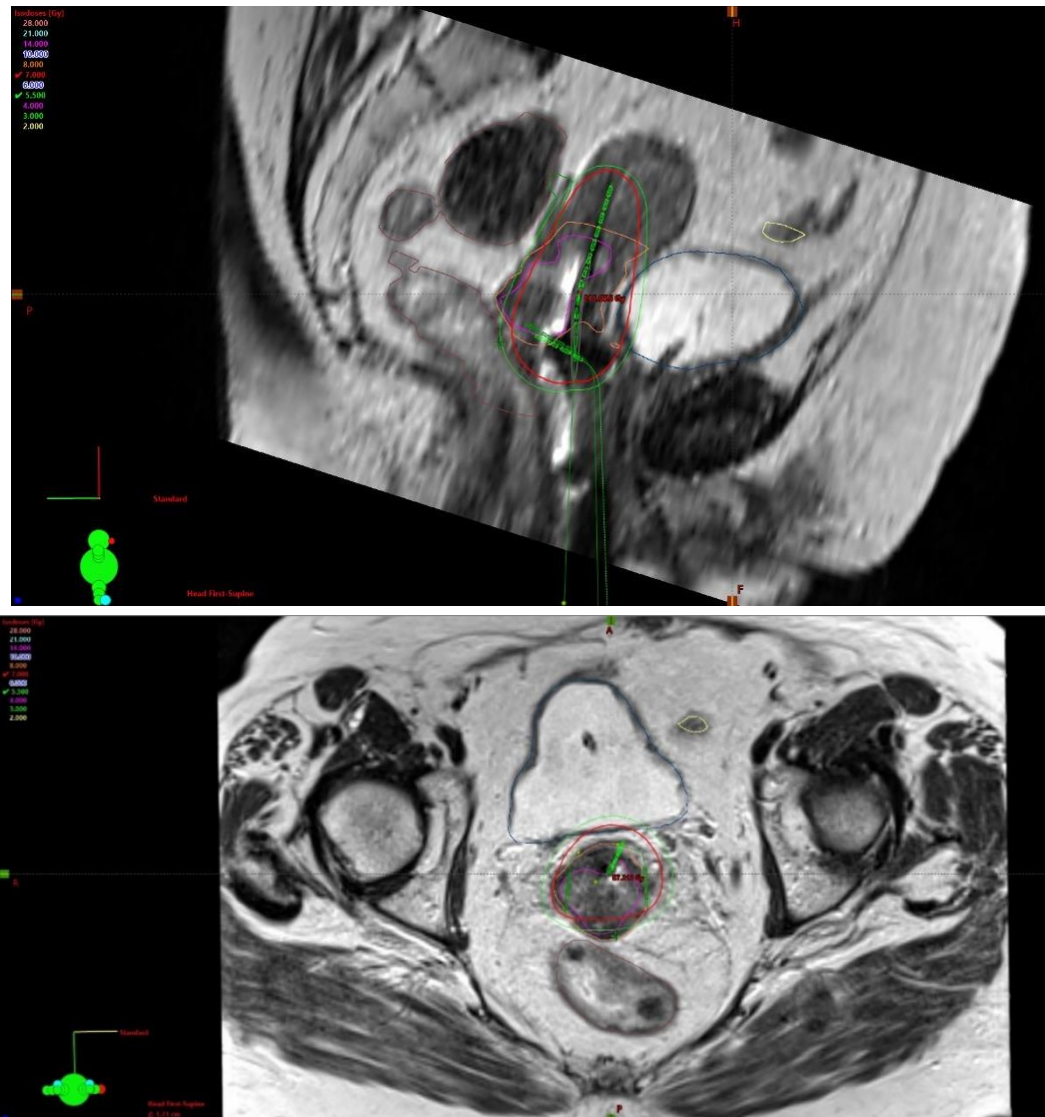
V případě pacientky č. 1 musela být při 2D plánování snížena předepsaná dávka na 5,5 Gy aby byla splněna podmínka na maximální obdrženou dávku v bICRU (méně než 5,6 Gy, odpovídá 80 % z původní předepsané dávky 7 Gy). Při tvorbě 3D plánu byla snaha o dodržení předepsané dávky 7 Gy. Jelikož byla překročena dávková doporučení na OAR nebylo možné dodržet uvedenou předepsanou dávku. Této pacientce byl lokalizovaný tumor v dorsální části viz. obrázek 16, který se nepodařilo pokrýt. Červeně vyznačená 7 Gy izodóza navíc zasahovala do přidružených OAR. Z těchto důvodů bylo potřeba vytvořit nový 3D plán, který by pokryl celý objem tumoru a nedošlo k překročení dávek na OAR. Byl použit Tandem – ring aplikátor a čtyři intersticiální jehly. Na obrázku 17 je představen nový 3D plán z kterého je patrné, že byl pokryt celý objem tumoru a izodóza již nezasahuje do OAR, konkrétně se již nachází mimo oblast močového měchýře, který je na snímku vyznačen modrou barvou. Při použití Tandem – ring aplikátoru a intersticiálních jehel jsme schopni předpisy na dávky splnit.

