



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE  

---

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ  
Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva

# Hodnocení radiační zátěže mozku při stereotaktické radiochirurgii na CyberKnife

## Evaluation of Brain Radiation Toxicity from Stereotactic Radiosurgery on CyberKnife

Bakalářská práce

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Radiologický asistent

Autor bakalářské práce: Jančová Eva

Vedoucí bakalářské práce: Ing. Tomáš Veselský, Ph.D.

---

Kladno 2022



# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

## I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Jančová** Jméno: **Eva** Osobní číslo: **491672**  
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:

**Hodnocení radiační zátěže mozku při stereotaktické radiochirurgii na CyberKnife**

Název bakalářské práce anglicky:

**Evaluation of Brain Radiation Toxicity from Stereotactic Radiosurgery on CyberKnife**

Pokyny pro vypracování:

Stereotaktická radiochirurgie v oblasti mozku pomocí robotického systému CyberKnife je důležitou součástí léčby pacientů s maligními i benigními tumory. Možnost ozáření tumoru v jedné frakci je ovšem limitována radiační zátěží zdravé části mozku. Cílem práce je vyhodnotit hraniční velikost tumoru, který je možné ještě ozářit v rámci jedné frakce při současném dodržení dávkových tolerancí mozku. V praktické části této práce bude nutné provést plánovací studii v plánovacím systému CyberKnife pod vedením radiologických fyziků. Tato část bude probíhat na Ústavu radiační terapie ÚVN-VoFN Praha. Plánování léčby bude probíhat pomocí fixních kruhových kolimátorů. Výsledky práce mohou usnadnit a zrychlit klinickou volbu frakcionace stereotaktické dávky při radiochirurgii mozku.

Seznam doporučené literatury:

- [1] FELTL, David, Jakub CVEK a Lukáš KNYBEL, Stereotaktická radioterapie, Praha: Mladá fronta, 2019, Edice postgraduální medicíny, ISBN 978-80-204-4959-7
- [2] Trifiletti D.M., Chao S.T., Sahgal A. et al, Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy - A Comprehensive Guide, ed. 1 st, Springer International Publishing (Verlag), 2019, ISBN 978-3-030-16923-7
- [3] RAFFA, Giovanni, Oana Ruxandra COTTA, Francesco FERRAÚ, et al., Cyberknife stereotactic treatment of pituitary adenomas: A single center experience using different irradiation schemes and modalities, Interdisciplinary Neurosurgery, ročník 16, číslo 1, 2019, 31-41 s.

Jméno a příjmení vedoucí(ho) bakalářské práce:

**Ing. Tomáš Veselský, Ph.D.**

Jméno a příjmení konzultanta(ky) bakalářské práce:

**Ing. Iva Jakubcová**

Datum zadání bakalářské práce: **14.02.2022**

Přátost zadání bakalářské práce: **23.09.2023**

doc. Mgr. Zdeněk Hon, Ph.D.  
vedoucí katedry

prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA  
děkan

## **PROHLÁŠENÍ**

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem Hodnocení radiální zátěže mozku při stereotaktické radiochirurgii na CyberKnife 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 Praze dne 12.05.2022

.....  
Jančová Eva

## **PODĚKOVÁNÍ**

Tímto bych ráda poděkovala vedoucímu své bakalářské práce Ing. Tomášovi Veselskému, PhD. za zkušené a odborné vedení této práce, jeho cenné rady a konstruktivní připomínky. Dále bych chtěla poděkovat konzultantce Ing. Ivě Jakubcové za její ochotu a pomoc v rámci praktické části této práce. Mé poděkování také patří Ústavu radiační terapie v Ústřední vojenské nemocnici – Vojenské fakultní nemocnici Praha, kde probíhala tvorba praktické části této práce.

## **ABSTRAKT**

Bakalářská práce se zabývá hodnocením radiační zátěže mozku při stereotaktické radiochirurgii na CyberKnife. V teoretické části práce je popsána stereotaktická radiochirurgie a ozařovací systém CyberKnife, kterým lze tento způsob léčby provádět. Informace o robotickém systému CyberKnife zahrnují jeho stručný popis, možnosti kolimace svazku záření, způsoby, jimiž je zajišťováno přesné ozáření pacienta, a základní princip tvorby ozařovacího plánu. Dále jsou zmíněny nejčastější indikace pro stereotaktickou radiochirurgii a jejich specifika léčby. Následující část je věnována nežádoucím účinkům ozařování a jejich rozdělení. V závěru teoretické části jsou uvedeny významné kritické orgány pro stereotaktickou radiochirurgii v oblasti mozku a jejich dávková doporučení.

Praktická část práce byla uskutečněna na pracovišti Ústavu radiační terapie v Ústřední vojenské nemocnici – Vojenské fakultní nemocnici Praha. Potřebná data byla získána vytvořením radiochirurgických ozařovacích plánů pro různě velké cílové objemy. Součástí praktické části je popis tvorby a hodnocení těchto ozařovacích plánů a následný způsob sběru výsledných dat týkajících se radiační zátěže zdravé mozkové tkáně.

Výsledkem práce je stanovení hraniční velikosti cílového objemu, který lze ozářit na CyberKnife pomocí jedné frakce, aniž by byla překročena dávkově-objemová doporučení na zdravou mozkovou tkáň.

## **Klíčová slova**

Stereotaktická radiochirurgie; mozek; CyberKnife; cílový objem; radiační zátěž; kritický orgán

## **ABSTRACT**

The bachelor's thesis deals with the evaluation of the brain radiation toxicity from stereotactic radiosurgery on the CyberKnife. The theoretical part of the thesis describes stereotactic radiosurgery and the CyberKnife irradiation system, which can be used to perform this method of treatment. The information about the CyberKnife robotic system includes its brief description, the possibilities of beam collimation, the ways in which a precise patient irradiation is ensured, and the basic principle of creating an irradiation plan. The most common indications for stereotactic radiosurgery and their specifics of treatment are also mentioned. The following section is devoted to the side effects of radiation and their classification. The last chapter of the theoretical part introduces important critical organs for stereotactic radiosurgery in the brain and their dose recommendations.

The practical part of the thesis was carried out at the department of the Institute of Radiation Therapy in the Central Military Hospital – Military University Hospital in Prague. The required data was obtained by creating radiosurgical irradiation plans for different target volumes. The practical part consists of a description of the plan-creating process, evaluation of created irradiation plans and the subsequent method of collecting the resulting data concerning the radiation toxicity of a healthy brain tissue.

The result of the thesis is the determination of the limit size of the target volume that can be irradiated on the CyberKnife using one fraction without exceeding the dose-volume recommendations for a healthy brain tissue.

## **Keywords**

Stereotactic radiosurgery; brain; CyberKnife; target volume; radiation toxicity; organ at risk

## Obsah

1	Úvod.....	10
2	Cíle práce.....	11
3	Přehled současného stavu.....	12
3.1	Stereotaktická radiochirurgie.....	12
3.2	CyberKnife.....	13
3.2.1	Kolimace svazku záření.....	14
3.2.2	Zobrazovací systém.....	15
3.2.3	6D Skull Tracking System.....	16
3.2.4	Ozařovací poloha.....	16
3.3	Plánování léčby na CyberKnife.....	16
3.4	Indikace pro stereotaktickou radiochirurgii.....	18
3.5	Meningeomy.....	18
3.5.1	Klasifikace.....	18
3.5.2	Stereotaktická radiochirurgie.....	19
3.6	Vestibulární schwannom.....	19
3.6.1	Stereotaktická radiochirurgie.....	20
3.7	Adenom hypofýzy.....	20
3.7.1	Stereotaktická radiochirurgie.....	21
3.8	Metastázy.....	22
3.8.1	Stereotaktická radiochirurgie.....	23
3.9	Nežádoucí účinky.....	24
3.9.1	Akutní nežádoucí účinky.....	24
3.9.2	Pozdní nežádoucí účinky.....	25

3.9.3	Lokální nežádoucí účinky .....	25
3.9.4	Systémové nežádoucí účinky.....	25
3.10	Kritické struktury mozku .....	25
3.10.1	Mozek.....	27
3.10.2	Mozkový kmen .....	29
3.10.3	Hypofýza .....	30
3.10.4	Optická dráha.....	31
3.10.5	Rohovka .....	32
3.10.6	Čočka .....	32
3.10.7	Sítnice .....	33
3.10.8	Kochlea.....	33
4	Metodika.....	35
4.1	Konturování .....	35
4.2	Definice Align centra.....	37
4.3	Tvorba ozařovacího plánu.....	37
4.4	Hodnocení ozařovacích plánů .....	41
4.4.1	Index konformity .....	41
4.4.2	Pokrytí .....	42
4.5	Brain-GTV .....	42
5	Výsledky .....	44
6	Diskuze .....	49
7	Závěr .....	53
8	Seznam použitých zkratk.....	54
9	Seznam použité literatury .....	56



10	Seznam použitých obrázků .....	61
11	Seznam použitých tabulek.....	63

# 1 ÚVOD

Z globálního hlediska jsou onkologická onemocnění jednou z nejčastějších příčin úmrtí. V České republice (dále jen ČR) během svého života onemocní zhoubným nádorem přibližně třetina obyvatel, což ji řadí mezi onkologicky nejzatíženější státy v Evropské unii i ve světě. Diagnostika a léčba nádorů vyžaduje multidisciplinární přístup, jehož nedílnou součástí je v dnešní době i radioterapie. Ačkoli radioterapie představuje poměrně mladý lékařský obor, dochází v ní k rychlému rozvoji.

Bakalářská práce se zabývá stereotaktickou radiochirurgií (dále jen SRS) mozku pomocí robotického systému CyberKnife (dále jen CK). Tato neinvazivní léčebná metoda se stále více využívá při léčbě maligních či benigních onemocnění. Vzhledem k tomu, že je při ní užíváno vysokých dávek aplikovaných v jedné frakci, je minimalizace dávky do okolních zdravých tkání rozhodující pro snížení rizika vzniku postradiačních komplikací. Významnou roli tedy při tvorbě ozařovacích plánů mozku hrají dávkové limity okolních kritických orgánů (dále jen OaRs – Organs at Risk). Jedním z těchto OaRs je i sám mozek. Praktická část práce je věnována hodnocení radiační zátěže zdravé mozkové tkáně při SRS na CK v závislosti na velikosti ozařovaného cílového objemu.

## 2 CÍLE PRÁCE

Cílem této bakalářské práce je zhodnocení velikosti ozařovaného objemu nádoru v závislosti na radiační zátěži mozku při radiochirurgické jednorázové aplikaci vysoké dávky prostřednictvím CK. Na základě vytvořených ozařovacích plánů, které se věnují postupně se zvětšujícím cílovým objemům, budou vyhodnoceny dávky obdržené zdravou mozkovou tkání. Získané údaje budou následně porovnány s nynějšími doporučeními pro maximální dávku, kterou lze aplikovat do určitého objemu zdravé mozkové tkáně.

Výsledkem této bakalářské práce by měla být hraniční velikost nádoru či jiného cílového objemu, který ještě lze léčit pomocí stereotaktické radiochirurgie na CK, aniž by docházelo k překročení dávkové tolerance mozku, a tedy ke vzniku nežádoucích účinků radiochirurgie na zdravou část mozku. Přínos, který by tato práce mohla poskytovat v klinické praxi, je usnadnění a zrychlení volby frakcionace stereotaktické dávky při léčbě mozku na CK.

## 3 PŘEHLED SOUČASNÉHO STAVU

### 3.1 Stereotaktická radiochirurgie

Stereotaktická radiochirurgie představuje léčbu, při které pacient podstupuje jednorázové ozáření velkou dávkou. V rámci této jedné frakce je záměrem dodání dostatečně velké dávky ionizujícího záření (dále jen IZ) do cílového objemu, který má danou velikost, tvar a lokaci. Aplikovaná dávka by měla vyvolat požadovaný radiobiologický efekt v cílovém objemu a zároveň by mělo docházet k šetření okolní zdravé tkáně mozku díky prudkému dávkovému gradientu. [1; 2]

Referenční izodóza v ideálním případě konformně pokrývá nepravidelný cílový objem, který je při SRS menších rozměrů. Maximální průměr ložiska 3–3,5 cm je dán tolerancí okolní zdravé tkáně vůči jednorázové aplikaci velké dávky. Možnost stereotaktického ozařování u větších objemů poskytuje stereotaktická radioterapie (dále jen SRT). [3; 4]

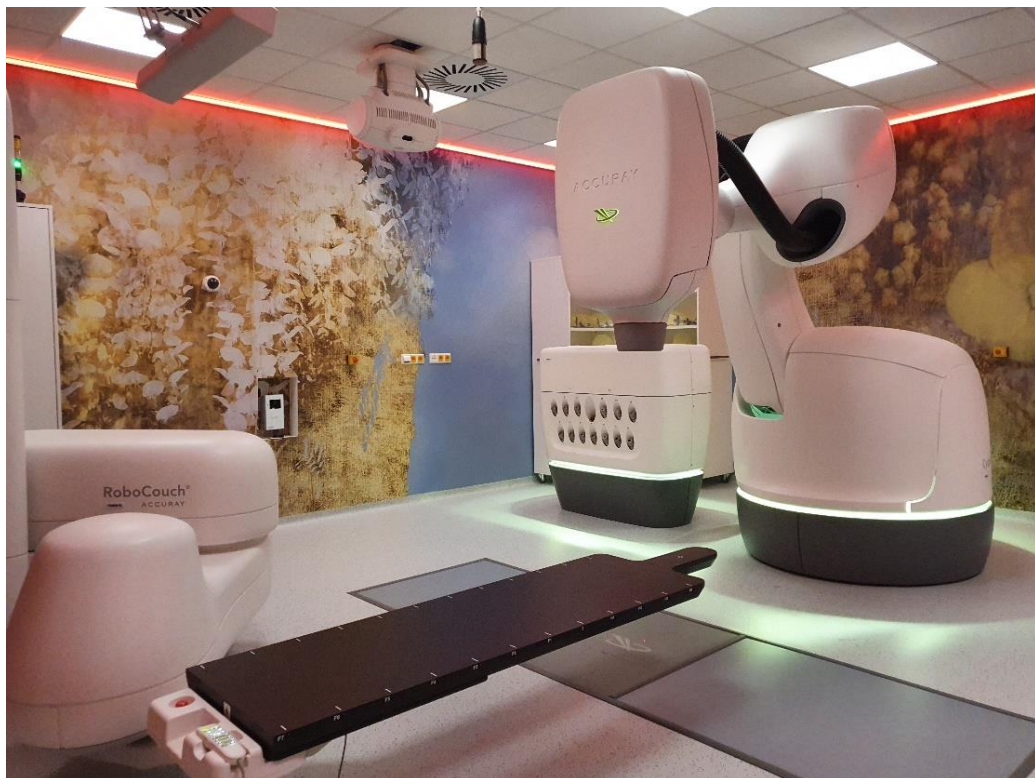
SRT je metodou, při které probíhá ozařování frakcionovaně. Umožňuje tak ozáření většího objemu a zohledňuje radiobiologii některých nádorových procesů. Překročí-li dávka na frakci 8 Gy, pak se jedná o stereotaktickou ablativní radioterapii, která obvykle probíhá v rámci 2–5 frakcí. [1; 2]

