ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

Fakulta biomedicínského inženýrství

Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva

Vyhodnocení účinků hypertermie v kombinaci s radioterapií u onkologických pacientů

Evaluation of the Effects of Hyperthermia in Combination with Radiotherapy in Cancer Patients

Bakalářská práce

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví
Studijní obor: Radiologický asistent

Vedoucí práce: Ing. Yulia Efremova
Konzultant: Mgr. Pavla Nováková

Zlata Balounová

Kladno 2017

České vysoké učení technické v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství

Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva | Akademický rok: 2016/2017

Zadání bakalářské práce

Student:	**Zlata Balounová**
Obor:	Radiologický asistent
Téma:	**Vyhodnocení účinků hypertermie v kombinaci s radioterapií u onkologických pacientů**
Téma anglicky:	Evaluation of the Effects of Hyperthermia in Combination with Radiotherapy in Cancer Patients

Zásady pro vypracování:

Předmětem bakalářské práce bude porovnat účinky samostatné radioterapie a účinky radioterapie v kombinaci s hypertermií. Porovnání se bude dělat na základě určení objemu cílové oblasti PTV z CT zobrazení před zahájením radioterapie jak u samostatné radioterapie, tak i před zahájením radioterapie kombinované s hypertermií. Dále se bude vyhodnocovat objem, případně vymizení nádorového ložiska s minimálním odstupem 1 - 3 měsíce po ukončení radioterapie, opět u obou léčebných režimů.
V teoretické části studentka popíše plánovací systém pro radioterapii, dále se zaměří na stanovení cílových objemů radioterapie. Vysvětlí principy fungování hypertermie a popíše používaný hypertermický systém.
V praktické části se studentka zaměří na vyhodnocení objemu z CT zobrazení, porovná změnu cílového objemu po radioterapii a po radioterapii kombinované s hypertermií. Navrhne další možný přínos hypertermie pro jiné nádorové lokalizace, případně nové postupy v hypertermii.

Seznam odborné literatury:

[1] Weaver, J. C. , The Biomedical Engineering Handbook: Second Edition. kapitola Chou C.K.: Radio Frequency Hyperthermia in Cancer Therapy, Boca Raton: CRC Press LLC,, 2000
[2] M. W. Dewhirst, B. L. Viglianti, M. Lora-Michiels, M. Hanson & P. J. Hoopes, Basic principles of thermal dosimetry and thermal thresholds for tissue damage from hyperthermia, International Journal of Hyperthermia, ed. Volume 19, Issue 3, January 2003, pages 267-2, ISSN 10.1080

Zadání platné do:	11.09.2018
Vedoucí:	Ing. Yulia Efremova
Konzultant:	Mgr. Pavla Nováková

.....
vedoucí katedry / pracoviště

.....
děkan

V Kladně dne 23.02.2017

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem Vyhodnocení účinků hypertermie v kombinaci s radioterapií u onkologických pacientů 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).

V Kladně dne 18.05.2017

…….
podpis

Poděkování

Zde bych ráda poděkovala především paní Ing. Yulii Efremové za cenné rady, konzultace a věcné připomínky při zpracování bakalářské práce. Dále bych ráda poděkovala paní Mgr. Pavle Novákové za pomoc a poskytnutí materiálů k praktické části a zároveň celému kolektivu v Ústavu radiační onkologie v Nemocnici Na Bulovce za poskytnutí prostor pro zpracování dat.

Abstrakt

V této bakalářské práci se zabývám dvěma léčebnými modalitami hypertermií, radioterapií a jejich kombinací. Teoretickou část zaměřuji na radioterapii a její rozdělení, staging onkologického onemocnění a TNM klasifikaci nádorů. Dále se v práci zabývám zevní radioterapií, plánováním léčby a problematikou hypertermie. V praktické části porovnávám zmenšení cílového objemu PTV u pacientů ve dvou skupinách. V první skupině je 14 pacientů, ve skupině druhé 12, celkem tedy 26. Všichni byli léčeni na radioterapeutickém oddělení v Nemocnici Na Bulovce v rozmezí let 2012 – 2016. V první skupině pacientů léčených hypertermií v kombinaci s radioterapií byl prokázán úbytek nádorové masy v průměru skoro o 30%. Ve skupině pacientů se samostatnou radioterapií byl zjištěn úbytek nádorové masy menší.