Tabulka 10: Porovnání výsledků 3D plánování a plánu s využitím intersticiálních jehel u pacientky č.1

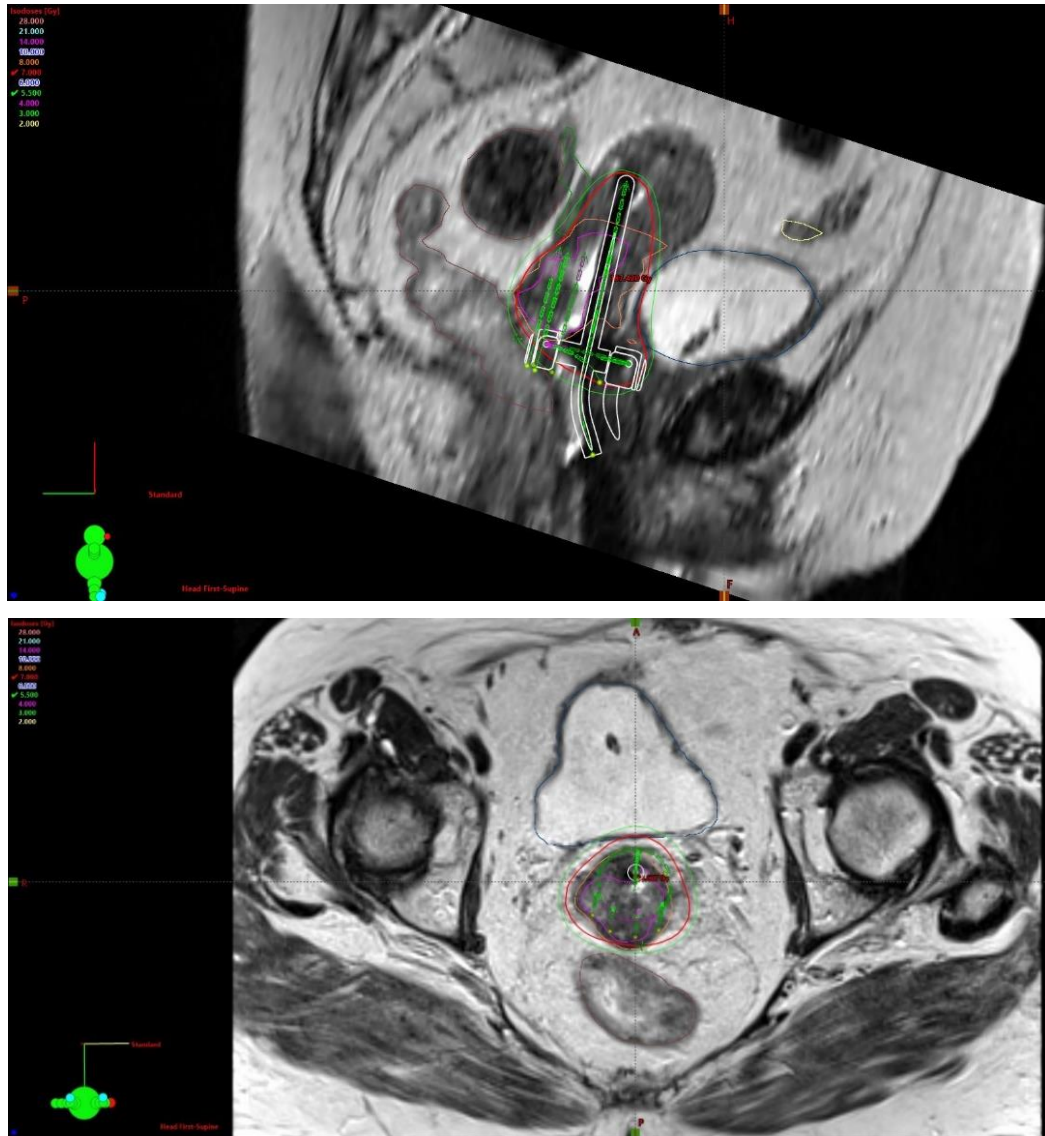
Pacientka č.1 - dávka (Gy)									
Močový měchýř		Rektum		Sigmoidium		D90 HR-CTV		Celkový čas ozáření (s)	
3D	3D+jehly	3D	3D+jehly	3D	3D+jehly	3D	3D+jehly	3D	3D+jehly
5,70	5,25	4,89	4,24	4,94	4,32	6,67	7,75	376,90	351,10



Obrázek 15: 2D plán pacientky č.1 na MR snímcích v sagitálním (horní obrázek) a transverzálním (spodní obrázek) řezu. Zeleně je zobrazena 5,5 Gy izodóza a červeně 7 Gy izodóza. Převzato z Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol



Obrázek 16: 3D plán pacientky č.1 na MR snímcích v sagitálním (horní obrázek) a transverzálním (spodní obrázek) řezu. Zeleně je zobrazena 5,5 Gy izodóza a červeně 7 Gy izodóza. Ze snímků je patrné nepokrytí dorsální části tumoru (HR – CTV oranžově). Převzato z Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol



Obrázek 17: Nový 3D plán pacientky č.1. Použití Tandem – ring aplikátoru a čtyř intersticiálních jehel. Zeleně je zobrazena 5,5 Gy izodóza a červeně 7 Gy izodóza. Převezato z Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol

Tabulka 11: Toxicita léčby u vybraných pacientek

Gastrointestinální (GI) a urologická (GU) toxicita				
Pacientka	GI akutní	GI pozdní	GU akutní	GU pozdní
1	1	0	0	0
2	0	0	0	0
3	2	0	0	1
4	2	0	0	0
5	Neuvedeno	1	Neuvedeno	1
6	Neuvedeno	0	Neuvedeno	0
7	1	1	0	1
8	0	1	0	1

Dle tabulky 11 nepřekročila u žádné pacientky toxicita stupeň G2. Z šesti pacientek se s akutní formou gastrointestinální toxicity setkaly čtyři a pozdní forma se z původních osmi pacientek projevila u tří. Z hlediska urologické toxicity se akutní forma neobjevila u žádné z šesti pacientek, ale s pozdní formou se potýkaly čtyři pacientky z původních osmi.

6 DISKUZE

Cílem mé bakalářské práce bylo porovnání dávek na OAR a cílové objemy při 2D a 3D plánování BRT. Dávky, které obdrží OAR, souvisí se vznikem pozdních nežádoucích účinků při RT, které jsou nevratné a u pacientek se mohou objevit v řádu několik měsíců nebo let. Samotné nežádoucí účinky a pravděpodobnost vzniku závisí na objemu ozařované tkáně a obdržené dávce ze zevní RT a BRT. Tato problematika ovlivňuje pacientky na kvalitě budoucího života, a proto by dávky na OAR měly dosahovat co nejnižších hodnot, aby nedocházelo k jejich změnám nebo následné nefunkčnosti samotného orgánu.

Z tabulky 6 je patrné, že dávky na ICRU body byly splněny ve všech 2D plánech, tímto by měla být pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků na nízké úrovni. Dávky v referenčních ICRU bodech jsou také nižší než odpovídající D2cc. Z hlediska hodnocení D2cc na samotné OAR je zřejmé, že dávky byly překročeny v případě 6 pacientek (močový měchýř a rektum). Pravděpodobnosti vzniku nežádoucích účinků je zde tedy podstatně vyšší. Bod bICRU není tedy nejlépe vhodným parametrem pro potřebný odhad rizika případných komplikací spojených s využitím ionizujícího záření a zároveň podhodnocuje riziko vzniku nežádoucích pozdních účinků na močový měchýř. V případě bodu rICRU, dosahovaly dávky v tomto referenčním bodě také vyšších hodnot než odpovídající dávky D2cc pro tento orgán. Navýšení zde ale nebylo tak patrné, jako v případě močového měchýře. Z těchto výsledků vyplývá, že rICRU odhaduje lépe dávku na rektum než bICRU na močový měchýř. Toto zjištění by mohlo být podmíněno tím, že k lokalizaci rICRU se využívá samotný aplikátor, který do jisté míry zajišťuje, že uvedený bod bude v oblasti dávkového maxima a také v blízkosti stěny rekta. Na rozdíl od Foleyho katetru, který může být lokalizován v jakékoliv části močového měchýře vzhledem k dávkovému maximu a nachází se v blízkosti aplikátoru, jak je patrné z obrázku 11.

Samotné porovnání dávek D2cc na OAR pro 2D a 3D plánování je zahrnuto v tabulce 7. Z této tabulky je patrné, že zatížení všech vybraných OAR (kromě pacientky č. 1) při využití 3D plánování se pohybuje ve významně nižších hodnotách než při využití 2D plánování. K překročení dávek na OAR došlo v případě 3D plánování u 3 pacientek, kdy byla v případě rekta překročena soft podmínka. Naopak hard podmínka byla splněna

u všech pacientek. Při využití 2D plánování se překročení hard podmínek týkalo 3 pacientek v případě močového měchýře a 5 pacientek v případě rekta. Z hlediska sigmoidea byla hard podmínka překročena u 2 pacientek.

Dále bylo také posuzováno pokrytí cílového objemu předepsanou dávkou pomocí parametru D90 HR – CTV. Jak je patrné z dávek v tabulce 8, tak pro všechny pacientky (kromě pacientky č.1) je uvedený parametr výrazně vyšší při využití 2D plánování, než u 3D plánování. Dle studie doporučení (GYN) GEC ESTRO a iniciovanou studii EMBRACE by dávka D90 HR – CTV neměla být vyšší, než 95 Gy (v součtu externí RT a BRT). Při překročení této doporučené dávkové hranice hrozí riziko nekróz. V případě 2D plánování sice dojde k dostatečnému pokrytí cílového objemu v případě malých (<30cm³) a symetricky uložených tumorů, ale jelikož zde není optimalizace dávky na velikost a tvar cílového objemu, tak dochází k přebytečnému pokrytí a je zde zvýšené riziko vzniku nekrózy v ozařované tkáni.

S těmito výsledky souvisí jedna z hlavních výhod 3D plánování, kdy je umožněno cílené navýšení dávky na pokrytí celé oblasti nádoru a zároveň snížení zátěže na OAR. Konkrétně díky snímkům z MR je možné pozorovat a zakreslit přímo cílový objem a dávkovou optimalizaci přizpůsobit velikosti ozařovaného tumoru při každé frakci. Další důležitou výhodou využití MR při 3D plánování je výrazně lepší zobrazení měkkých tkání a spolehlivá definice cílových objemů. Při využití RTG u 2D plánování nejsme schopni ovlivnit pokrytí, jelikož cílový objem není viditelný a orientace je založena na referenčních bodech, které dle doporučení ICRU report 38 jsou definovány pomocí struktur, jež jsou na výsledných snímcích viditelné (Foleyeho katetr nebo aplikátor).