Mezi přístroje užívané pro stereotaktickou léčbu patří Leksellův gamma nůž (dále jen LGN), který vynalezl neurochirurg Lars Leksell, po kterém přístroj nese své jméno. Jednalo se o první přístroj určeným pro stereotaktickou radioterapii. Dále jsou užívány stereotaktické lineární urychlovače, tomoterapie, hadronová terapie a CK. [1; 4; 5]

SRS může být prováděna s použitím stereotaktického rámu či bez něj. SRS bezrámová lze využít k léčbě jak v oblasti intrakraniální, tak i extrakraniální, narozdíl od SRS s rámem, která je užívána pouze v oblasti intrakraniální. [1]

### 3.2 CyberKnife

Roku 1994 byl k stereotaktické léčbě poprvé využit CK, přístroj vynalezený neurochirurgem Johnem Adlerem. Jedná se o systém využívající lehkého lineárního urychlovače (dále jen LU) umístěného na robotickém rameni, díky kterému má zařízení možnost šesti stupňů volnosti pohybu (tří translačních a tří rotačních). Se submilimetrovou přesností se robotické rameno pohybuje kolem pacienta ležícího na ozařovacím stole. Prostřednictvím několika tisíců pozic lze provádět ozařování izocentricky, neizocentricky a nonkoplanárně. Fotonový svazek vzniká urychlením elektronů pomocí napětí 6 MV v urychlovací trubici. [1; 4; 6; 7]



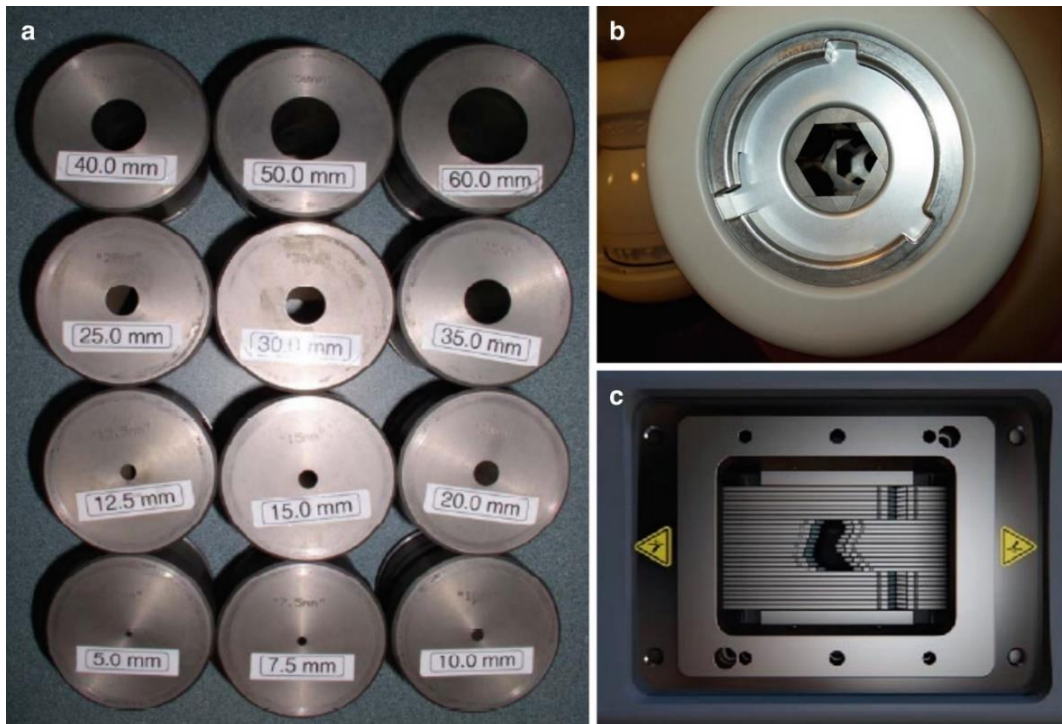
Obrázek 1 – CyberKnife, Ústav radiční onkologie, Ústřední vojenská nemocnice [autor]

### 3.2.1 Kolimace svazku záření

Základním způsobem kolimace svazku záření u systému CK jsou fixní kolimátory s kruhovým otvorem. K dispozici je 12 velikostí s průřezem od 5 mm do 6 cm při vzdálenosti SAD (Source to Axis Distance) rovné 800 mm. Dle modelu CK mohou být vyměnitelné buď manuálně nebo automaticky. Různé varianty kolimace na CK jsou k vidění na obrázku 2. Fixní kolimátory jsou preferovanou metodou u léčby malých cílových objemů, především jedná-li se o drobné léze v centrální nervové soustavě (dále jen CNS). Důvodem je jejich ostřejší radiační polostín. [5; 7; 8; 9]

Od roku 2009 se ke kolimaci dají používat také IRIS kolimátory, které vytváří ozařovací pole mechanicky. Toto pole je utvářeno pomocí 12 segmentů umístěných ve dvou řadách po 6. Tyto segmenty vysoké 60 mm mají tvar hranolu a jsou slitinami wolframu a mědi. Velikost ozařovacího pole je stejně jako u fixních kolimátorů od 5 mm do 6 cm. Výhodou, kterou přináší tento způsob kolimace, je významné zkrácení doby ozařování. Je zde totiž možnost měnit velikost ozařovacího pole během léčby bez nutnosti manuální výměny kolimátorů. [1; 7; 10]

Kolimaci svazku lze provádět i pomocí micro-multileaf kolimátoru (dále jen InCise-2 MLC), díky němuž je možné ozařovat nepravidelně tvarovaná radiační pole. Model CK M6 provádí kolimaci prostřednictvím 26 párů lamel. Šířka jedné lamely je 3,85 mm a velikost pole při SAD = 800 mm se pohybuje od 0,76 x 0,77 cm do 10 x 11,5 cm. Ve srovnání s fixními neizocentrickými kolimátory a IRIS kolimátory používá InCise-2 MLC méně paprsků záření a celkový počet monitorovacích jednotek (dále jen MU) je nižší. Hlavní výhodou, kterou přináší tento způsob kolimace, je redukce ozařovacího času. [7; 11; 12]



Obrázek 2 – Kolimátory pro systém CyberKnife (a) Sada 12 fixních kolimátorů, (b) IRIS kolimátor, (c) InCise-2 MLC s šířkou lamel 3,85 mm [9]

### 3.2.2 Zobrazovací systém

K verifikaci polohy pacienta při léčbě na CK slouží zobrazovací systém, skládající se ze dvou zdrojů rentgenového (dále jen RTG) záření a dvou flat panel detektorů (dále jen FPD) z amorfního silikonu, které jsou umístěny na zemi. Obě rentgenky jsou připevněny u stropu ozařovny a pacienta snímají pod úhly 45°. [1; 7]

Ortogonální snímky jsou během ozařování pravidelně prováděny v intervalech 5–90 s. Tento interval je definován uživatelem dle potřeby. Software pořízené snímky porovnává s digitálně rekonstruovanými rentgenogramy (dále jen DRR), které jsou získány z plánovacího vyšetření počítačovou tomografií (dále jen CT). Na základě anatomických struktur či implantovaných markerů je vyhodnocena prostorová odchylka. Tyto translační a rotační nepřesnosti mezi ortogonálními snímky a DRR koriguje robotické rameno svými pohyby. [1; 5; 7]

### **3.2.3 6D Skull Tracking System**

V závislosti na léčené oblasti využívá CK různých zaměřovacích metod. Jednou z těchto metod je 6D Skull Tracking System, který je určen pro intrakraniální ozařování, při kterém sleduje polohu hlavy pacienta na základě kostěných struktur lebky, které mají vysoký kontrast. Výhodou této metody při stereotaktickém ozařování je to, že není třeba invazivní fixace rámu k hlavě pacienta, která je zapotřebí např. u léčby na LGN. [1; 7]

### **3.2.4 Ozařovací poloha**

Při stereotaktické léčbě užívající 6D Skull Tracking System je pacient většinou ozařován v supinační poloze za užití termoplastické masky a jednoduchého imobilizátoru hlavy a krku. Termoplastická maska je pomůcku tvarovanou individuálně pro každého pacienta. Tato neinvazivní metoda fixace je přínosnou především k rychlému manuálnímu nastavení pacienta do přibližné ozařovací polohy a k redukci intrafrakčních pohybů. [9]

## **3.3 Plánování léčby na CyberKnife**

Plánování léčby na CK je v současné době nejčastěji prováděno pomocí systému Accuray Precision. Cílem plánování je nalézt optimální geometrické rozložení léčebných paprsků a radiační fluence na paprsek. Před samotným plánováním je třeba akvizice 3D CT skenu pacienta, který je následně nahrán do terapeutického plánovacího systému (dále jen TPS) prostřednictvím dedikované serverové databáze. Z těchto získaných dat je vytvořen DRR, který je v průběhu léčby užíván pro sledování polohy pacienta. CT vyšetření také definuje 3D koordinační systém pacienta. Tento souřadnicový systém slouží výpočetnímu algoritmu ke stanovení dávek na základě elektronových denzit a dalších vlastností tkání. [9]



Na základě nahraných dat z CT vyšetření pacienta je dále prováděna konturace 3D objemů zájmu (dále jen VOIs – Volumes of Interest). K vyznačení OaRs a cílových objemů do CT snímků je využívána kombinace automatické a manuální metody. Kvůli možným nepřesnostem, např. v nastavení pacienta, jsou kolem vybraných objemů následně vytvářeny lemy. Rozšíření objemu nádoru (dále je GTV – Gross Tumor Volume) či jiné cílové struktury o kontrolní lem vede ke vzniku plánovacího cílového objemu (dále jen PTV – Planning Target Volume). PTV by mělo zaručovat, že i v případě známé nepřesnosti doručení dávky ozařovačem bude do cílového struktury aplikována předepsaná dávka. V rámci některých plánů je ještě před tvorbou PTV definován klinický cílový objem (dále jen CTV – Clinical Target Volume), který zahrnuje všechny struktury, které by měly obdržet předepsanou terapeutickou dávku i s jejich mikroskopickým šířením do okolní tkáně. V případě užití lemu u OaR vzniká plánovací objem kritického orgánu (dále jen PRV – Planning Organ at Risk Volume). [7; 9]

Při plánování rozlišujeme objectives, které zahrnují požadavky na pokrytí PTV předepsanou dávkou, a constrains zabývající se požadavky na ochranu OaRs. Na VOIs rozdělené do těchto dvou skupin jsou následně kladeny nároky týkající se požadovaných dávek. Výsledkem plánování je soubor léčebných paprsků, které na základě požadavků poskytují co nejlepší dávkovou distribuci. Tohoto výsledku je dosaženo optimalizací plánu, která probíhá prostřednictvím optimalizačního algoritmu integrovaného do TPS. Existují dva typy optimalizačních algoritmů: VOLO a sekvenční optimalizace (dále jen SO – Sequential Optimization). SO algoritmus definuje objectives plánu jako constrains, které nesmějí být porušeny, a cíle, jež nemusí být dodrženy. Při užití VOLO optimalizačního algoritmu jsou objectives specifikovány jako cíle, kterým je uživatelem přidělena váha důležitosti. Poté jsou současně

optimalizovány minimalizací tzv. cost function pomocí kvazi-Newtonova gradientového vyhledávacího algoritmu. [9]

### **3.4 Indikace pro stereotaktickou radiochirurgii**

SRT a SRS ušly od dob, kdy se omezovaly převážně na léčbu malých lézí CNS, velký kus cesty. Dnes nachází široké uplatnění u hojného počtu histologických nádorů mnoha různých anatomických struktur. Nejčastěji se vyskytující intrakraniální indikace pro stereotaktickou léčbu budou představeny v následujících kapitolách. Mimo ně stojí také za zmínku např. léčba gliomů, neuralgií trigeminu a arteriovenózních malformací. [7]

### **3.5 Meningeomy**

Jednou z možných indikací k SRS je léčba meningeomů. Jedná se o nádory, které postihují mozkové obaly, vyrůstají z arachnotelu a lnou k tvrdé pleni. Patří mezi nejčastější (36,1 %) primární tumory postihující intrakranium. [2; 7; 13]

#### **3.5.1 Klasifikace**

Dle klasifikace Světové zdravotnické organizace (dále jen WHO – World Health Organization) je můžeme rozdělit do tří stupňů. Většina meningeomů, kolem 90 %, spadá do I. stupně. Jedná se o nádory benigní s typicky pomalým růstem. Atypické meningeomy tvoří II. stupeň a vyskytují se v 5–7 % případů. Často invazivně rostou do okolní mozkové tkáně a mají vyšší riziko recidiv, především po parciální resekci. Do III. stupně patří meningeomy anaplastické nebo maligní, které tvoří 1–2 %, invazivně se šíří, recidivují a zakládají metastázy. [2; 14]

### 3.5.2 Stereotaktická radiochirurgie

Dle klinických zkušeností, které byly doposud získány, by k zastavení růstu meningeomů pomocí SRS měla postačovat dávka 12–15 Gy na okraj nádoru. Dávky nad touto hranicí by přinášely vyšší riziko vzniku nežádoucích účinků (dále jen NÚ) bez zvýšení kontroly nad nádorem. U dávek nižších by se zvýšilo riziko recidiv. Z hlediska velikosti ozařovaného nádoru jsou nejlepší výsledky pozorovány při velikostech do 10 cm<sup>3</sup>. Lze ozařovat i meningeomy větších rozměrů, ale pak by se měla dávka rozdělit, např. na dvě frakce s odstupem šesti měsíců. Nádorové buňky vlivem SRS ztrácí svou schopnost se dělit a zůstávají v G0 fázi buněčného cyklu. Dochází tak k zastavení růstu nádoru, nikoli k jeho odstranění. K možným postradiačním změnám doprovázejícím tuto léčbu patří nahrazování nádoru fibrotickou či nekrotickou tkání. Nejčastější komplikací je vznik edému v oblasti meningeomu. [2; 14]

### 3.6 Vestibulární schwannom

Dalším benigním nádorem, který je ve vhodných případech indikován k SRS, je vestibulární schwannom, někdy také zvaný neurinom akustiku či neurilemom akustiku. V maligní formě se vyskytuje pouze raritně. Vyrůstá ze Schwannových buněk ve vestibulární části osmého hlavového nervu a tvoří 7–8 % všech intrakraniálních tumorů. Počátečními příznaky tohoto nádorového onemocnění jsou tinitus a vady sluchu, později se dostávají i vestibulární příznaky. Vlivem růstu a šíření nádoru může docházet k utlačování mozečku, některých hlavových nervů a mozkového kmene. Komprese mozkového kmene a obstrukční hydrocefalus mohou být život ohrožujícími pozdními komplikacemi. [2; 14]

### 3.6.1 Stereotaktická radiochirurgie

Při léčbě pomocí SRS se dávka na okraj nádoru pohybuje v intervalu 12–13 Gy a plány jsou vysoce konformní. Zastavení růstu nádoru je dosaženo u 95 % pacientů, přičemž riziko, že by byl poškozen lícní nerv je pod 1 % a nebezpečí ztráty užitečného sluchu je přibližně u 25 % pacientů. [2]

Mezi komplikace, které mohou nastat při SRS, patří riziko parézy lícního nervu, zhoršení sluchu, neuropatie trojklanného nervu, nárůst nádoru, hyporesorpční hydrocefalus či sekundární malignity [2].