Klíčová slova

Hypertermie; radioterapie; léčba; úbytek; nádorový objem.

Abstract

In this work two treatment modalities of hyperthermia, radiotherapy and their combination, are of concern. The theoretical part is aimed at radiotherapy and its divisions, staging of oncological diseases and TNM classification of tumours. Furthermore, external radiotherapy, medical treatment planning and problematics of hyperthermia are discussed. In the practical part the decrease in size of the desired volume of PTV between patients in two groups is compared. The first group contains 14 patients, the second group 12, in total of 26 patients being taken into the equation. All of them had been treated at the radiotherapeutic department at the hospital Nemocnice Na Bulovce during the years 2012 − 2016. A decrease of tumorous mass on average of 30% had been proven in the first group of patients treated with both hyperthermia and radiotherapy. In the group of patients being treated with radiotherapy alone, the decrease in tumorous mass was smaller.

Keywords

Hyperthermia; radiotherapy; treatment; decrease; tumor volume.

Obsah

1 Úvod 9

2 Současný stav 10

2.1 Radioterapie 10

2.1.1 Rozdělení radioterapie 11

2.1.2 Staging, klinická kategorizace nádorů 14

2.1.3 Frakcionace 17

2.1.4 Ozařovací techniky 17

2.1.5 Plánování a léčba zevní radioterapií 19

2.2 Hypertermie 28

2.2.1 Historie hypertermie a její vývoj 28

2.2.2 Význam a popis mikrovlnné hypertermie 28

2.2.3 Mechanismy účinků mikrovlnné hypertermie 29

2.2.4 Technické vybavení mikrovlnné hypertermie 32

2.2.5 Mikrovlnné aplikátory a jejich rozdělení 33

2.2.6 Druhy hypertermie 34

2.2.7 Základní principy ohřevu 37

2.2.8 Indikace hypertermie 38

2.2.9 Kontraindikace a nevýhody hypertermie 38

2.2.10 Kombinace hypertermie s radioterapií 39

3 Cíl práce 40

4 Metodika 41
4.1 Úvod 41
4.2 Vlastní metodika 41
4.3 Hypertermický mikrovlnný přístroj ALBA ON 4000 42
4.3.1 Obecné technické parametry ALBA ON 4000 43
4.3.2 Druhy aplikátorů přístroje ALBA ON 4000 44
4.3.3 Termometrický systém – senzory a měřící technika 45
4.3.4 Počítačový kontrolní systém 45
4.4 Statistické zpracování dat 46
5 Výsledky 47
5.1 Sběr dat 47
5.2 Počet vybraných pacientů 48
5.3 Porovnání předléčebného a poléčebného cílového objemu PTV u obou skupin pacientů 50
6 Diskuze 52
7 Závěr 57
8 Seznam použitých zkratek 58
9 Seznam použité literatury 60
10 Seznam použitých obrázků 64
11 Seznamu použitých tabulek 65

1 ÚVOD

V dnešní době, kdy incidence nádorů prudce stoupá, má radioterapie v jejich léčbě nezastupitelnou roli. Tento druh léčby nádorů má velikou úspěšnost a i přes některé komplikace patří mezi metodu první volby. Tato léčebná modalita může mít ovšem větší úspěšnost jako součást systémové léčby při použití některého z dalších druhů metod terapie jako například chirurgická léčba, chemoterapie, hypertermie, biologická léčba a další. V této práci se budeme zabývat kombinací radioterapie a hypertermie. Mikrovlnná hypertermie je druh terapie, která je založena na přenosu vysokofrekvenční elektromagnetické energie a následném ohřevu biologických tkání při abnormálních teplotách (41 – 45 °C). Tato léčebná metoda využívá rozdílného působení ohřevu na zdravé a nádorové tkáně, kdy ve zdravé dochází ke zlepšení průtoku krve a živin, ale v nádorové tkáni má účinek opačný.