Pro velké (>30cm³) a asymetricky lokalizované tumory neposkytuje 2D plánování dostatečné pokrytí cílového objemu a představuje tak vysokou zátěž pro OAR, jak je patrné z případu pacientky č.1. Dále zde můžeme vyhodnotit, že správně provedenou metodu 3D BRT ovlivňuje také vhodné použití zvoleného typu aplikátoru. Při použití 3D plánování s Fletcher aplikátorem se dávky na OAR snížily, ale nebylo možné splnit podmínku na pokrytí D90 HR – CTV. Tandem – ring aplikátor má mnohem větší možnosti optimalizace dávkové distribuce oproti Fletcher aplikátoru. U některých pacientek, z hlediska tvaru, rozložení a šíření tumoru, je také nutné využití intersticiálních jehel pro splnění příslušných doporučení ke správnému pokrytí cílového objemu. Dle tabulky 10 je

patrné, že při využití Tandem – ring aplikátoru s intersticiálními jehlami bylo dosaženo přijatelnějších výsledků z hlediska obdržených dávek na OAR a pokrytí cílového objemu oproti původnímu 3D plánu s Fletcher aplikátorem.

Výsledky z jednotlivých možností plánování shrnují, že při použití 2D dosahuje pokrytí cílového objemu vyšších hodnot u malých a symetricky lokalizovaných tumorů, ale je zde patrné vyšší zatížení OAR, které souvisí s nežádoucími účinky RT. Při využití 3D zobrazovacích metod jsme schopni dávkovou distribuci mnohem lépe přizpůsobit velikosti i tvaru cílového objemu a zachovat dostatečné pokrytí předepsanou dávkou. 3D zobrazovací metody dokáží zobrazit samotný tumor a získat tak informaci o jeho šíření i regresi v průběhu léčby. Pro pacientky s velkým nebo asymetricky lokalizovaným tumorem se při použití 3D plánování zlepšilo pokrytí cílového objemu (patrné v případě pacientky č.1). Zároveň jsou mnohem lépe šetřeny OAR a riziko výskytu nežádoucích účinků je nižší než při 2D plánování. Při 2D BRT není samotný tumor viditelný, z tohoto důvodu je potřeba spoléhat, že dávková distribuce tvaru hrušky, která je vytvořena při plánování do bodu A, bude dostatečného rozměru, aby došlo k pokrytí celého cílového objemu.

V teoretické části byla také představena problematika toxicity, která u pacientek s karcinomem děložního čípku zahrnuje především gastrointestinální a urologickou toxicitu zaznamenanou v tabulce 3 a v tabulce 4. Při využití 2D plánování došlo u některých pacientek k překročení dávkových doporučení na OAR (tabulka 7), což má souvislost s toxicitou léčby (tabulka 11). Akutní GI toxicita stupně G2 se projevila u pacientky č. 3 a 4. Pacientka č. 3 obdržela dávku D2cc na rektum 5,86 Gy a pacientka č. 4 dávku 5,18 Gy. U obou těchto pacientek byl překročen hard dávkový limit 4,95 Gy doporučený (GYN) GEC-ESTRO. Na sigmoideum dávkové limity nebyly překročeny. Pozdní GI toxicita se u těchto pacientek ale neprojevila. Pozdní i akutní GI toxicitou stupně G1 trpěla pacientka č. 7, která obdržela dávku D2cc na rektum 6,53 Gy, která také značně převyšuje hard podmínku. Dávka D2cc na sigmoideum byla 5,01 Gy, což také překračuje hard dávkový limit D2cc <4,95 Gy. Pozdní GI toxicita stupně G1 se ještě projevila u pacientky č. 8, jejíž rektum bylo zatíženo dávkou 5,67 Gy a sigmoideum dávkou 5,04 Gy. Akutní GU toxicita se neprojevila u žádné pacientky, ale pozdní toxicitou stupně G1 trpěly pacientky č. 3, 5, 7, a 8. Tyto pacientky byly zatíženy dávkou na močový měchýř D2cc 7,26 Gy, 6,56 Gy, 5,86 Gy a 6,06 Gy. Hard podmínka D2cc <6,30 Gy byla

překročena pouze u pacientek č. 3 a 5. Z těchto výsledků je patrné, že dávky na OAR mají korelaci s toxicitou léčby. Pokud by byly dodrženy dávkové limity, nemusely by mít tyto pacientky žádné potíže. Na druhou stranu je nutné říci, že jsou i pacientky, kde byly překročeny dávkové limity a žádná toxicita se u nich neprojevila. Každá pacientka může být více či méně citlivá na působení ionizujícího záření a vlivem toho rozdílně reagovat i v případě nižší obdržené dávky.