SRS vestibulárního schwannomu představuje srovnatelnou léčebnou metodu k mikrochirurgické operaci. Pokud nádor nabývá větších rozměrů a utlačuje mozkový kmen, nezbytně upřednostníme mikrochirurgickou operaci, jelikož SRS by růst nádoru pouze zastavila, a to by v případě tlaku na mozkový kmen nebylo dostačující. Jako nádory větších rozměrů jsou považovány schwannomy s průměrem větším než 3 cm. Je-li průměr nádoru menší než 3 cm, má pacient možnost volby, kterou metodu léčby podstoupí. Avšak v situaci, kdy pacient trpí interním onemocněním, které přináší rizika pro otevřenou operaci s celkovou anestezií, je vhodnější využít SRS. Při porovnání těchto dvou léčebných metod přináší SRS tyto výhody: nižší riziko poškození lícního nervu či sluchu, a protože se jedná se o miniinvazivní výkon, tak SRS nevyžaduje rekonvalescenci pacienta. [2; 14]

### 3.7 Adenom hypofýzy

Adenomy hypofýzy patří mezi další časté indikace pro stereotaktickou terapii, jejich prevalence v populaci je 16,7 %. Na základě velikosti je můžeme rozdělit na mikroadenomy, jejichž průměr je menší než 1 cm, a na makroadenomy, které nabývají průměru většího než 1 cm. Dle klinických

projevů se dělí na adenomy sekreční (také nazývané funkční) a afunkční. Oba tyto typy mohou způsobovat útlak okolních struktur, ale u sekrečních adenomů ještě dochází k nadprodukcí hormonů, která vede k následným klinickým projevům tohoto nadbytku. Možností první volby pro léčbu funkčních i afunkčních adenomů hypofýzy je operace. Výjimkou jsou pouze prolaktinomy, které jsou přednostně léčeny medikamentózně. [2; 15; 16]

### 3.7.1 Stereotaktická radiochirurgie

Stereotaktické ozařování se užívá u pacientů po chirurgickém výkonu v případech, kdy dochází k progresi tumoru či recidivám, nebo v situacích, kdy není jiné vhodné léčebné metody. Záměrem SRS je zamezit růstu adenomu hypofýzy, normalizovat hormonální hypersekreci a zachovat funkci zdravé hypofýzy a důležitých struktur v blízkosti tureckého sedla, především optického nervu. [2; 14; 16]

Léčebný plán by měl dosahovat co nejvyšší konformity okrajové izodózy adenomu a mělo by docházet k šetření okolních kritických struktur. Tou nejsenzitivnější je optická dráha, u které by jednorázová dávka neměla překročit 8 Gy. Aby tato hranice nebyla při SRS překročena, musí být vzdálenost mezi funkčním adenomem a optickým nervem alespoň 2 mm. Pro léčbu funkčních adenomů je zapotřebí aplikovat dávku kolem 24 Gy, ale plán musí stále splňovat podmínky pro OaRs. Vzdálenost 2 mm však není podmínkou pro SRS afunkčních adenomů hypofýzy, u kterých je snahou pouze zamezit růstu adenomu, a toho lze dosáhnout nižšími dávkami. Pokud je afunkční adenom vzdálen od optického nervu více než 5 mm, pak by měla SRS při aplikaci 13 Gy poskytovat lepší kontrolu nad onemocněním. V případech, kdy je SRS primární léčebnou metodou, lze v některých situacích navýšit maximální dávku pro optickou dráhu až na 10 Gy, pokud by byl ozářen pouze

malý objem. Dalšími kritickými strukturami, na které musíme brát při plánování ohled, jsou mozkový kmen a zdravá hypofýza. [2; 7; 14]

Ozařování adenomů hypofýzy pomocí CK je efektivní léčbou, která přináší vysokou míru kontroly růstu nádoru, biochemickou kontrolu a nízké riziko postradiačních komplikací. Účinnost SRS je vyšší než SRT i přes to, že je u ní značnější riziko výskytu postradiačního hypopituitarismu. [16]

### 3.8 Metastázy

Metastatické nádory mozku jsou mezi dospělými pacienty nejčastějším intrakraniálním maligním onemocněním. Medián přežití pacientů diagnostikovaných tímto onemocněním je přibližně čtyři a půl měsíce. Nejčastěji dochází k šíření metastáz z plic, prsou, ledvin, zažívacího traktu a primárních maligních melanomů. Mezi charakteristické rysy metastáz patří jejich jasné ohraničení, tvar přibližně odpovídající kouli, měkká konzistence a minimální infiltrace okolí. Často se nacházejí na pomezí bílé hmoty s kůrou a většinou jsou obklopeny edémem. V případě rychle rostoucích nádorů je střed metastázy následkem anoxie a hypoxie nádorových buněk nekrotizovaný. Mezi možné symptomy patří bolesti hlavy, nevolnost, zvracení, horší paměť, změna řeči, motorické a senzorické deficity atd. Volba léčebné metody je závislá na velikosti a lokalizaci tumoru, počtu tumorů a celkové prognóze pacienta. [2; 6; 7; 13; 14]

Většina mozkových metastáz (asi 75 %) se nachází nad tentorium cerebelli, konkrétně nejčastěji v oblasti fronto-parietální a poté v oblasti temporo-okcipitální. 20 % metastáz je lokalizováno pod tentorium cerebelli, hlavně v hemisférách mozečku. Nejzávažnějším místem pro výskyt metastáz je okolí mozkového kmene, v této oblasti se vyskytují ve 3 %. Zbývající 2 % zahrnují ostatní lokalizace. O solitární metastatické ložisko se jedná ve 40–50 % případů, ve zbývajících 50–60 % jde o ložiska mnohočetná. [2; 6]

### 3.8.1 Stereotaktická radiochirurgie

Metastázy jsou kvůli svým charakteristickým rysům ideálním cílem pro SRS, která se díky tomu zařadila mezi standardní léčebné metody. Vhodnější jsou pacienti s metastázami drobnějších rozměrů, s dobrou prognózou a menším počtem lézí. Horní hranice počtu metastáz však pro SRS není zavedena. [2; 7]

SRS je v léčbě metastáz nejčastěji užívána samostatně či adjuvantně (po chirurgické resekci či po ozáření celého mozku) a nabízí srovnatelné léčebné účinky jako neurochirurgické resekce. [2; 7]

Při plánování je cílový objem tvořen nádorem a lemem 1–2 mm, který má zaručit, že bude ozářeno i případné infiltrované okolí. Nejnižší aplikovaná dávka se odvíjí od histopatologického typu primárního tumoru, velikosti léze, umístění v mozku, radiosenzitivity okolních struktur a také záleží na tom, jestli již pacient v minulosti podstoupil radioterapii a jakou dávku při ní obdržel. Nejnižší velikost aplikované dávky na okraj metastatického nádoru se při SRS pohybuje v intervalu 16–24 Gy. Pro objemy uložené v blízkosti mozkového kmene a talamu většinou minimální dávka na okraj nepřekročí 18 Gy, u lézí nacházející se v hemisférách mozku 18–20 Gy. Vyšší dávky v rozmezí 20–24 Gy jsou doporučovány pro ložiska o středním průměru menším než 2 cm, která se nachází v hemisférách mozku nebo jedná-li se o tumory radiorezistentní (melanom, karcinom ledviny). Velikost aplikované dávky se z velké části odvíjí od velikosti tumoru: 20–24 Gy, 18 Gy a 15 Gy pro tumory ≤ 20 mm, 21–30 mm a 31–40 mm. [2; 7; 14]

### 3.9 Nežádoucí účinky

Vzhledem k tomu, že pacient při SRS podstupuje léčbu velkou dávkou aplikovanou v jedné frakci, je používána metoda konformní radioterapie, která nejlépe minimalizuje dávku, již obdrží okolní zdravá tkáň. Minimalizace dávky do okolní zdravé tkáně představuje kritický aspekt při snižování pravděpodobnosti výskytu NÚ. V případě vzniku postradiačních změn dochází dříve ke změnám funkčním než k registrovatelným změnám morfologickým. To platí jak pro patologické objemy, tak i pro objemy zdravých tkání. [2; 7]

NÚ radioterapie můžeme stran času jejich nástupu rozdělit na akutní a pozdní. Z hlediska lokace je rozlišujeme jako lokální a systémové. [5]

#### 3.9.1 Akutní nežádoucí účinky

Akutní nebo také časné radiační reakce jsou typické pro tkáně, jejichž kmenové buňky často procházejí buněčným dělením. Výsledkem je vznik zralých funkčních buněk, které mají omezenou dobu životnosti. Patří mezi ně především kůže, sliznice orgánů a hemopoetický systém. V důsledku rychlého buněčného cyklu je reakce těchto tkání na ozáření poměrně časná, ale také k nápravě těchto reakcí dochází poměrně brzo. Akutní NÚ vznikají od dne ozáření do 90 dnů po ukončení léčby. Rychlost jejich nástupu souvisí s životností diferenciovaných buněk, síla reakce koresponduje s rovnováhou mezi relativním množstvím zaniklých buněk a relativním množstvím kmenových buněk, které nově vznikly na základě repopulace. V oblasti mozku mezi akutní NÚ řadíme především poruchy permeability drobných kapilár, poruchu hematoencefalické bariéry a vznik edému či jeho zvětšení. [2; 5]



### **3.9.2 Pozdní nežádoucí účinky**

Pozdní radiační změny jsou příznačné pro orgány s pomalou buněčnou proliferací, jako jsou např. játra, srdce, plíce, svaly a CNS. Tyto tkáně obsahují buňky kmenové a zralé. V případě poškození mohou zralé buňky proliferovat a zastoupit buňky kmenové. K této náhradě však dochází velice pomalu. Mezi pozdní NÚ řadíme postradiační změny, které vznikají po 90 dnech od ukončení ozařování. Pozdní reakce mají charakter atrofie, u parenchymatózních struktur způsobují snížení jejich funkce a obvykle při nich dochází ke vzniku fibrózy způsobené reaktivní produkcí kolagenu. Pozdní NÚ jsou typické pro mozkovou tkáň, u které se vyskytují s latencí měsíců až let. [2; 5]

### **3.9.3 Lokální nežádoucí účinky**

Účinky, které se vyskytují pouze v ozařované oblasti, se nazývají lokální. Vlivem svazku IZ dochází ke změnám ve tkáni a obtíže pacienta bývají přesně lokalizovatelné. [5]

### **3.9.4 Systémové nežádoucí účinky**

Systémové NÚ můžeme pozorovat zvláště při ozařování velkých objemů. Jedná se převážně o nespecifické příznaky jako jsou celková únava, nechutenství, malátnost, nevolnost až zvracení [5].

## **3.10 Kritické struktury mozku**

Cílem radioterapie je dosáhnout lokální kontroly nad tumorem při současném šetření okolních zdravých tkání, především pak radiosenzitivních OaRs. Při plánování je záměrem docílit co nejlepšího terapeutického poměru. Tento poměr je dán právě kompromisem mezi dávkou potřebnou k získání kontroly nad nádorem (dále jen TCP – Tumor Control Probability) a snahou o co nejnižší pravděpodobnost vzniku komplikací pro zdravé tkáně (dále jen

NTCP – Normal Tissue Complication Probability). Pro SRS na CK je tento poměr obzvlášť důležitý vzhledem k inverznímu typu plánování, které tento systém využívá. [9]

Zásadním parametrem, kterým je stereotaktická léčba limitována, jsou tedy toleranční dávky na OaRs. Na rozdíl od klasické frakcionované radioterapie nemá SRS k dispozici takové množství dat pro precizní určení tolerančních dávek pro OaRs. Tato skutečnost je daná tím, že se jedná o relativně novou léčebnou metodu, pro kterou zatím nebylo sesbíráno tolik dat. První zásadní publikace zabývající se touto problematikou byla vydána v roce 2008. Jednalo se o tzv. Timmermanovy tabulky. Od dob jejich vydání došlo k posunu díky publikování dalších dat zpřesňujících tyto toleranční limity, ze kterých je dnes možné vycházet. [1]

Z radiobiologického pohledu dělíme OaRs na dva druhy: paralelní a sériové. V případě paralelních orgánů je podstatná střední dávka na objem (dále jen  $D_{\text{mean}}$ ) nebo maximální objem orgánu zatížený určitou dávkou (např.  $V_{50} \leq 95\%$  znamenající, že 95 % objemu musí obdržet dávku rovnou či menší než 50 Gy). Naopak pro sériové OaRs je zásadní maximální dávka v orgánu (dále jen  $D_{\text{max}}$ ), jelikož poškození části způsobí u sériového typu dysfunkci celého orgánu. I v případě sériových OaRs existuje určitý kritický objem s danou maximální dávkou, avšak v porovnání s čistě paralelními orgány je řádově menší. [1]

Mezi primární OaRs, na které je třeba brát při SRS mozku největší ohled, patří zrakové nervy, chiasma opticum a mozkový kmen. Tyto struktury totiž spadají pod sériové OaRs, které podléhají  $D_{\text{max}}$ . Dalším OaR, který ač není klasifikován jako sériový, tak podléhá  $D_{\text{max}}$  je kochlea. Při plánování je však třeba brát v potaz i další OaRs, mimo jiné i limity pro samotnou mozkovou

tkáň. V následujících kapitolách budou uvedeny nejpodstatnější OaRs pro SRS mozku. [2; 7]

### **3.10.1 Mozek**

Oblasti mozku lze rozdělit na bílou a šedou hmotu mozkovou. Oblasti šedé hmoty jsou výsledkem seskupení těl neuronů. Na povrchu mozku, kde těla neuronů formují vrstvy, vytváří mozkovou kůru. Hemisféry mozku jsou pokryty mozkovou kůrou o tloušťce 2–5 mm, která je tvořena 13–15 miliardami nervových buněk. Tyto buňky pomocí svých výběžků formují prostorovou síť vzájemně propojených neuronů. Mozkovou kůru na základě typických zářezů a rýh dělíme na čelní, temenní, týlní a spánkový lalok. V kůře se nachází největší množství reflexních oblouků, které obstarávají rozbor vzruchů a jejich převod na odpovědi. Tato analytická a syntetická činnost je prováděna v rámci určitých funkčních okrsků neuronů mozkové kůry, tzv. korových analyzátorů či korových center. Mezi nejdůležitější patří analyzátory kožní citlivosti, zrakové, sluchové, motorické, čichové a vestibulární. [17; 18]