Předmětem teoretické části bakalářské práce bude radioterapie, její rozdělení a plánování. Dále také budou popsány cílové objemy, TNM klasifikace a další. V následující části bude popsána také hypertermie, kde budou objasněny její účinky a projevy na biologickou tkáň a buňky, její druhy a využití. V teoretické části popíši i technické vybavení hypertermické mikrovlnné soustavy.

V praktické části se budou porovnávat dvě skupiny lidí. První skupina pacientů se léčila radioterapií a hypertermií zatímco druhá skupina se léčila pouze samotnou radioterapií. Budeme hodnotit změnu nádorového objemu při hypertermii kombinované s radioterapií oproti samostatné radioterapii a jejich průměrný procentuální úbytek. Dále porovnáme tyto dvě skupiny jejich výslednou změnu nádorové masy.

2 SOUČASNÝ STAV

2.1 Radioterapie

První stavební kámen radioterapii dal na konci 19. století Wilhelm Condrad Röntgen, proto je považována za poměrně mladý medicínský obor. Röntgen objevil a pojmenoval paprsky X jako první a tím přispěl k převratu ve vědě a medicíně. Díky objevu paprsků X vznikla a začala se rozvíjet radiodiagnostika a následně i radioterapie. To pomohlo k vývoji radioterapeutické léčby. První léčba byla zaměřena na oblast kůže a prsu. První čtvrtstoletí od jejich objevu se považuje za novátorské. Pracovníci se v začátcích objevu při práci potýkali s řadou potíží jako nedostatečné metody k měření dávek záření a velmi nízké energie přístrojů [1].

Radioterapie se začala výrazně rozvíjet začátkem 20. století, kdy byly používány především nízkoenergetické ortovoltážní přístroje. V druhé polovině tohoto století pak vysokoenergetické kobaltové. Výhodou kobaltových ozařovačů je možnost ozařování hlouběji uložených ložisek, nenáročná údržba a poměrně nízká cena. Ve druhé polovině 20. století byl také prvně použit k léčbě betatron, který urychluje elektrony po kruhové dráze a nárazem na wolframový terčík dochází ke vzniku brzdného záření. Energie fotonů v používaných přístrojích se pohybovala okolo 45 MeV. Charakteristickým znakem pro ně je hlučnost a omezený dávkový příkon. Později přišly lineární urychlovače produkující fotony o energiích 4 − 25 MeV nebo také elektronový svazek s energií 6 – 18 MeV. Tyto přístroje jsou menší než betatrony, po technické stránce dokonalejší a jejich dávkový příkon je z hlediska radioterapie dostačující [1].

V posledních třiceti letech došlo k velkému pokroku v oblasti plánování léčby. Především díky možnosti použití CT (výpočetní tomografie) a jeho přechodu v 90. letech od 2D – dvojrozměrného plánování na 3D – prostorové plánování. Dále k rozvoji plánování terapie přispěl verifikační systém, což je software umožňující přenos dat mezi jednotlivými součástmi přístroje. Mezi sebou jsou propojeny simulátor, plánovací systém a lineární urychlovač [1].

2.1.1 Rozdělení radioterapie

Radioterapii dělíme podle léčebného záměru na kurativní a paliativní radioterapii. Další rozdělení radioterapie je podle polohy zdroje a dělíme ji na zevní radioterapii a brachyterapii [2].

Kurativní radioterapie

Cílem kurativní terapie je úplné vymýcení choroby a uzdravení pacienta. Primární léčbou je v mnoha případech radioterapie, která má lepší nebo srovnatelné účinky v porovnání s ostatními léčebnými technikami. V některých případech je výhodnou variantou chirurgického výkonu díky zachování funkce orgánu. V kurativní radioterapii se aplikuje nejvyšší uskutečnitelná dávka záření, kdy míra komplikací by neměla přesáhnout 5 %. V zevní kurativní radioterapii jde o dávku 60 – 80 Gy s běžnou frakcionací 5 × 2 Gy za týden [3].