Prezentované výsledky v této bakalářské práci odpovídají závěrům z dalších publikovaných studií, které se zabývají stejnou problematikou. Výsledky ohledně vztahu dávek v referenčních bodech a odpovídajících dávkách D2cc na OAR pro 2D plánování byly porovnány s dvěma publikovanými studiemi. V studii publikované Tan et al. (29) bylo závěrem, že dávka v bICRU podhodnocuje D2cc pro močový měchýř. Pro rektum nebyl zaznamenán významný rozdíl mezi dávkou v rICRU a D2cc. U 3 z 10 pacientek byl překročen celkový doporučený dávkový limit z externí RT a BRT na močový měchýř ($EQD2 \leq 90$ Gy) a u 7 z 10 pacientek na rektum ($EQD2 \leq 75$ Gy). K překročení dávkového limitu došlo také v případě sigmoidea ($EQD2 \leq 75$ Gy), konkrétně u 5 z 10 pacientek. K tomuto zjištění došlo i přes to, že dávky v bICRU a rICRU byly splněny. Ve studii prezentované Tyagi et al. (30) byl zjištěn podobný závěr, že dávka v bICRU podhodnocuje D2cc na močový měchýř a dávka v rICRU je podobná dávce D2cc na rektum.

Výsledky z jednotlivých možností plánování byly porovnány se čtyřmi publikovanými studiemi. Madan et al. (31) dospěli k závěrům, že pro malé tumory nebyl zjištěn výrazný rozdíl ve většině DVH parametrů pro cílové objemy GTV, HR – CTV, IR – CTV a OAR mezi porovnávanými metodami 2D a 3D plánování. V případě velkých tumorů byly téměř všechny DVH parametry cílových objemů podstatně vyšší a stejně tak i dávky na OAR, při využití 3D plánování. Tanderup et al. (28) zveřejnili, že plánování do bodu A nezajišťuje dobré pokrytí cílového objemu pro individuální pacientku, ale lze s jeho pomocí vytvořit přiměřený odhad D90 pro HR – CTV u početnější skupiny pacientek. Z práce Chottaweesak et al. (32) je zřejmé, že samotné 3D plánování výrazně vylepšilo dávky na cílové objemy a OAR. Došlo zejména ke snížení dávek na OAR pro malé tumory a zlepšení pokrytí cílových objemů pro tumory větších rozměrů. Problematika toxicity je porovnána se studií od Lindegaard et al (33). Zde bylo publikováno, že celková pozdní toxicita klasifikovaná jako G3 se při použití 3D plánování snížila z 10 % na 3 %.

Tříleté celkové přežití pacientek léčených pomocí 2D BRT bylo 63 % v porovnání s pacientkami, které podstoupily léčbu pomocí 3D BRT. Celkové tříleté přežití zde dosáhlo 79 %.

Významná studie, která se dlouhodobě věnuje uterovaginální BRT a její toxicitě nese název EMBRACE, kterou navrhla a iniciovala (GYN) GEC ESTRO. Původním zaměřením této studie byla adaptivní BRT založená na MRI. Nyní je rozšířena i na obrazově řízenou adaptivní brachyterapii (IGABT) a systémovou léčbu, v současnosti ve formě konkomitantní radiochemoterapie. Dle této studie se díky zavedení 3D BRT výrazně snížily dávky na OAR a tím i samotná toxicita léčby. Nově se začaly hodnotit také dávky na OAR, u kterých v případě 2D BRT nebyla možnost k jejich správnému a možnému zhodnocení. Mezi tyto OAR se řadí sigmoideum, tenké a tlusté střevo. Pacientky díky této problematice mohla postihnout i závažnější forma toxicity, mezi kterou se řadí např. ileus.

Obrazem řízená adaptivní BRT mění klinickou praxi a stále více nahrazuje 2D BRT po celém světě, zejména v Evropě, Severní Americe a na mnoha místech v Asii. Dle studie EMBRACE jsou doporučeny dávky na cílové objemy a toleranční dávky na OAR. Závěrem lze podotknout, že 3D BRT lze označit za mezinárodně uznávanou standardní metodu a v dnešní době by se pro uterovaginální aplikace měla používat ve standardní formě.

7 ZÁVĚR

Cílem bakalářské práce bylo zhodnocení dávek na OAR a cílové objemy při 2D a 3D plánování BRT u karcinomu děložního čípku. Byly proto vytvořeny tabulky se záznamem obdržných dávek, pokrytí cílových objemů a vymezení toxicity. Díky získaným datům a faktu, že u pacientek bylo při BRT využito zobrazení pomocí RTG i MR, jsem dospěla k výsledku, že metoda 3D BRT přináší pro pacientky s tímto nádorovým onemocněním řadu výhod. Hlavní výhodou je realizace přesné lokalizace cílového objemu s optimalizací dávkové distribuce a možností přizpůsobení se reálné velikosti tumoru a způsobu šíření. Předpis dávky do bodu A i hodnocení pokrytí cílových objemů pomocí referenčních bodů je nahrazeno objemově dávkovým plánováním a k hodnocení dávek na OAR spolu s cílovými objemy se využívá DVH. Zároveň jsou mnohem lépe šetřeny OAR a riziko výskytu nežádoucích účinků je nižší než při 2D plánování.