Pod kůrou mozkovou se nacházejí hemisféry tvořené bílou hmotou mozkovou. Ta je tvořena převážně výběžky nervových buněk neboli axony, které jsou na povrchu obklopeny pochvou tukové tkáně, jež je na pohled bílá. Vlákna bílé hmoty spojují navzájem jednotlivé úseky kůry a dále obstarávají propojení mezi kůrou a ostatními částmi CNS. Bílá hmota mozková je vůči IZ citlivá narozdíl od šedé kůry mozkové, která je v rámci mozku vůči IZ nejvíce radiorezistentní strukturou, jelikož je tvořena vyzrálými diferenciovanými buňkami, které se již nedělí. [2; 17; 18]

#### **Akutní nežádoucí účinky**

Akutní postradiační reakce vznikají v důsledku poškození hematoencefalické bariéry, která se stává více propustnou. Důsledkem toho dochází v oblasti

ozařovaného objemu ke zvýšení edematózního procesu, který lze léčit zejména kortikoidy. Mezi akutní nežádoucí projevy radioterapie, které u pacienta mohou nastat při ozařování mozku, patří především nevolnost, zvracení a bolesti hlavy. Tyto symptomy jsou přechodné a většinou jsou řešeny medikamentózně. [2; 19]

### **Pozdní nežádoucí účinky**

Závažnější než akutní NÚ jsou chronické pozdní NÚ, které mají podstatný dopad na kvalitu pacientova života. Jedním z možných NÚ, i když ne tak častým, je zhoršení kognitivních funkcí v krátkodobém či dlouhodobém horizontu. Vysoké dávky SRS mohou působit různé typy toxicity, nejčastější z nich je radiační nekróza. [7]

Radiační nekróza představuje nejvýznamnější pozdní NÚ postihující zdravou mozkovou tkáň, který může nastat při SRS mozku. Incidence tohoto NÚ se při SRS pohybuje okolo 7–24 %. Nevzniká dříve než po šesti měsících od léčby s případnou dobou latence dva až tři roky. Mezi rizikové faktory vzniku patří velikost dávky, ozařovací čas, počet frakcí a velikost ozařovaného objemu. [2; 7]

Mozková tkáň se skládá ze tří hlavních typů buněk: neuronů, endoteliálních buněk cév a kapilár a z gliálních buněk. Z těchto buněk patří mezi poměrně radiorezistentní diferencované neurony. Avšak v případě jejich postižení by u pacienta vznikla trvalá poškození, jelikož tyto buňky nejsou schopny proliferace, a tedy nahrazení úbytku způsobeného nekrozou. Nejčastějším důvodem vzniku radiační nekrózy je poškození cévního řečiště. U tohoto typu nekrózy dochází nejprve k narušení endotelu, stimulaci uvolňování transformujícího růstového faktoru beta a k následnému vzniku mikrovaskulopatií. Progresivní vaskulární insuficience vede ke vzniku infarktů

a nekróz s doprovodným narušením integrity hematoencefalické bariéry a infiltrací zánětlivých T lymfocytů a makrofágů. Druhou příčinou vzniku radiační nekrózy je poškození gliových buněk, které jsou však na rozdíl od diferencovaných neuronů schopné proliferace. Destrukce gliových buněk vede ke vzniku demyelinizačních nekróz a zánětlivých infiltrací. [2; 7; 11]

Pro SRS byla prokázána jasná korelace mezi velikostí cílového objemu a rizikem vzniku radiační nekrózy [19]. Pravděpodobnost vzniku radiační nekrózy signifikantně stoupá, pokud je ozářen objem mozku větší než 7,85 cm<sup>3</sup> dávkou 12 Gy nebo objem větší než 10,45 cm<sup>3</sup> dávkou 10 Gy [9]. Pro objem větší nebo roven 5 cm<sup>3</sup>, který obdrží dávku 14 Gy je pravděpodobnost toxicity 4,1 % [20].

Dle studie RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 90-05 je pravděpodobnost pozdní toxicity vedoucí k ireverzibilním vážným neurologickým symptomům 10 % u lézí menších nebo rovných 2 cm, které obdrží 24 Gy, 20 % pro léze o velikosti 2,1–3 cm při dávce 18 Gy a 14 % pro objemy o velikosti 3,1–4 cm, které obdrží dávku 15 Gy. [11; 21]

Ačkoliv je radiační nekróza velmi obávanou komplikací, vyskytují se metody, kterými je možné ji v některých případech léčit. Mezi možnosti léčby patří např. terapie pomocí steroidů, bevacizumabu, laserová intersticiální termální terapie či v některých případech chirurgická resekce. [7; 11]

### **3.10.2 Mozkový kmen**

Mozkový kmen je při plánování SRS kritickou strukturou s vysokou prioritou. Skládá se ze středního mozku, Varolova mostu a prodloužené míchy, která je z těchto tří částí vůči IZ nejodolnější. Při SRS je doporučována

maximální dávka na mozkový kmen 12–14 Gy. Tato dávka je spojována s 5% pravděpodobností vzniku neurologických komplikací. [11]

Překročení dávkových limitů pro tuto kritickou strukturu může vést k radiační nekróze, v jejímž důsledku může pacienta postihnout kraniální neuropatie, motorická slabost nebo v horších případech i smrt [11].

Jedním z nejvíce obávaných NÚ při ozařování v okolí míchy je radiační myelopatie, která může dramaticky ovlivnit kvalitu života pacienta, jelikož může dojít až k jeho ochrnutí. Příznaky radiační myelopatie mohou být od drobných motorických či senzorických deficitů až po Brown-Sequardův syndrom. Latenční doba se obvykle pohybuje kolem roku až roku a půl. Doporučovaná maximální dávka by neměla v žádném bodě míchy překročit 10 Gy. [7; 9]

### **3.10.3 Hypofýza**

Hypofýza je mozkovou strukturou uloženou v tureckém sedle, kterou dělíme na dvě části, které se od sebe liší svým embryonálním původem a endokrinními funkcemi. Zadní lalok hypofýzy neboli neurohypofýza slouží k uchovávání a distribuci polypeptidů tvořených v hypotalamu. Přední hypofýza neboli adenohypofýza je tvořena buňkami produkujícími hormony bílkovinné povahy. [22]

Pokud dojde při léčbě k překročení dávkových limitů pro hypofýzu, může se u pacienta vyskytnout hypopituitarismus. Jedná se o stav hypofunkce adenohypofýzy, při kterém nedochází k dostatečné sekreci jednoho či více hormonů. Faktory související s vyšším rizikem opožděného nástupu postradiačního hypopituitarismu jsou obdržení dávky vyšší než 15 Gy hypofýzou a aplikace dávky vyšší než 7–10 Gy do stopky hypofýzy. Nejvíce

radiosenzitivní z buněk adenohypofýzy jsou buňky produkující růstový hormon, jejichž deficit byl zaznamenán již při nižších dávkách (10 Gy). Při dávkách nad 30 Gy na buňky produkující růstový hormon se incidence panhypopituitarismu pohybuje kolem 50–100 %. Panhypopituitarismus je poruchou, při které adenohypofýza není schopna dostatečné produkce jakýchkoli hormonů. Doporučovaným limitem pro hypofýzu je  $D_{\text{mean}} < 15 \text{ Gy}$ . [2; 9; 23]

### 3.10.4 Optická dráha

Zrakové nervy a chiasma opticum patří mezi nejvíce radiosenzitivní struktury při SRS mozkových lézí. Obvykle je pro přední optickou dráhu používána maximální dávka  $\leq 8 \text{ Gy}$ . [9]

Zrakový nerv tvořený senzitivními vlákny lze na snímcích CT i magnetické rezonance (dále jen MRI) snadno definovat. Začínají na posteriorní části oční koule, za kterou se spojují dohromady. Obklopuje je intraorbitální tuk a z orbity dále pokračují do kostěných optických kanálů. [11; 17]

Chiasma opticum se nachází nad tureckým sedlem a mezi klinoidními segmenty vnitřních karotických tepen. Dobře viditelné je na CT s vysokým rozlišením a pomocí MRI. [11]

Radiační optická neuropatie (dále jen RON) patří mezi pozdní NÚ postihující optické dráhy. Může vést k trvalým deficitům zorného pole, v některých případech až ke slepotě. K vývoji dochází nejčastěji jeden či jeden a půl roku po léčbě. Avšak může se projevit již tři měsíce po ozáření nebo až po několika letech. Patofyziologie tohoto onemocnění není známa. Pravděpodobnost vzniku RON je závislá na obdržené dávce. Při jednorázovém ozáření optického nervu

nebo chiasma opticum dávkou 8–10 Gy je riziko rozvoje RON nízké ( $\leq 2\%$ ). Pro dávky převyšující 12–15 Gy je riziko RON vyšší než 10 %. [7; 9]

### 3.10.5 Rohovka

Rohovka je průhlednou vazivovou vrstvou nacházející se v zevní části oka. Tvoří ji na sebe hustě naléhající tenké vazivové lamely. Vlivem ozařování může u rohovky dojít ke zničení hlouběji položených vrstev stromatu, ale ve většině případech se akutní toxicita projeví kvůli ztrátě slzného filmu, který vytváří ochranu rohovky před vnějším prostředím. Dalšími možnými NÚ jsou edém rohovkové strupy a vznik ulcerace. Doporučená dávka pro rohovku je  $D_{\max} < 15$  Gy. [2; 9; 17]

### 3.10.6 Čočka

Čočka je průhlednou rosolovitou vrstvou oka, na jejímž povrchu se nachází jemné vazivové pouzdro, ke kterému se upínají vlákna spojující čočku s řasnatým tělískem [17].

Doporučovanou dávkou pro oční čočku je  $D_{\text{mean}} = 5\text{--}10$  Gy. Akutní NÚ pro oční čočku nejsou známy. Jednorázová dávka 2 Gy může způsobit vznik katarakty, která je však pro pacienta obvykle vizuálně nevýznamnou. Čas nástupu tohoto pozdního NÚ je závislý na obdržené dávce. Pro dávky v rozmezí 2,5–6,5 Gy se latentní doba pohybuje kolem osmi let s 33% pravděpodobností progresu katarakty. Pro dávky 6,5–11,5 Gy se latentní doba krátí na čtyři roky a riziko progresu se zvyšuje na 66 %. Určitou výhodou představuje možnost náhrady oční čočky v případě potřeby. [5; 9]



### 3.10.7 Sítňice

Nejvnitřnější vrstvou oční bulvy je síťnice s průměrnou šířkou 0,25 mm. Jedná se o vrstvu, ve které se nachází receptory reagující na světelné záření. Receptory sloužící k vnímání světla jsou tyčinky a receptory pro barevné vidění nazýváme čípky. [9; 17; 24]

Mezi NÚ s nižším stupněm závažnosti postihující tento OaR patří mikroaneuryzmata, nefoveální exsudáty, drobné cévní útlumy, skvrny připomínající chomáčky vaty tzv. cotton wool spots aj. Závažnějšími NÚ jsou např. masivní makulární exsudace, krvácení do sklivce, částečné či úplné odchlípení síťnice, radiační retinopatie, v některých případech až slepota. [14]

Při radiační retinopatii dochází k okluzivním vaskulopatiím, které vedou k narušení kapilární perfuze, k uzavření velkých cév, k neovaskularizaci a k dalším komplikacím. Dávkové limity SRS pro tento optický OaR nejsou přesně definovány. [14; 24]

### 3.10.8 Kochlea

Kochlea neboli hlemýžď je malou spirálovitou strukturou vnitřního ucha, jejíž součástí je Cortiho orgán, který je klíčovým pro percepci zvuku. Kochlea se nachází v kamenité části spánkové kosti, anteriorně od labyrintu a laterálně k vnitřnímu zvukovodu. V případech narušení její funkce může dojít ke ztrátě sluchu nebo k tinnitu. [9; 25]

Pokud centrální kochlea (modiolus) obdrží dávku nižší než 4,2 Gy, je zachována funkce užitečného sluchu dva roky po SRS. K minimalizaci rizika ztráty sluchu by tedy měla být na centrální kochleu u SRS použita  $D_{\max} < 4$  Gy. Pro celou kochleu je doporučována  $D_{\max} \leq 14$  Gy. [9; 26]

Přehledné shrnutí nejpodstatnějších OaRs pro SRS mozku a jejich dávkových doporučení je k vidění v tabulce 1.

Tabulka 1 – Shrnutí limitních dávek kritických struktur mozku pro SRS [9]

Kritický orgán	Odhadovaná míra toxicity a dávkový toleranční limit	Typ nežádoucího účinku
Mozková tkáň	< 10% při $D_{\max} = 12$ Gy pro objemu mozku < 10 ml	Symptomatická nekróza
Mozkový kmen	< 5% při $D_{\max} < 12.5$ Gy pro celý orgán	Permanentní mozkové poškození nebo nekróza
Optický nerv/ chiasma opticum	< 3% při $D_{\max} < 8$ Gy a	Optická neuropatie
	< 10% při $D_{\max} = 8-12$ Gy	
Kochlea	< 25% při $D_{\max} \leq 14$ Gy	Ztráta sluchu
Hypofýza	10–30% v 5 letech při $D_{\max} < 15$ Gy	Hypopituitarismus
Prodloužená mícha	< 1% při $D_{\max} = 13$ Gy	Myelopatie

## 4 METODIKA

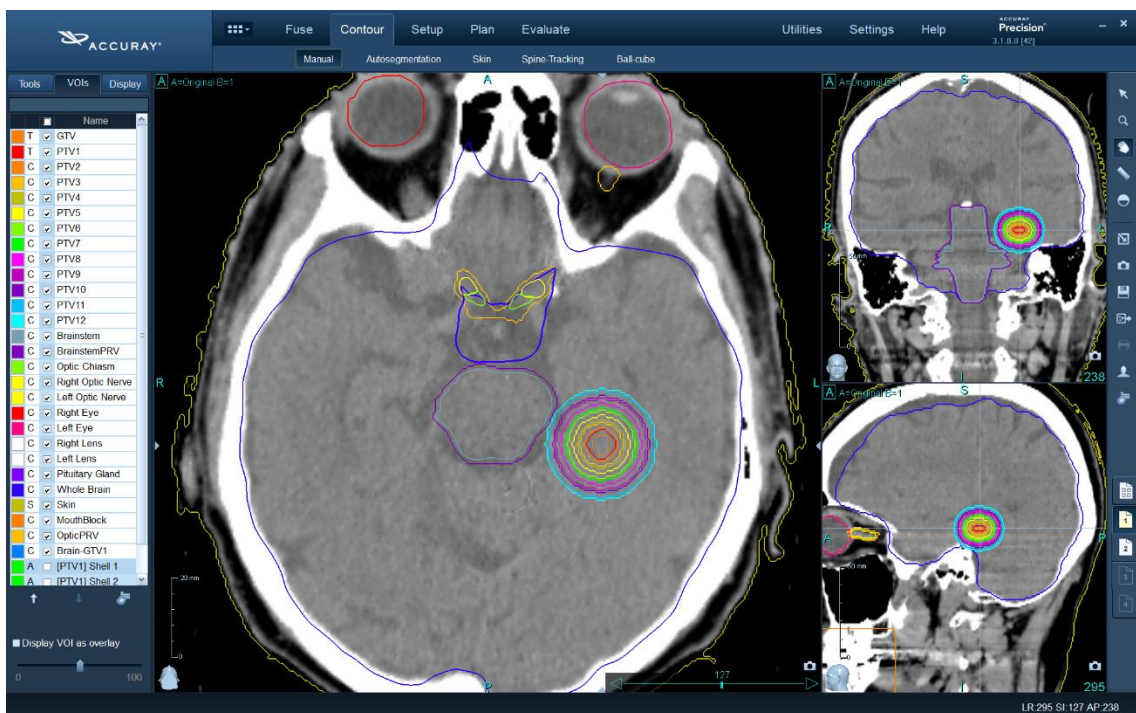
V praktické části této bakalářské práce bylo zapotřebí vytvořit několik ozařovacích plánů pro různě velké cílové objemy, na jejichž základě by bylo možné provést vyhodnocení radiační zátěže mozku. V rámci ČR lze stereotaktickou radiochirurgii pomocí přístroje CK provádět pouze na dvou pracovištích. Prvním je Onkologická klinika ve Fakultní nemocnici Ostrava (dále jen FNO), která byla prvním oddělením ČR s tímto přístrojem. Druhým, v současné době nově otevřeným oddělením, je Ústav radiační terapie v Ústřední vojenské nemocnici – Vojenské fakultní nemocnici Praha (dále jen ÚVN). Tvorba ozařovacích plánů pro tuto bakalářskou práci byla uskutečněna na pracovišti v ÚVN Praha.