Paliativní radioterapie

Paliativní radioterapie je terapií, u které se snažíme především o snížení příznaků nádorového onemocnění či o jejich odstranění. V mnoha případech se snažíme pouze o zmírnění bolestí vyvolané nádorovým onemocněním. V paliativní radioterapii aplikujeme dávku většinou hypofrakcionovaně

2 – 3krát po 3 – 4 Gy za týden, akcelerovaným způsobem 5 × 4 Gy za týden nebo 10 × 3 Gy nebo jednorázově u pacientů s domnívanou krátkou dobou života (2 – 3 měsíce), kdy ozařujeme vyšší dávkou 1 × 6 – 8 Gy. U paliativní radioterapie je totální dávka záření nižší než u kurativní radioterapie. Indikací paliativní radioterapie jsou metastatická ložiska a lokálně rozvinutá onemocnění. Ozařování metastáz paliativně je nejobvyklejší ve skeletu, mozku a na místě uzlin. Hojně se paliativně ozařují i maligní obstrukce v oblasti dýchacích cest, žlučových a také polykacích [3].

Teleterapie

Zevní radioterapie (teleterapie) je terapií, při které se zdroj záření nachází mimo tělo pacienta. Ozařování probíhá ve vzdálenosti 80 – 100 cm od těla pacienta [3].

V současné době je nejvíce používaným přístrojem pro zevní radioterapii lineární urychlovač. V lineárním urychlovači magnetron nebo klystron vytváří vysokoenergetické mikrovlny s vysokou frekvencí, které putují do vlnovodu, kde současně dochází k propouštění elektronů elektronovým dělem. Mikrovlnným působením vysokého střídavého napětí na elektrony dochází k jejich urychlení. V další části urychlovače jsou urychlené elektrony odchýleny na své dráze transportními elektromagnety. Jsou směrovány na wolframový terčík, kde jejich dopadem vzniká vysokoenergetického fotonového záření [1].

K zevnímu ozařování se dříve používal také kobaltový ozařovač, jehož radioaktivní zdroj ^{60}Co je uložen v hlavici přístroje a záření je zahajováno přechodem z klidové do pracovní pozice. Poločas přeměny kobaltu 60 je přibližně 5,3 let [1].

Dalšími používanými ozařovači pro zevní radioterapii byli malé radioizotopové ozařovače – cesiové. Cesiové ozařovače byly používány na ozařování z krátké vzdálenosti (20 – 40 cm). Mezi výhody patřil delší poločas rozpadu, avšak jejich nevýhodou byla malá specifická aktivita a také veliký polostín. Dnes se cesiové ozařovače již nepoužívají. Náhradou za cesiové ozařovače jsou terapeutické rentgenové ozařovače s energií od 5 kV do 400 keV. Podle hloubky uložení ozařovaného ložiska volíme energii záření. Těmito terapeutickými rentgenovými ozařovači můžeme ozařovat povrchově uložená ložiska kůže od několika mm do 2 cm (povrchová rentgenová terapie). Dále také nádorová ložiska do 5 cm pod povrchem (polohloubková rentgenová terapie). A nakonec ložiska v hloubce větší než 5 cm (hloubková terapie). Mimo jiné se terapeutické rentgenové ozařovače využívají především k nenádorové léčbě nebo k léčbě kožních nádorů [1].

Brachyradioterapie

Brachyterapie je invazivní technika ozařování, kdy zdroj záření zavádíme do tělních dutin (pochvy, rekta, dělohy), intersticiálně (implantací do nádorového ložiska) nebo formou muláže (aplikátory na povrchu těla) [4].

Nejpoužívanějším radioaktivním prvkem v brachyterapii bylo dříve ^{226}Ra (Radium), ale pro mnoho nevýhod byl nahrazen uměle vyrobenými radioizotopy ^{137}Cs (cesium), ^{192}Ir (iridium), ^{198}Au (zlato) a ^{125}I (jód). Hlavní přístroje používané v brachyterapii jsou LDR (low dose rate) s nízkým dávkovým příkonem 0,4 – 2 Gy za hodinu a HDR (high dose rate) s dávkovým příkonem vyšším než 12 Gy za hodinu [1]. Dalšími přístroji jsou MDR (medium dose rate) se středním dávkovým příkonem nebo PDR (puls dose rate) s pulsním dávkovým příkonem [4].