Jak je uvedeno v praktické části, tak referenční body nejsou spolehlivým parametrem pro odhad rizika vzniku nežádoucích účinků. Při 2D plánování má pokrytí cílového objemu sice lepší výsledky, hlavně pro pacientky s malými rozměry tumoru, ale je zde patrné významně větší zatížení OAR.

Z výsledků bakalářské práce je patrné, že pro pacientky s maligním onemocněním děložního čípku je přínos 3D BRT oproti metodě 2D BRT velmi významný. To je v souladu s výsledky použitých literárních zdrojů, v nichž je doporučeno využití adaptivní brachyterapie řízené obrazem, které umožňuje eskalaci dávky na oblast tumoru za současného šetření zdravé okolní tkáně. Zavádění této metody do běžné klinické praxe se jeví jako nezbytné.

8 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

BRT	Brachyterapie
CT	Výpočetní tomografie
CTV	Clinical target volume
DVH	Dávkově objemový histogram
GTV	Gross tumor volume
(GYN) GEC-ESTRO	Gynekologická skupina Evropské společnosti pro radioterapii a onkologii
HDR	High dose rate
HPV	Lidský papilomavirus
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IGABT	Obrazem řízená adaptivní brachyterapie
LDR	Low dose rate
LU	Lymfatické uzliny
MDR	Medium dose rate
MR	Magnetická rezonance
OAR	Kritické orgány
PDR	Pulsed dose rate

PTV	Planning target volume
RT	Radioterapie
RTG	Rentgenové vyšetření
UZ	Ultrazvuk
2D	Dvojdímenzionální
3D	Třídímenzionální
2. LF UK a FN Motol	2. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole

9 REFERENCE

- (1) ADAM, Zdeněk, Jiří VORLIČEK a Jiří VANÍČEK. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. 2.vydání. Grada, 2004. ISBN 80-247-0896-5.
- (2) BÜCHLER, Tomáš. *Obecná onkologie: pro přípravu ke zkouškám i pro každodenní praxi*. 1. vydání. Maxdorf, 2019. ISBN 978-80-7345-617-7.
- (3) ROZTOČIL, Aleš. *Moderní gynekologie*. Grada, 2011. ISBN 978-80-247-2832-2.
- (4) ROB, Lukáš, Alois MARTAN a Karel CITTERBART. *Gynekologie*. 2.vydání. Galén, 2008. ISBN 978-80-7262-501-7.
- (5) Anatomie ženského reprodukčního systému-lokalizace děložního čípku a znázornění změn v průběhu vývoje karcinomu. In: *NADACE PRO VÝZKUM RAKOVINY: Česká republika* [online]. 2022 [cit. 2022-03-31]. Dostupné z: <https://www.vyzkumrakoviny.cz/wp-content/uploads/2018/01/deloha-300x275.jpeg>
- (6) BUCHLER, Tomáš. *Speciální onkologie*. 2.vydání. Maxdorf, 2020. ISBN 978-80-7345-651-1.
- (7) Epidemiologie a výsledky screeningu karcinomu děložního hrdla. In: *CERVIX* [online]. 2021 [cit. 2021-11-23]. Dostupné z: <https://www.cervix.cz/cs/lekari/epidemiologie-a-vysledky-screeningu/>
- (8) DUŠEK, Ladislav, Jan MUŽÍK, Miroslav KUBÁSEK, Jana KOPTÍKOVÁ, Jan ŽALOUDÍK a Rostislav VYZULA. Rozložení věkové distribuce. In: *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [online]. Masarykova univerzita [cit. 2021-11-24]. ISSN 1802 – 8861.

- (9) Zhoubné nádory děložního hrdla (čípku). In: *Linkos: Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně* [online]. 2021 [cit. 2021-11-23]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/onkologicke-diagnozy/gynekologicke-nadory-c51-54-c56-57/zhoubne-nadory-delozniho-hrdla-cipku/>
- (10) SOUMAROVÁ, Renata a Martina KUBECOVÁ. *Onkologie: Učební texty pro studenty 3. lékařské fakulty UK* [online]. 2.vydání. 2019 [cit. 2021-11-25]. ISBN 978-80-87878-37-8. Dostupné z: <https://www.lf3.cuni.cz/3LF-1478.html>
- (11) Nádory děložního hrdla. In: *MOÚ: Masarykův onkologický ústav* [online]. [cit. 2021-11-25]. Dostupné z: <https://www.mou.cz/nadory-delozniho-hrdla/t1382>
- (12) Prevence a screening rakoviny děložního čípku. In: *CERVIX* [online]. 2021 [cit. 2021-11-27]. Dostupné z: <https://www.cervix.cz/cs/verejnost/prevence-a-screening-rakoviny-delozniho-cipku/>
- (13) ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. *Radiační onkologie*. Praha: Galén, 2007. ISBN 978-807-2624-690.
- (14) Nové techniky radioterapie. In: *Linkos: Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně* [online]. 2022 [cit. 2022-03-31]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/lecba/jak-se-lecit/radioterapie-ozarovani/nove-techniky-radioterapie/>
- (15) *Radioterapie - učební texty pro studenty 5. roč. LF MU Brno* [online]. In: . [cit. 2022-03-31]. Dostupné z: <https://docplayer.cz/amp/16094365-Radioterapie-ucebni-texty-pro-studenty-5-roc-lf-mu-brno.html>
- (16) MUDR. JIRKOVSKÁ, , MUDR. NÝDLOVÁ a CSc., MUDR. STANKUŠOVÁ. *Místní radiologický standard: Radioterapie karcinomu hrdla děložního, Interní dokument Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol*. 2021.