Nejprve bylo nutné se za pomoci místních radiologických fyziků seznámit s radioterapeutickým léčebným plánovacím systémem Accuray Precision (verze 3.1), který pro plánování využívá výpočetního modelu Ray Tracing. Po osvojení si základních funkcí systému a plánovacích postupů bylo možné začít samostatně tvořit ozařovací plány pro jednotlivé objemy PTV. Správnost a klinická použitelnost výsledných ozařovacích plánů byla v průběhu kontrolována radiologickým fyzikem.

### 4.1 Konturování

K tvorbě jednotlivých radiochirurgických ozařovacích plánů sloužila stejná importovaná data z plánovacího CT vyšetření náhodně vybraného pacienta. Díky tomu stačilo pro všechny plány provést vyznačení kontur OaRs pouze jednou. Konturování OaRs vykonal systém automaticky pomocí knowledge-based autosegmentace, avšak v některých místech, především v oblasti nosu a uší, bylo zapotřebí manuálně provést drobné korekce. Výsledné OaRs byly zkontrolovány radiačním onkologem Ústavu radiační terapie ÚVN Praha.

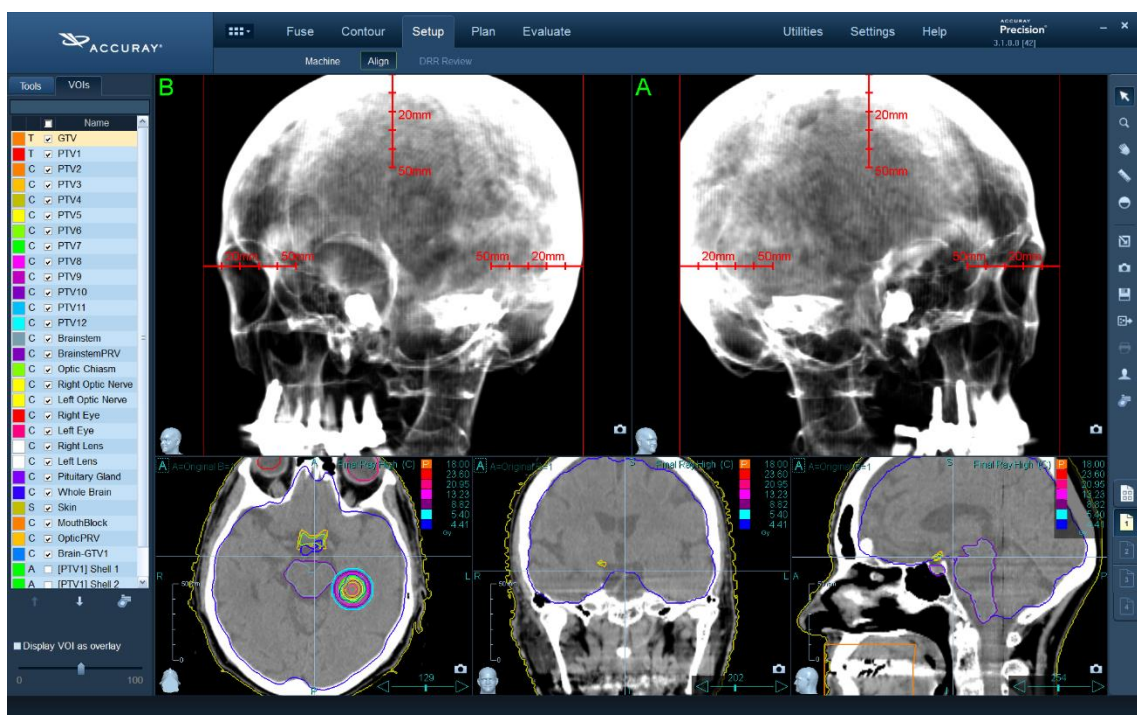
Cílové objemy byly vytvořeny uměle. Vzhledem k tomu, že nejčastějším intrakraniálním maligním onemocněním dospělého věku jsou metastázy, měly by tyto uměle vytvořené objemy představovat právě je. Ozařovací plány byly postupně tvořeny pro 12 objemů lokalizovaných nad tentorium cerebelli, konkrétněji v oblasti temporálního laloku. Při SRS metastáz se  $PTV = GTV + \text{lem}$  1–2 mm, v našem případě byl používán lem 1 mm. Postupně zvětšující se GTV1 až GVT12 se vždy od předchozího lišily svým průměrem také o 1 mm. Z toho vyplývá, že GTV jednoho plánu odpovídalo PTV plánu předchozího (např.  $GVT4 = PTV3$ ). Tato skutečnost byla využita a nebylo třeba vytvářet tolik struktur. Pro účely plánování stačilo definovat pouze GTV1 a PTV1 až PTV12. Ukázka výsledného zobrazení kontur OaRs a cílových objemů je vidět na obrázku 3.



Obrázek 3 – Výsledné kontury OaRs a cílových objemů ve třech rovinách (plánovací systém Accuray Precision verze 3.1) [autor]

## 4.2 Definice Align centra

Dalším krokem bylo zvolení pozice Align centra, do kterého je pacient nastavován během léčby. Align centrum je bod v prostoru, ve kterém se protínají osy RTG svazků zobrazovacího systému CK. Pomocí tohoto bodu je vyhodnocována nepřesnost nastavení pacienta ve smyslu translačních a rotačních pohybů robotického ozařovacího stolu. Ukázka prostředí pro volbu Align centra je k vidění na obrázku 4.



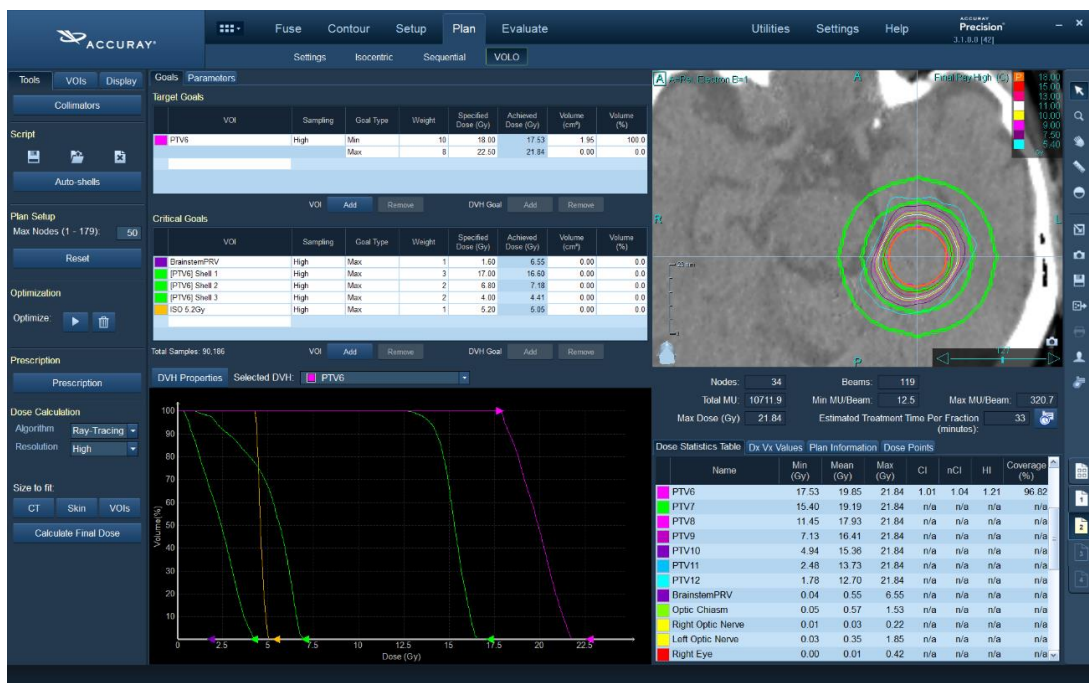
Obrázek 4 – Nastavení Align centra (plánovací systém Accuray Precision verze 3.1) [autor]

## 4.3 Tvorba ozařovacího plánu

Prvním krokem při vytváření samotného ozařovacího plánu byl výběr kolimátoru. K dispozici byly fixní kolimátory o průměrech od 5 mm do 6 cm. Pro každý plán byl použit jeden kolimátor, jehož velikost se odvíjela od velikosti ozařovaného objemu PTV.

Dále bylo zapotřebí zvolit cílové a kritické objemy. Na tyto objemy byly během plánování kladeny požadavky na obdržené dávky a dle potřeby jim byla přidělována váha důležitosti. Pro objem PTV bylo u všech vytvořených plánů voleno minimální pokrytí dávkou 18 Gy a maximální 22,5 Gy jako vstupní parametry pro optimalizaci ozařovacího plánu. Dávkový předpis byl zvolen přibližně na 80% izodózu, což je doporučovaná hodnota pro SRT na LU.

Při plánování se využívalo vytvořených pomocných struktur zvaných shells. Tyto shells vytvářely lemy kolem PTV a na základě zvyklostí pracoviště byly voleny ve vzdálenostech 2 mm, 8 mm a 15 mm od PTV. Následně na ně byly při plánování dle potřeby kladeny požadavky na maximální dávku. Díky jejich užití bylo dosaženo strmějšího dávkového gradientu v okolí nádoru. Ukázka užití shells je k vidění na obrázku 5, na kterém je zobrazeno plánovací prostředí systému Accuray Precision (verze 3.1). Zvolené shells jsou vyobrazeny pomocí kontur zelené barvy.



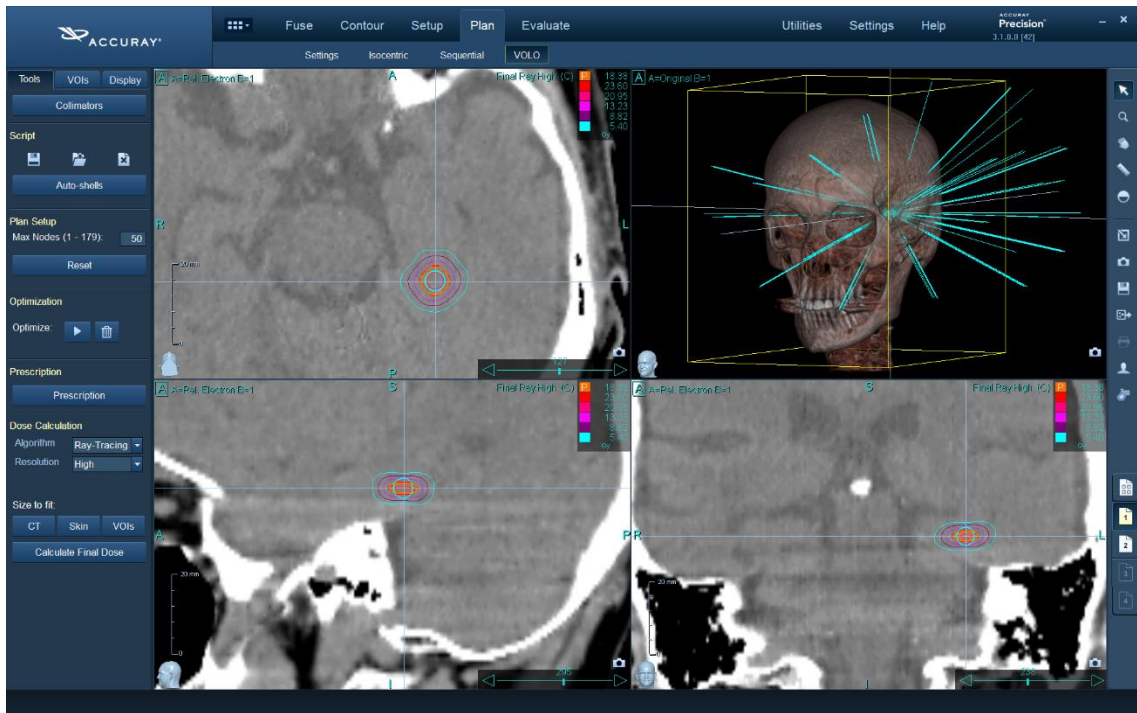
Obrázek 5 – Plánovací prostředí při tvorbě ozařovacího plánu pro PTV6 (plánovací systém

Accuray Precision verze 3.1) [autor]

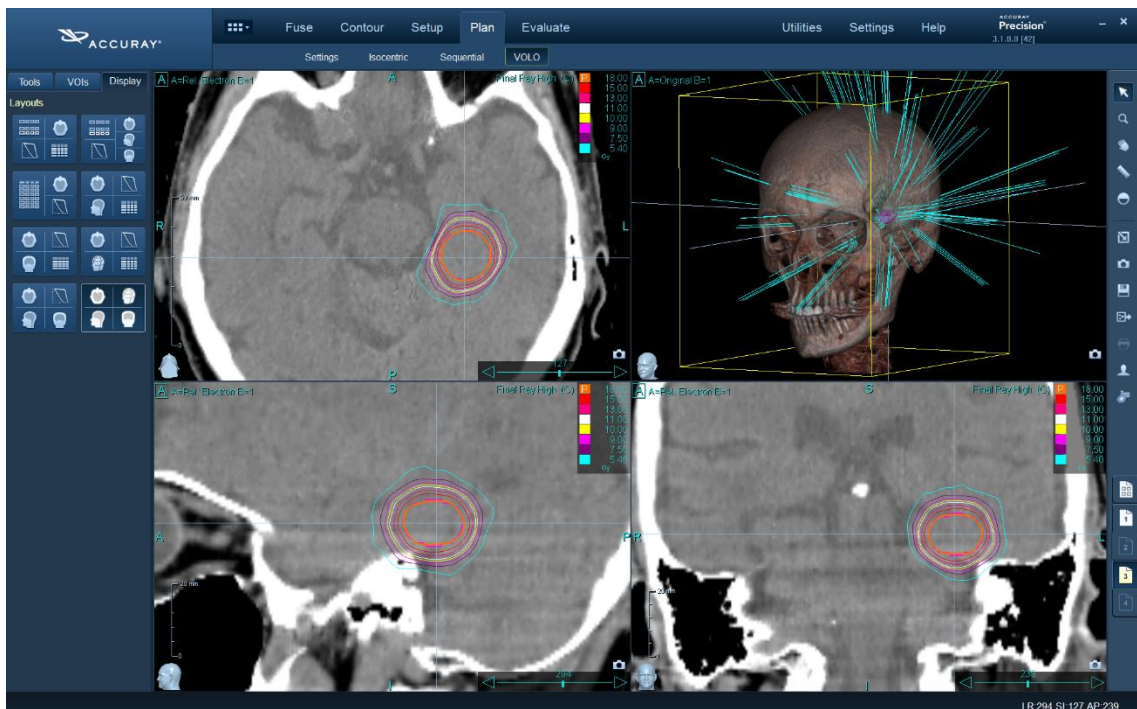
Další pomocné struktury byly využity v případech, kdy bylo třeba v ozařovacím plánu eliminovat oblasti vzdálené od PTV, které by obdržely dávku vyšší než 5,4 Gy (odpovídající 30 % z 18 Gy). Tato hodnota byla opět volena na základě zvyklostí pracoviště. Pomocné struktury, kterými byl tento problém řešen, byly definovány užitím logických operátorů za použití již existujících struktur.