LDR přístroje mají ve většině případů zdroje v podobě kuliček s náplní radioaktivního ^{137}Cs. Mezi aktivní jsou vloženy neaktivní zdroje a díky tomu je možné utvoření co nejvýhodnější distribuce dávky záření. Doba trvání jedné aplikace je 24 – 168 hodin, kdy umisťujeme pacienta do stísněné místnosti. HDR přístroje mají obvykle zdroj ^{192}Ir, který zůstává v danou dobu v jednotlivé poloze aplikátoru na určitý čas. Tento čas určuje ozařovací plán. Zdroj putuje do všech zapojených aplikátorů. Přístroj je umístěn v ozařovně kvůli své vysoké aktivitě. Poločas přeměny ^{192}Ir je zhruba 74 dní a kvůli tomu se musí zdroj měnit přibližně 3 – 4 × ročně [1].

Charakteristické rysy této techniky jsou vysoká dávka záření přímo do nádoru a její následně prudký pokles do okolních tkání, dále možnost aplikace větší dávky do nádoru oproti zevní radioterapii a šetření okolní zdravé tkáně. Další charakteristikou je aplikace efektivní dávky v mnohem kratším čase než při zevní radioterapii [4].

2.1.2 Staging, klinická kategorizace nádorů

Stanovení léčebného postupu podle určení stádia onemocnění se nazývá staging. V současné době se k určení stádia onemocnění používá nejčastěji TNM klasifikace, ovšem u některých onemocnění mohou být výjimky. Například v případě melanomu, kde se používá klasifikace podle Clarka nebo Breslowa, nebo v případě karcinomu konečníku Dukesova klasifikace, u meduloblastomu Changova klasifikace. FIGO klasifikace gynekologických nádorů je základem TNM klasifikace [3].

TNM klasifikace

TNM klasifikace je mezinárodně uznávaná klasifikace, která určuje stadia onemocnění, hodnotí a popisuje stav nádoru, kdy T znamená tumor, N − uzliny a M − metastázy. Každé z těchto písmen se pojí s příslušnou číslicí, podle které je popsán rozsah nádoru a podle nich je možno zjistit stupeň stadia onemocnění [2].

Prvotní rozdělení TNM klasifikace dělíme na klinickou (předléčebnou) klasifikaci − **cTNM** a na patologickou (pooperační) histopatologickou klasifikaci − **pTNM** [2].

Klinická (předléčebná) klasifikace je založena na výsledcích zobrazovacích metod (endoskopie, biopsie, excize, exstirpace), které jsou provedeny před začátkem léčby [3]. Patologická (pooperační histopatologická) klasifikace vychází z patologického vyšetření a z nálezů chirurgických výkonů. Informuje o velikosti nádoru, invazivitě nádoru a určuje grading (stupeň nemoci). Ke stanovení nejvyšší kategorie pT je vyžadována resekce primárního nádoru či jeho biopsie. U patologického zhodnocení regionálních uzlin pN je požadováno jejich odstranění v takovém rozsahu, aby sdělení o nepřítomnosti postižení regionálních uzlin byla věrohodná a dostatečná k potvrzení postižení uzlin nejvyšší N kategorie. Zatímco u vzdálených metastáz pM je vyžadováno k patologickému potvrzení jejich histopatologický průkaz [2].

TNM klasifikace definuje jednotlivé skupiny T, N a M, podle nichž jsou poté přesně určována čtyři klinická stádia. Prvním klinickým stádiem onemocnění je zpravidla lokalizované ložisko, posledním čtvrtým stadiem bývá ložisko generalizované [3].

1. T – primární nádor.
2. TX primární nádor, který nelze posoudit:
    a) T0 žádná informace o výskytu primárního ložiska;
    b) Tis – karcinom in situ (CIS);
    c) T1–4 postupně se zvětšující rozsah ložiska nádoru (T4 je nejkomplikovanější stadium, při kterém dochází k prorůstání do okolí).
3. N – regionální uzliny (N, pN):
    a) NX regionální uzliny, které nelze zhodnotit (nedostatečné vyšetření);
    b) N0 nezasažené regionální uzliny;
    c) N1–3 postupné zvětšení regionálních uzlin.
4. M – vzdálené metastázy:
    a) MX vzdálené metastázy, které nelze posoudit (nedostatečné vyšetření);
    b) M0 vzdálené metastázy nejsou přítomné;
    c) M1 vzdálené metastázy jsou přítomny [3].