- (17) TANDERUP, Kari, Cynthia MÉNARD, Csaba POLGAR, Jacob LINDEGAARD, Christian KIRISITS a Richard PÖTTER. Advancements in brachytherapy. *Advanced Drug Delivery Reviews* [online]. 2017, **109**, 15-25 [cit. 2021-12-27]. ISSN 0169409X. Dostupné z: doi:10.1016/j.addr.2016.09.002
- (18) International Commission on Radiation Units and Measurements. *Journal of the ICRU* [online]. 2016, **13**(1-2), 2- [cit. 2021-12-27]. ISSN 1473-6691. Dostupné z: doi:10.1093/jicru/ndw028
- (19) PÖTTER, Richard, Christine HAIE-MEDER, Erik LIMBERGEN et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy—3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiotherapy and Oncology* [online]. 2006, **78**(1), 67-77 [cit. 2022-03-09]. ISSN 01678140. Dostupné z: doi:10.1016/j.radonc.2005.11.014
- (20) PÖTTER, Richard, Kari TANDERUP, Christian KIRISITS et al. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clinical and Translational Radiation Oncology* [online]. 2018, **9**, 48-60 [cit. 2022-03-09]. ISSN 24056308. Dostupné z: doi:10.1016/j.ctro.2018.01.001
- (21) JEŘÁBKOVÁ, Kateřina. *Zabezpečování jakosti v brachyterapii: Absolventská práce* [online]. 56 [cit. 2022-03-31].
- (22) NAVRÁTIL, Leoš a Jozef ROSINA. *Medicínská biofyzika. 2., zcela přepracované a doplněné vydání*. Praha: Grada Publishing, 2019. ISBN 978-80-271-0209-9.

- (23) VENSELAAR, Jack, Dimos BALTAS, Ali MEIGOONI a Peter HOSKIN. *Comprehensive Brachytherapy: Physical and Clinical Aspects*. 1. vydání. Boca Raton: CRC Press, 2013. ISBN 978-1-4398-4498-4.
- (24) MUDR. STANKUŠOVÁ, CSC., Hana. Současná radioterapie a chemoterapie CA hrdla děložního. In: *Linkos: Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně* [online]. 2022 [cit. 2022-03-10]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/soucasna-radioterapie-a-chemoterapie-ca-hrdla-delozniho/>
- (25) Uterovaginální aplikace u ca cervicis uteri. In: *Linkos: Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně* [online]. 2022 [cit. 2022-03-10]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/uterovaginalni-aplikace-u-ca-cervicis-uteri/>
- (26) PRACOVNÍCI KLINIKY RADIAČNÍ ONKOLOGIE. Pokyny pro nemocné léčené brachyterapií. In: *MOÚ: Masarykův onkologický ústav* [online]. 2022 [cit. 2022-03-10]. Dostupné z: <https://www.mou.cz/document/file/3813?dl=1>
- (27) MUDR. DOLEŽAL, Martin. 3D HDR brachyterapie v léčbě gynekologických malignit. In: *Zdravi.euro.cz* [online]. 2022 [cit. 2022-03-09]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/3d-hdr-brachyterapie-v-lecbe-gynekologickych-malignit-414592>
- (28) TANDERUP, Kari, Søren NIELSEN, Gitte-Bettina NYVANG, Erik PEDERSEN, Lisbeth RØHL, Torben AAGAARD, Lars FOKDAL a Jacob LINDEGAARD. From point A to the sculpted pear: MR image guidance significantly improves tumour dose and sparing of organs at risk in brachytherapy of cervical cancer. *Radiotherapy and Oncology* [online]. 2010,

94(2), 173-180 [cit. 2022-03-09]. ISSN 01678140. Dostupné z: doi:10.1016/j.radonc.2010.01.001

- (29) *2D to 3D Evaluation of Organs at Risk Doses in Intracavitary Brachytherapy for Cervical Cancer.: J Contemp Brachytherapy* [online]. [cit. 2022-05-03].
- (30) TYAGI, Kirti, Hari MUKUNDAN, Deboleena MUKHERJEE, Manoj SEMWAL a Arti SARIN. Clinical Investigations Non isocentric film-based intracavitary brachytherapy planning in cervical cancer: a retrospective dosimetric analysis with CT planning. *Journal of Contemporary Brachytherapy* [online]. 2012, **3**, 129-134 [cit. 2022-05-03]. ISSN 1689-832X. Dostupné z: doi:10.5114/jcb.2012.30678
- (31) MADAN, Renu, Sushmita PATHY, Vellaiyan SUBRAMANI et al. Comparative Evaluation of Two-dimensional Radiography and Three Dimensional Computed Tomography Based Dose-volume Parameters for High-dose-rate Intracavitary Brachytherapy of Cervical Cancer: A Prospective Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* [online]. 2014, **15**(11), 4717-4721 [cit. 2022-05-03]. ISSN 1513-7368. Dostupné z: doi:10.7314/APJCP.2014.15.11.4717
- (32) *Comparison of bladder and rectal doses between conventional 2D a 3D brachytherapy treatment planning in cervical cancer.* [online]. [cit. 2022-05-03]. Dostupné z: doi:10.2349/bij.10.1.e2
- (33) LINDEGAARD, Jacob, Lars FOKDAL, Søren NIELSEN, Jens JUUL-CHRISTENSEN a Kari TANDERUP. MRI-guided adaptive radiotherapy in locally advanced cervical cancer from a Nordic perspective. *Acta Oncologica* [online]. 2013, **52**(7), 1510-1519 [cit. 2022-05-03]. ISSN 0284-186X. Dostupné z: doi:10.3109/0284186X.2013.818253