Po počátečním nastavení podmínek a následně i po každé jejich úpravě bylo třeba provést optimalizaci plánu pomocí optimalizačního algoritmu VOLO. Také bylo v průběhu plánování zapotřebí provádět výpočty dávky, které byly prováděny prostřednictvím algoritmu využívajícího změn relativní elektronové hustoty.

Výsledkem plánování bylo 12 vyhovujících ozařovacích plánů. Tři z nich jsou pro ilustraci k vidění na obrázcích níže. Na obrázku 6 je plán pro PTV1 (nejmenší velikost GTV = 0,08 cm<sup>3</sup>). Obrázek 7 ukazuje výsledný plán pro PTV6 (střední velikost GTV = 1,95 cm<sup>3</sup>) a obrázek 8 pro PTV12 (největší velikost GTV = 10,36 cm<sup>3</sup>).

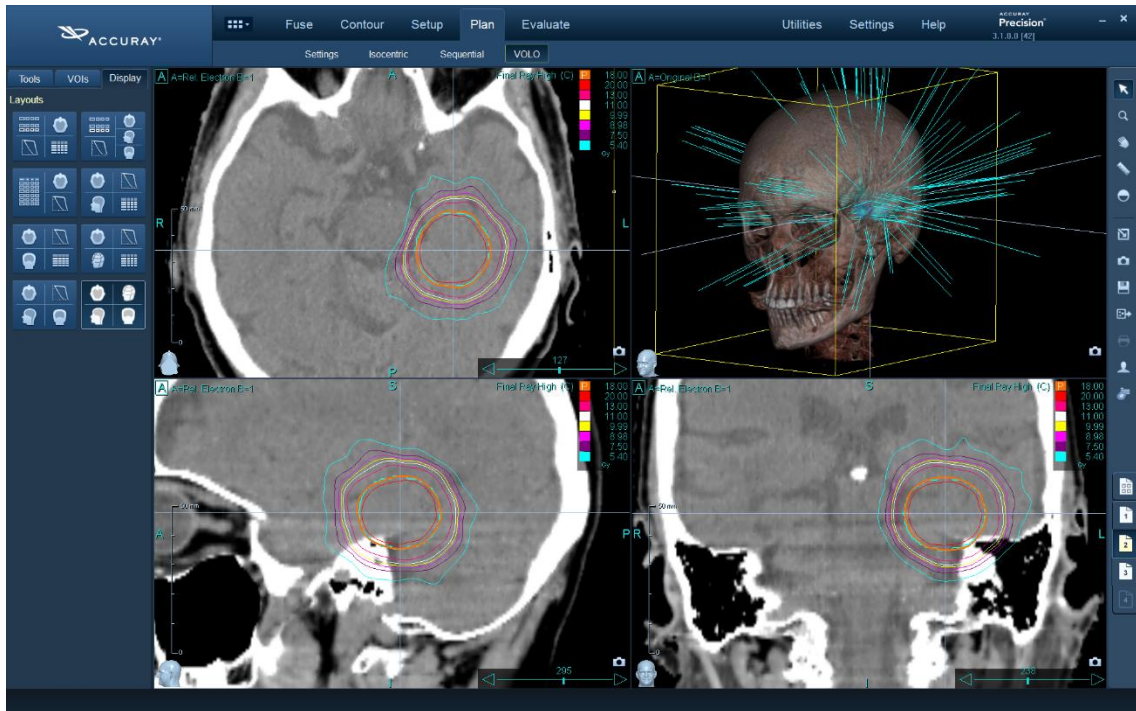


Obrázek 6 – Výsledný plán pro PTV1 zobrazený ve třech rovinách a ve 3D vizualizaci plánu (plánovací systém Accuray Precision verze 3.1) [autor]



Obrázek 7 – Výsledný plán pro PTV6 zobrazený ve třech rovinách a ve 3D vizualizaci plánu (plánovací systém Accuray Precision verze 3.1) [autor]





Obrázek 8 – Výsledný plán pro PTV12 zobrazený ve třech rovinách a ve 3D vizualizaci plánu (plánovací systém Accuray Precision verze 3.1) [autor]

## 4.4 Hodnocení ozařovacích plánů

Při hodnocení jednotlivých ozařovacích plánů byly hodnoceny především dvě kvantitativní hodnoty: konformita předepsaných izodóz a pokrytí PTV předepsanou dávkou.

### 4.4.1 Index konformity

Jedním z měřítek kvality ozařovacího plánu je index konformity (dále jen CI), který definuje, jak adekvátně je PTV pokryto předepsanou léčebnou dávkou. Problém však může nastat, pokud nejsou objemy PTV a léčeného objemu (neboli celkového objemu, který je ozářen) soustředné a symetrické. Při hodnocení vytvořených plánů byla tedy využívána hodnota nového indexu konformity (dále jen nCI – New Conformality Index). Narozdíl od klasického CI bere nCI v potaz i vzájemnou polohu mezi PTV a léčeným objemem. [27]

Hodnota nCI odpovídá CI vynásobenému podílem mezi celkovým objemem tumoru a objemem tumoru, který obdrží předepsanou izodózu (či více) [28].

New Conformality index je dán vztahem:

$$nCI = \frac{TV}{TV_{PIV}} \times \frac{PIV}{TV_{PIV}} = \frac{TV \times PIV}{(TV_{PIV})^2}$$

kde nCI je New Conformality Index,

TV – Target Volume (cílový objem/ objem tumoru),

PIV – Pheripheral Isodose Volume (celkový objem tkáně, pokrytý periferní izodózou),

TV<sub>PIV</sub> – Target Volume covered by the Pheripheral Isodose (cílový objem pokrytý periferní izodózou). [27]

V případě dokonalého plánu by se nCI rovnalo jedné. Doporučení pro konformitu ozařovacího plánu při SRS udává maximální hodnotu 1,18. [27]

#### 4.4.2 Pokrytí

Ozařovací plány byly tvořeny tak, aby alespoň 97 % cílového objemu PTV bylo pokryto izodózou pro předepsanou dávkou 18 Gy. Snahou bylo dosáhnout tohoto pokrytí ideálně na 80% izodóze.

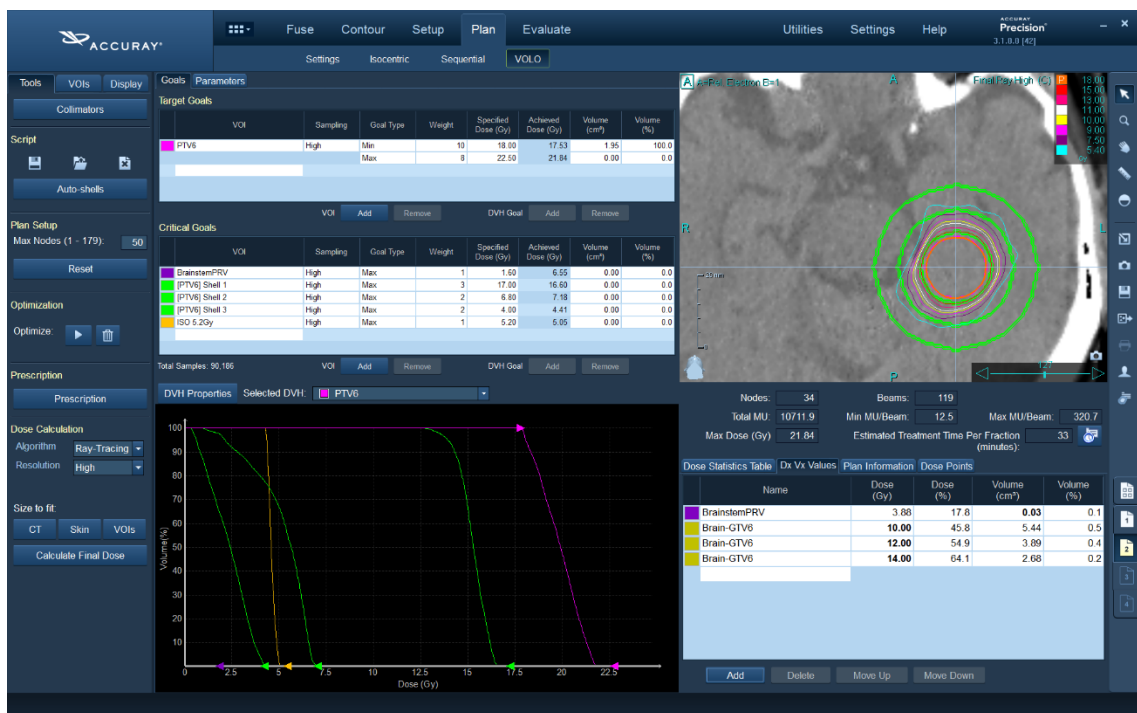
#### 4.5 Brain–GTV

Pro závěrečné vyhodnocování ozařovacích plánů stran radiační zátěže mozku bylo nutné si vytvořit další pomocné struktury. Tyto pomocné struktury byly definovány prostřednictvím logických operátorů mezi již existujícími strukturami. Jednalo se o operace, při kterých bylo od celkového objemu mozku (Brain) odečítáno GVT daného plánu. Výsledné objemy byly pojmenovány: Brain–GTV1 až Brain–GTV12. S využitím těchto struktur byla následně

nasbírána potřebná data týkající se toho, jaký objem zdravé mozkové tkáně by obdržel při daném plánu dávku 10 Gy, 12 Gy a 14 Gy.

Získané objemy Brain-GTV pro tři vybrané dávky byly následně porovnány s doporučovými limity. Pro hodnocení byly zvoleny klinicky významné objemy zdravé mozkové tkáně: 7,85 cm<sup>3</sup> pro 12 Gy, 10,45 cm<sup>3</sup> pro 10 Gy a 5 cm<sup>3</sup> pro 14 Gy (viz kapitola 3.10.1 Mozek).

Na obrázku 9 je k vidění plánovací prostředí systému Accuray Precision (verze 3.1), na kterém jsou v dolním pravém rohu zobrazeny dávkově-objemové závislosti pro Brain-GTV6.



Obrázek 9 – Ukázka dávkově-objemových výsledků Brain-GTV6 v plánovacím prostředí při tvorbě ozařovacího plánu pro PTV6 (plánovací systém Accuray Precision verze 3.1) [autor]

## 5 VÝSLEDKY

V této kapitole jsou prezentovány výsledky získané v rámci praktické části této bakalářské práce. Následující grafy a tabulky byly vytvořeny za použití dat získaných na základě 12 zhotovených ozařovacích plánů pro SRS na CK v plánovacím systému Accuray Precision (verze 3.1).

Tabulka 2 – Hodnoty nCI a předepsaných izodóz pro jednotlivé plány [autor]

PTV	GTV [cm <sup>3</sup> ]	nCI	Předepsaná izodóza [%]
1	0,08	1,14	83,2
2	0,18	1,05	83,1
3	0,42	1,04	83,1
4	0,67	1,1	82,8
5	1,2	1,04	83
6	1,95	1,04	82,4
7	2,59	1,04	82,2
8	3,8	1,05	79,2
9	5,33	1,06	74,9
10	6,53	1,07	75,3
11	8,69	1,07	68,4
12	10,36	1,07	68,5

V tabulce 2 jsou prezentovány hodnoty nCI pro 12 vytvořených ozařovacích plánů. Tyto hodnoty nCI se pohybují v rozmezí od 1,04 po 1,14. U všech plánů tedy byla dodržena maximální doporučená hodnota 1,18 pro dodržení konformity ozařovacího plánu pro SRS. Dále jsou zde uvedeny procentuální hodnoty izodóz pro předepsanou dávku 18 Gy pokrývající 97 % objemu jednotlivých PTV.

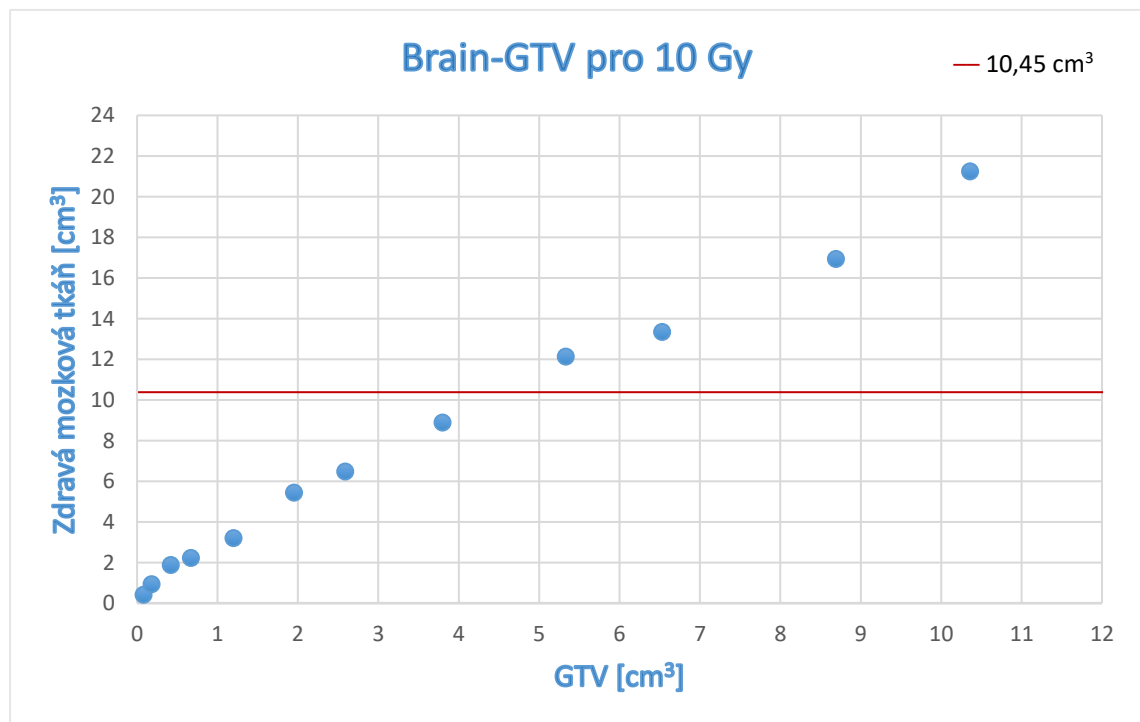
Tabulka 3 – Velikosti objemů zdravé mozkové tkáně, které obdrží 10 Gy, 12 Gy a 14 Gy v závislosti na velikostech objemů GTV pro SRS na CK [autor]

PTV	GTV [cm <sup>3</sup> ]	Velikost mozkové tkáně, která obdrží: [cm <sup>3</sup> ]		
		10 Gy	12 Gy	14 Gy
1	0,08	0,43	0,31	0,2
2	0,18	0,94	0,63	0,41
3	0,42	1,89	1,32	0,87
4	0,67	2,24	1,58	1,07
5	1,2	3,21	2,31	1,61
6	1,95	5,44	3,89	2,68
7	2,59	6,48	4,5	2,98
8	3,8	8,9	6,5	4,53
9	5,33	12,14	8,9	6,23
10	6,53	13,36	9,71	6,79
11	8,69	16,95	11,63	7,66
12	10,36	21,24	14,94	9,85

V tabulce 3 jsou prezentovány objemy zdravé mozkové tkáně (s odečteným objemem GTV), které obdrží dávku 10 Gy, 12 Gy a 14 Gy. Tyto objemy mozku jsou vztaženy ke 12 plánům pro postupně se zvětšující objemy GTV. Velikosti objemů GTV se pohybovaly v rozmezí od 0,08 cm<sup>3</sup> do 10,36 cm<sup>3</sup>. Na základě doporučení maximálních objemů zdravé mozkové tkáně pro jednotlivé dávky (viz kapitola 3.10.1 Mozek) vyplývá, že největším objemem GTV, který ještě lze léčit pomocí SRS, je dle vytvořených plánů GTV o velikosti 3,8 cm<sup>3</sup>. Tento hraniční objem GTV, v tabulce znázorněn červenou čarou, je platným pro všechna tři dávková doporučení.

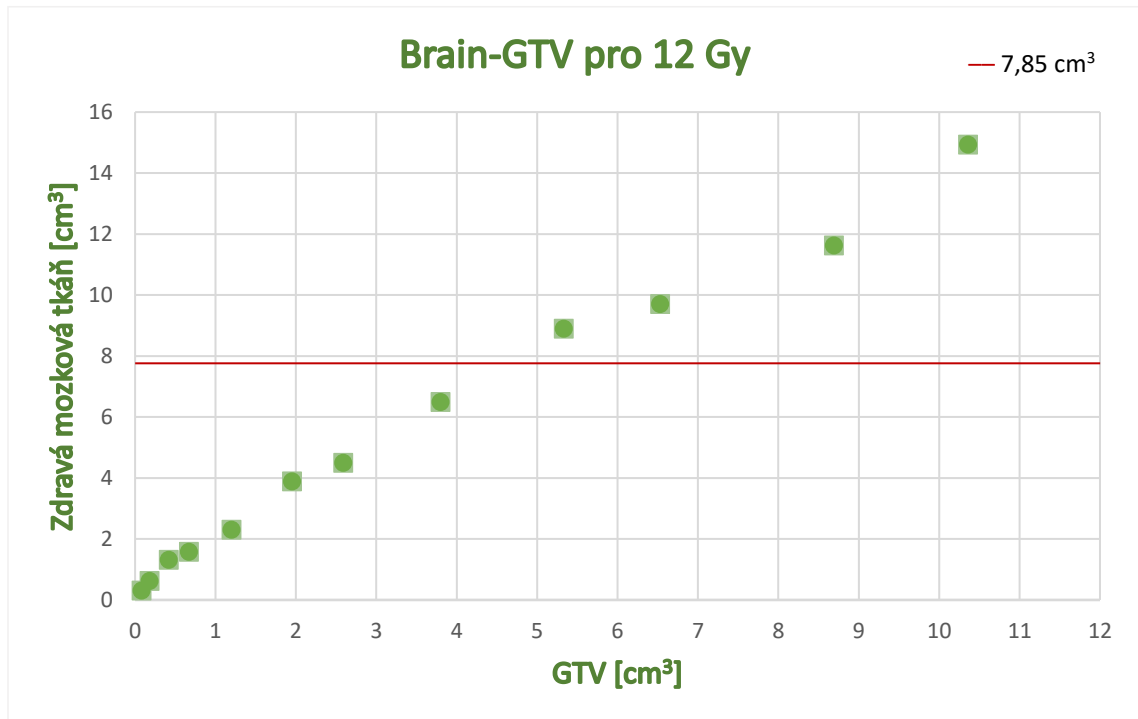
Grafická znázornění závislosti objemů zdravé mozkové tkáně ozářené danou dávkou na velikostech GTV jsou k vidění na obrázcích níže. Hodnoty maximálních doporučených objemů mozku pro jednotlivé dávky jsou v grafech vyznačeny červeně.

Obrázek 10 ukazuje závislost objemů zdravé mozkové tkáně ozářené 10 Gy na velikostech jednotlivých objemů GTV. Limitním doporučeným objemem mozku pro ozáření 10 Gy je  $10,45 \text{ cm}^3$ .



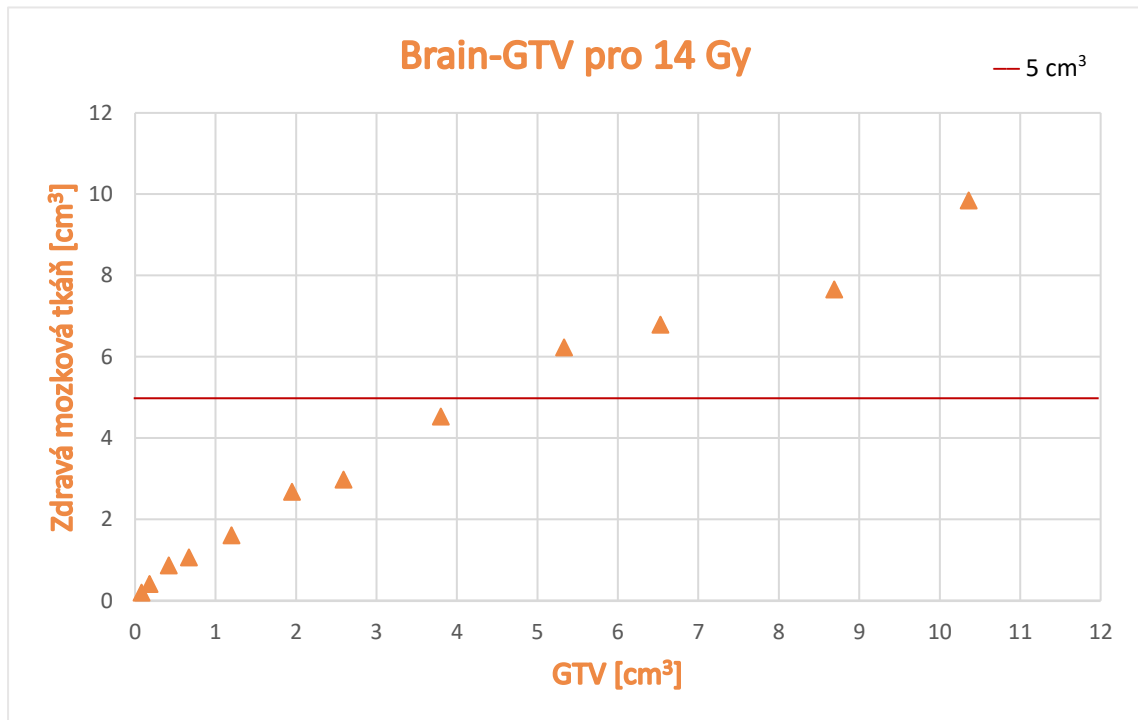
Obrázek 10 – Graf závislosti objemu zdravé mozkové tkáně ozářené dávkou 10 Gy na velikosti GTV [autor]

Na obrázku 11 je k vidění souvislost mezi objemy zdravé mozkové tkáně ozářené 12 Gy a jednotlivými velikostmi GTV. Hraničním doporučeným objemem mozku pro ozáření 12 Gy je 7,85 cm<sup>3</sup>.



Obrázek 11 – Graf závislosti objemu zdravé mozkové tkáně ozářené dávkou 12 Gy na velikosti GTV [autor]

Grafické znázornění závislosti objemu zdravé mozkové tkáně ozářené 14 Gy na velikosti GTV je k vidění na obrázku 12. Dle doporučení nesmí objem mozku ozářený 14 Gy přesáhnout 5 cm<sup>3</sup>.



Obrázek 12 – Graf závislosti objemu zdravé mozkové tkáně ozářené dávkou 14 Gy na velikosti GTV [autor]



## 6 DISKUZE

SRS mozku je stále častěji používanou alternativou operačního zákroku při léčbě maligních i benigních onemocnění. Jednoznačnou výhodou SRS v porovnání s ostatními léčebnými metodami je absence doby rekonvalescence a v podstatě okamžité navrácení pacienta do normálního života po dokončení léčby. Jistou nevýhodou, která může nastat při plánování SRS mozku, je nutnost frakcionace léčebného procesu. V některých případech nelze kvůli dávkovým limitům zdravých OaRs kurativní dávku doručit pouze v jedné frakci a je třeba, aby byla pacientovi aplikována v rámci několika návštěv (zpravidla 3 nebo 5 frakcí).

Tato bakalářská práce se zabývala radiochirurgickou léčbou mozku pomocí robotického radioterapeutického systému CK. Cílem bylo nalezení limitního objemu GTV, který by ještě šel léčit v rámci jedné frakce a nebyla by u něj překročena maximální dávková doporučení pro zdravou mozkovou tkáň.

I přes velmi precizní submilimetrovou přesnost při doručení kurativní dávky do cílového objemu, která je zajišťována kontinuálním snímáním pacienta, korekčními pohyby ramene s LU a do jisté míry i užitím termoplastické masky, je zapotřebí při tvorbě ozařovacích plánů pro CK použít tzv. bezpečnostních lemů. Jejich užitím vzniká plánovací objem PTV, který je tvořen původním objemem GTV a bezpečnostním lemem. Objem PTV tedy mimo cílový objem zahrnuje také zdravou mozkovou tkáň. Ve většině případů se používá velikost lemu 1 mm, proto byla tato hodnota použita i v této práci.

V literatuře je definován maximální objem zdravé části mozku, který může obdržet určitou dávku záření za přijatelného rizika vzniku postradiačních komplikací na mozku. Pro účely vyhodnocení této práce byly použity objemy 10,45 cm<sup>3</sup>, resp. 7,85 cm<sup>3</sup>, resp. 5 cm<sup>3</sup> pro 10 Gy, resp. 12 Gy, resp. 14 Gy (viz

kapitola 3.10.1 Mozek). Při překročení těchto limitů je nutné upustit od SRS a léčbu frakcionovat.

Cílem této práce bylo nalézt maximální možnou velikost cílového ložiska (tumoru) v mozku, kterou je možné ozářit pomocí systému CK jednorázově dávkou 18 Gy při současném splnění zmíněných limitů na zdravou mozkovou tkáň a stanovit tak hranici velikosti tumoru, při které má ošetření pomocí radiochirurgie na CK výhodu aplikace kurativní dávky v jedné frakci.

Pro tyto účely byl vybrán a anonymizován reálný pacient, kterému byly v plánovacím systému Accuray Precision (verze 3.1) do mozku uměle nakresleny cílové objemy ve tvaru koule o definovaných postupně se zvětšujících rozměrech. Na tyto cílové objemy byly připraveny ozařovací plány vyhovující všem klinickým podmínkám stanoveným na Ústavu radiační terapie ÚVN Praha. Celkem bylo připraveno 12 ozařovacích plánů.

Výsledkem práce je, že všechny stanovené limity (10,45 cm<sup>3</sup>, resp. 7,85 cm<sup>3</sup>, resp. 5 cm<sup>3</sup> pro 10 Gy, resp. 12 Gy, resp. 14 Gy) pro struktury Brain-GTV byly překročeny při přechodu z velikosti ložiska GTV8 = 3,8 cm<sup>3</sup> na GTV9 = 5,33 cm<sup>3</sup>. Pro tyto dvě velikosti GTV byly vyhodnoceny velikosti jednotlivých dávkových izodóz v rámci Brain-GTV. Pro objem GTV8 = 3,8 cm<sup>3</sup> byly hodnoty dávkových izodóz následující: 8,9 cm<sup>3</sup>, resp. 6,5 cm<sup>3</sup>, resp. 4,53 cm<sup>3</sup> pro 10 Gy, resp. 12 Gy, resp. 14 Gy. Hodnoty dávkových izodóz pro objem GTV9 = 5,33 cm<sup>3</sup> byly: 12,14 cm<sup>3</sup>, resp. 8,9 cm<sup>3</sup>, resp. 6,23 cm<sup>3</sup> pro 10 Gy, resp. 12 Gy, resp. 14 Gy.

Hledaná limitní velikost GTV tak byla stanovena na základě výsledků této bakalářské práce na 3,8 cm<sup>3</sup>, což je maximální objem cílového ložiska, které je možné léčit pomocí radiochirurgie na systému CK v jedné frakci. Tato hodnota přibližně odpovídá velikosti kulového ložiska o 2 cm v průměru.

Dle studie RTOG 90-05, zmíněné již dříve v kapitole 3.10.1 Mozek, je pravděpodobnost toxicity 20 % pro léze o velikosti 2,1–3 cm při jednorázovém ozáření dávkou 18 Gy. Výsledná hodnota této práce je tedy blízka závěru RTOG studie.

V klinické praxi lze výsledky této práce použít jako rozhodovací kritérium pro radiačního onkologa při volbě frakcionace stereotaktické dávky bez nutnosti zkušebního výpočtu ozařovacího plánu. Dojde tedy k usnadnění, urychlení a zefektivnění výběru frakcionace při léčbě solitárních tumorů mozku na CK.

Z výsledků této práce lze také konstatovat, že trend závislosti velikosti objemu Brain-GTV pokrytého danou dávkou (10 Gy, 12 Gy nebo 14 Gy) na velikosti objemu GTV je přibližně lineární (viz obrázky 10, 11 a 12). Linearita závislosti je pouze lehce narušena v oblasti větších objemů GTV (větších než 5,33 cm<sup>3</sup>), kdy se snižuje i velikost izodózy, na kterou je předepsána dávka 18 Gy (viz tabulka 2). Ozařovací plány pro tyto velikosti GTV tak vykazují ostřejší spád dávky směrem od cílového objemu, a proto již velikost objemu zdravé mozkové tkáně pokryté dávkami 10 Gy, 12 Gy a 14 Gy neroste tak rychle.