10 SEZNAM POUŽITÝCH OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Anatomie ženského reprodukčního systému a znázornění změn v průběhu vývoje karcinomu (5).....	12
Obrázek 2: Vývoj incidence a mortality v České republice (8).....	13
Obrázek 3: Rozložení věkové distribuce (8).....	13
Obrázek 4: Lineární urychlovač (vlastní zdroj).....	20
Obrázek 5: Využívané ozařovací techniky IMRT (obrázek vlevo) a VMAT s technikou SIB na postižené LU. (obrázek vpravo). Převzato z Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol.....	21
Obrázek 6: Regrese karcinomu děložního čípku v průběhu léčby. Sagitální snímek z MR před zahájením léčby (vlevo) a před zahájením BRT (vpravo). Převzato z Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol.....	30
Obrázek 7: Tandem-ring aplikátor, CT/MR kompatibilní, převzato z Brachytherapy Applicator Catalogue, Varian, 2018.....	30
Obrázek 8: Fletcher aplikátor, převzato z Brachytherapy Applicator Catalogue, Varian, 2018.....	31
Obrázek 9: Klasické umístění bodů A a B (13).	33
Obrázek 10: Body kritických orgánů (13).....	34
Obrázek 11: Sagitální řez zobrazující vztahy mezi dávkami D0,1cc (červená), D2cc (modrá) a DV (zelená) (13).....	38
Obrázek 12: Snímek z 2D plánu na RTG snímcích, horní obrázek (předozadní zobrazení), spodní obrázek (bočné zobrazení). Červeně je zobrazena 7 Gy izodóza typického hruškovitého tvaru. Zvýrazněno je umístění bodu A na laterálních snímcích a ICRU referenčních bodů. Převzato z Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol.....	45
Obrázek 13: Přenesený 2D plán na MR v koronálním (horní obrázek), sagitálním, (prostřední obrázek), transverzálním (spodní obrázek) řezu. Červeně je vyznačena 7 Gy izodóza, která pokrývá cílový objem HR – CTV (oranžově) ale zasahuje i do oblasti OAR. Převzato z Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol.....	46
Obrázek 14: Optimalizovaný 3D plán na MR snímcích v koronálním (horní obrázek), sagitálním (prostřední obrázek), transverzálním (spodní obrázek) řezu. Zobrazena je zde červeně 7 Gy izodóza, jejíž tvar je optimalizovaný tak, aby pokrývala cílový objem HR – CTV (oranžově) a do OAR již nezasahovala. Převzato z Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol.....	47

Obrázek 15: 2D plán pacientky č.1 na MR snímcích v sagitálním (horní obrázek) a transverzálním (spodní obrázek) řezu. Zeleně je zobrazena 5,5 Gy izodóza a červeně 7 Gy izodóza. Převzato z Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol 49

Obrázek 16: 3D plán pacientky č.1 na MR snímcích v sagitálním (horní obrázek) a transverzálním (spodní obrázek) řezu. Zeleně je zobrazena 5,5 Gy izodóza a červeně 7 Gy izodóza. Ze snímků je patrné nepokrytí dorsální části tumoru (HR – CTV oranžově). Převzato z Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol..... 50

Obrázek 17: Nový 3D plán pacientky č.1. Použití Tandem – ring aplikátoru a čtyř intersticiálních jehel. Zeleně je zobrazena 5,5 Gy izodóza a červeně 7 Gy izodóza. Převzato z Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol 51

11 SEZNAM POUŽITÝCH TABULEK

Tabulka 1: Staging karcinomu děložního hrdla (12)	17
Tabulka 2: Objemy pro plánování radikální radioterapie (16)	22
Tabulka 3: Gastrointestinální toxicita (16)	24
Tabulka 4: Urologická toxicita (16).....	25
Tabulka 5: Charakteristika vybraných pacientek	41
Tabulka 6: Dávky v referenčních ICRU bodech a D2cc pro močový měchýř a rektum při využití 2D plánování	43
Tabulka 7: Porovnání dávek D2cc pro močový měchýř, rektum a sigmoideum za využití 2D a 3D plánování	43
Tabulka 8: Porovnání dávek D90 HR – CTV pro 2D a 3D plánování.....	44
Tabulka 9: Porovnání celkového času ozařování	44
Tabulka 10: Porovnání výsledků 3D plánování a plánu s využitím intersticiálních jehel u pacientky č.1.....	48
Tabulka 11: Toxicita léčby u vybraných pacientek	52