Je však důležité zmínit, že výsledky této práce jsou limitovány pouze na kulová ložiska lokalizovaná izolovaně v mozkové tkáni bez kontaktu s dalšími kritickými strukturami, jako může být např. mozkový kmen, optické dráhy nebo sluchové ústrojí. V případě nepravidelného tvaru cílového ložiska lze očekávat komplikovanější ozařovací plán s horší konformitou předepsané izodózy a pravděpodobně i horší výsledky ve srovnání s touto prací. Tedy limitní velikost cílového objemu GTV nepravidelného tvaru pro jednorázovou radiochirurgii by pravděpodobně vycházela menší než 3,8 cm<sup>3</sup>. Stejná situace

pak nastane v případě blízkosti jiné kritické struktury, kdy lze opět očekávat složitější ozařovací plán a menší limitní velikost takového cílového objemu GTV než  $3,8 \text{ cm}^3$ .

Dále je vhodné říci, že se tato práce zabývala případy, kdy je třeba SRS léčit pouze jedno cílové ložisko. V klinické praxi se však často vyskytují případy s větším počtem ložisek, která jsou ozařována současně. Ozařování více ložisek je zcela odlišná situace a z toho plyne, že nelze aplikovat výsledky této práce. Bude velice záležet na tvaru jednotlivých ložisek, jejich velikostech, vzájemných polohách a také na jejich vzdálenostech vůči okolním kritickým strukturám.

Všechny zmíněné případy je nutné detailně prozkoumat v samostatných studiích, neboť přesahují zadání této bakalářské práce.

## 7 ZÁVĚR

V praktické části bakalářské práce bylo vytvořeno 12 radiochirurgických ozařovacích plánů pro různě velké cílové objemy uložené v mozku. Na základě dávkově-objemových doporučení pro zdravou mozkovou tkáň byl vyhodnocen maximální objem GTV, který lze ozářit 18 Gy v rámci jedné frakce, aniž by byla dávkově-objemová doporučení překročena. Hledanou hraniční velikost GTV pro SRS mozku představoval objem 3,8 cm<sup>3</sup>.

## 8 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ČR	Česká republika
SRS	Stereotaktická radiochirurgie (Stereotactic Radiosurgery)
CK	CyberKnife
OaRs	Kritické orgány (Organs at Risk)
IZ	Ionizující záření
cm	Centimetr
SRT	Stereotaktická radioterapie (Stereotactic Radiotherapy)
Gy	Gray
LGN	Leksellův gama nůž (Leksell Gamma Knife)
LU	Lineární urychlovač
MV	Megavolt
mm	Milimetr
SAD	Vzdálenost zdroje od izocentra (Source to Axis Distance)
CNS	Centrální nervová soustava
MLC	Vícemelový kolimátor (Multileaf Collimator)
MU	Monitorovací jednotka (Monitor Unit)
RTG	Rentgenový
FPD	Flat panel detector
s	Sekunda
DRR	Digitálně rekonstruovaný rentgenogram (Digitally Reconstructed Radiography)
CT	Výpočetní tomografie (Computed Tomography)
6D	Šestidimenzionální
3D	Trojrozměrný
TPS	Terapeutický plánovací systém (Treatment Planning System)
VOIs	Objemy zájmu (Volumes of Interest)
GTV	Objem nádoru (Gross tumor volume)

PTV	Plánovací cílový objem (Planning Tumor Volume)
CTV	Klinický plánovací objem (Clinical Planning Volume)
PRV	Plánovací objem kritického orgánu (Planning Organ at Risk Volume)
SO	Sekvenční optimalizace (Sequential Optimization)
např.	Například
WHO	Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)
NÚ	Nežádoucí účinky
cm <sup>3</sup>	Centimetr krychlový
atd.	A tak dále
TCP	Tumor Control Probability
NTCP	Normal Tissue Complication Probability
tzv.	Tak zvaný
D <sub>mean</sub>	Střední dávka na objem
D <sub>max</sub>	Maximální dávka objemu
RTOG	The Radiation Therapy Oncology Group
MRI	Magnetická rezonance (Magnetic Resonance Imaging)
RON	Radiační optická neuropatie (Radiation Optic Neuropathy)
aj.	A jiné
ml	Mililitr
FNO	Fakultní nemocnice Ostrava
ÚVN	Ústřední vojenská nemocnice
CI	Index konformity (Conformity Index)
nCI	Nový index konformity (New Conformality Index)
resp.	Respektive

## 9 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] FELTL, David, Jakub CVEK a Lukáš KNYBEL. *Stereotaktická radioterapie*. Praha: Mladá fronta, 2019. Edice postgraduální medicíny. ISBN 978-80-204-4959-7.
- [2] LIŠČÁK, Roman. *Radiochirurgie gama nožem: Principy a neurochirurgické aplikace*. 1. vydání. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-2350-1.
- [3] ŠIMONOVÁ, Gabriela a Roman LIŠČÁK. Stereotaktická radiochirurgie a radioterapie gama nožem. *Onkologie* [online]. 2011, 5(2), 77-83 [cit. 2022-03-20]. ISSN 18024475. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2011/02/05.pdf>
- [4] PODZIMEK, František. *Radiologická fyzika: Aplikace ionizujícího záření*. 1. vydání. Praha: České vysoké učení technické, 2021. ISBN 978-80-01-06829-8.
- [5] ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. *Radiační onkologie*. 1. vydání. Praha: Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-469-0.
- [6] REGULI, Štefan, Jakub CVEK, Radim LIPINA, Jan KRAJČA, Natálie STIEBEROVÁ, Přemysl DOBEŠ a Lukáš KNYBEL. CyberKnife v léčbě metastáz mozku. *Onkologie* [online]. 2018, 12(3), 130-138 [cit. 2022-03-15]. ISSN 18024475. Dostupné z: doi:10.36290/xon.2018.025
- [7] TRIFILETTI, D.M., S.T. CHAO a A. SAHGAL. *Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy: A Comprehensive Guide*. Springer, 2019. ISBN 978-3-030-16923-7.



- [8] ANTYPAS, Christos a Evaggelos PANTELIS. Performance evaluation of a CyberKnife® G4 image-guided robotic stereotactic radiosurgery system. *Physics in Medicine and Biology* [online]. 2008, **53**(17), 4697-4718 [cit. 2022-04-08]. ISSN 0031-9155. Dostupné z: doi:10.1088/0031-9155/53/17/016
- [9] CONTI, Alfredo, Pantaleo ROMANELLI, Evangelos PANTELIS, Scott SOLTYS, Young CHO a Michael LIM, ed. *CyberKnife NeuroRadiosurgery: A practical Guide* [online]. 1. vydání. Switzerland: Springer International Publishing AG, 2020 [cit. 2022-04-08]. ISBN 978-3-030-50668-1. Dostupné z: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-50668-1>
- [10] ECHNER, G, W KILBY, M LEE et al. The design, physical properties and clinical utility of an iris collimator for robotic radiosurgery. *Physics in Medicine and Biology* [online]. 2009, **54**(18), 5359-5380 [cit. 2022-04-07]. ISSN 0031-9155. Dostupné z: doi:10.1088/0031-9155/54/18/001
- [11] YAMADA, Yoshiya, Eric CHANG, John FIVEASH a Jonathan KNISELY. *Radiotherapy in Managing Brain Metastases: A Case-Based Approach* [online]. Switzerland: Springer International Publishing AG, 2020 [cit. 2022-04-08]. ISBN 978-3-030-43740-4.
- [12] BARBOTTEAU, Y., A. RINGNON, M. CRESPIAN, F. ALLOT, F. DELAIRE, N. DUFOUR, G. MICHEL-AMADRY a D. MOREAU. 22. CyberKnife M6 InCise-2 multileaf collimator setup, modelization and quality insurance program. *Physica Medica: European Journal of Medical Physics* [online]. 2016, **32**(4), 351-352 [cit. 2022-04-23]. ISSN 1120-1797. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.11.074>

- [13] POVÝŠIL, Ctibor a Ivo ŠTEINER. *Speciální patologie*. 2. dopl. a přeprac. vydání. Praha: Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-494-2.
- [14] LIŠČÁK, Roman, ed. *Gamma Knife Radiosurgery*. New York: Nova Science Publishers, 2013. ISBN 978-1-62618-110-6.
- [15] TANASE, Cristiana, Irina OGREZEANU a Corin BADIU. *Molecular pathology of pituitary adenomas*. 1. vydání. London: Elsevier, 2012. ISBN 978-0-12-415830-6.
- [16] RAFFA, Giovanni, Oana COTTA, Francesco FERRAÙ et al. Cyberknife stereotactic treatment of pituitary adenomas: A single center experience using different irradiation schemes and modalities. *Interdisciplinary Neurosurgery* [online]. 2019, **16**, 31-41 [cit. 2019-11-24]. ISSN 22147519. Dostupné z: doi:10.1016/j.inat.2018.12.004
- [17] DYLEVSKÝ, Ivan. *Somatologie: pro předmět Základy anatomie a fyziologie člověka* [online]. 3. přeprac. a dopl. vydání. Praha: Grada, 2019, 312 s. [cit. 2022-04-13]. ISBN 978-80-271-2673-6. Dostupné z: <https://www.bookport.cz/e-kniha/somatologie-851359/>
- [18] SOLMS, Mark a Oliver TURNBULL. *Mozek a vnitřní svět: Úvod do neurovědy subjektivní zkušenosti*. 1. vydání. Praha: Portál, 2014. ISBN 978-80-262-0592-0.
- [19] LAWRENCE, Yaacov, X. LI, Issam EL NAQA, Carol HAHN, Lawrence MARKS, Thomas MERCHANT a Adam DICKER. Radiation Dose–Volume Effects in the Brain. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics* [online]. 2010, **76**(3), 20-27 [cit. 2022-04-09].

- [20] MILANO, Michael, Jimm GRIMM, Andrzej NIEMIERKO et al. Single- and Multifraction Stereotactic Radiosurgery Dose/Volume Tolerances of the Brain. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics* [online]. 2021, **110**(1), 68-86 [cit. 2022-05-01]. ISSN 03603016. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijrobp.2020.08.013
- [21] SHAW, Edward, Charles SCOTT, Luis SOUHAMI, Robert DINAPOLI, Robert KLINE, Jay LOEFFLER a Nancy FARNAN. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: Final report of RTOG protocol 90-05. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics* [online]. 2000, **47**(2), 291-298 [cit. 2022-05-01]. ISSN 03603016. Dostupné z: doi:10.1016/S0360-3016(99)00507-6
- [22] RIGUTTI, Adriana. *Ilustrovaný atlas anatomie*. 1. vydání. Praha: Sun, 2006. ISBN 80-737-1142-7.
- [23] VOKURKA, Martin, Jiří KOFRÁNEK, Petr MARŠÁLEK, Pavel MARUNA, Emanuel NEČAS, Karel ŠULC a Jan ŽIVNÝ. *Patofyziologie pro nelékařské směry*. 4. uprav. vydání. Praha: Karolinum, 2018. ISBN 978-80-246-3563-7.
- [24] KUČHYNKA, Pavel. *Oční lékařství*. 1. vydání. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1163-8.
- [25] DYLEVSKÝ, Ivan. *Funkční anatomie*. 1. vydání. Praha: Grada, 2009. ISBN

978-80-247-3240-4.

- [26] KANO, Hideyuki, Douglas KONDZIOLKA, Aftab KHAN, John FLICKINGER a L. LUNSFORD. Predictors of hearing preservation after stereotactic radiosurgery for acoustic neuroma. *Journal of Neurosurgery* [online]. 2009, **111**(4), 863-873 [cit. 2022-05-10]. ISSN 0022-3085. Dostupné z: doi:10.3171/2008.12.JNS08611
- [27] TORRENS, Michael, Caroline CHUNG, Hyun-Tai CHUNG et al. Standardization of terminology in stereotactic radiosurgery: Report from the Standardization Committee of the International Leksell Gamma Knife Society. *Journal of Neurosurgery* [online]. 2014, **121**(2), 2-15 [cit. 2022-04-06]. ISSN 0022-3085. Dostupné z: doi:10.3171/2014.7.GKS141199
- [28] *Accuray Precision System: Treatment Planning Manual*. 2020. Version 3.1 X. 1067779-ENG A.

## 10 SEZNAM POUŽITÝCH OBRÁZKŮ

- Obrázek 1** – CyberKnife, Ústav radiační onkologie, Ústřední vojenská nemocnice [autor]..... 13
- Obrázek 2** – Kolimátory pro systém CyberKnife (a) Sada 12 fixních kolimátorů, (b) IRIS kolimátor, (c) InCise-2 MLC s šířkou lamel 3,85 mm [9]..... 15
- Obrázek 3** – Výsledné kontury OaRs a cílových objemů ve třech rovinách (plánovací systém Accuray Precision verze 3.1) [autor]..... 36
- Obrázek 4** – Nastavení Align centra (plánovací systém Accuray Precision verze 3.1) [autor]..... 37
- Obrázek 5** – Plánovací prostředí při tvorbě ozařovacího plánu pro PTV6 (plánovací systém Accuray Precision verze 3.1) [autor]..... 38
- Obrázek 6** – Výsledný plán pro PTV1 zobrazený ve třech rovinách a ve 3D vizualizaci plánu (plánovací systém Accuray Precision verze 3.1) [autor] .... 40
- Obrázek 7** – Výsledný plán pro PTV6 zobrazený ve třech rovinách a ve 3D vizualizaci plánu (plánovací systém Accuray Precision verze 3.1) [autor] .... 40
- Obrázek 8** – Výsledný plán pro PTV12 zobrazený ve třech rovinách a ve 3D vizualizaci plánu (plánovací systém Accuray Precision verze 3.1) [autor] .... 41
- Obrázek 9** – Ukázka dávkově-objemových výsledků Brain-GTV6 v plánovacím prostředí při tvorbě ozařovacího plánu pro PTV6 (plánovací systém Accuray Precision verze 3.1) [autor] ..... 43
- Obrázek 10** – Graf závislosti objemu zdravé mozkové tkáně ozářené dávkou 10 Gy na velikosti GTV [autor]..... 46

<b>Obrázek 11</b> – Graf závislosti objemu zdravé mozkové tkáně ozářené dávkou 12 Gy na velikosti GTV [autor].....	47
<b>Obrázek 12</b> – Graf závislosti objemu zdravé mozkové tkáně ozářené dávkou 14 Gy na velikosti GTV [autor].....	48

## 11 SEZNAM POUŽITÝCH TABULEK

<b>Tabulka 1</b> – Shrnutí limitních dávek kritických struktur mozku pro SRS [9].....	34
<b>Tabulka 2</b> – Hodnoty nCI a předepsaných izodóz pro jednotlivé plány [autor].....	44
<b>Tabulka 3</b> – Velikosti objemů zdravé mozkové tkáně, které obdrží 10 Gy, 12 Gy a 14 Gy v závislosti na velikostech objemů GTV pro SRS na CK [autor] .....	45