2.1.3 Frakcionace

„Frakcionace je časové rozvržení a rozdělení celkové dávky na dávky dílčí.“[3]

Základními třemi frakcionačními způsoby jsou [3]:

- **Konvenční frakcionace (normofrakcionace)** − používá dávku 2 Gy za den, 5 × v týdnu.
- **Hypofrakcionace** – snížený počet frakcí za týden. Jde o méně než 5 frakcí za týden, ovšem aplikuje se vyšší dávka. Tento frakcionační režim využíváme v paliativní léčbě nikoliv v kurativní. V paliativní léčbě můžeme pacienta ozařovat 1 × týdně dávkou 8 Gy v 1 – 2 frakcích.
- **Hyperfrakcionace** – jedná se o zvýšení počtu frakcí v týdnu. Pacient bývá ozářen ve 2 – 3 frakcích, ovšem se sníženou dávkou cca 1,15 Gy. Musí být zajištěna dostatečná pauza mezi frakcemi (asi 6 hodin), kvůli zdravé tkáni a její reparaci. Hyperfrakcionace se často užívá u nádorů hlavy a krku kvůli jejich rychlému růstu a dále u nádorů dětských.

2.1.4 Ozařovací techniky

Při použití vhodné ozařovací techniky hraje důležitou roli vhodné zvolení. Při jejím výběru se soustředíme na to, aby všechna pole ozařovací techniky zahrnovala celý cílový objem a zároveň nezasahovala příliš kritické orgány [1]. Máme mnoho faktorů, podle kterých vybíráme vhodnou ozařovací techniku a mohou jimi být typ léčby, rozsah a lokalizace nádoru, celkový stav pacienta nebo možnost samotného pracoviště. Rozdělit ozařovací techniky zevní radioterapie můžeme podle počtu polí a jejich uspořádání (technika jednoho pole, dvou, tří, čtyř polí či technika více polí). Mezi zvláštní ozařovací techniky řadíme i tzv. speciální

ozařovací techniky, kde uvádíme základní techniky jako 3D−CRT, IMRT, IGRT nebo také stereotaktické ozařování [3].

Konformní radioterapie – 3D−CRT

3D konformní radioterapie je ozařovací technika, kde je ozařovaný objem přizpůsobován trojrozměrnému nepravidelnému tvaru cílového objemu. Oproti dvojrozměrné konvenční radioterapii (2D), která používá pro plánování pouze jednu rovinu, tak konformní (3D) radioterapie vychází z trojrozměrných zobrazovacích metod, čímž ozáříme cílový objem s minimálním lemem a méně zatížíme zdravé tkáně. Základní trojrozměrné zobrazovací vyšetření pro konformní radioterapii a 3D plánování jsou CT a MR vyšetření nebo jejich fúze, dalším používaným vyšetřením je PET [3].

Radioterapie s modulovanou intenzitou – IMRT

Radioterapie s modulovanou intenzitou je pokročilejší formou 3D−CRT. Tato technika ozařování přizpůsobuje svazek záření a také intenzitu svazku tvaru cílového objemu. Tato technika používá dvě metody (step and shoot; sliding window), které využívají vícelamelový kolimátor a speciální softwarový systém k modulaci svazku záření. U metody „step and shoot“ je svazek za pohybu lamel vždy vypnut a při dosažení požadované polohy se opět zapne. Zatímco u dynamické metody „sliding window“ lamely mění svoji polohu a s tím i tvar pole během ozařovaní bez přerušování ozáření pole. Tato metoda je využívanější [3].

Stereotaktické ozáření

Technika vycházející z principu stereotaxe. Pomocí trojrozměrného koordinačního systému a zobrazovací metody (CT/MR) dochází k přesné prostorové lokalizaci cílového objemu. Techniku využíváme u ozáření intrakraniální a extrakraniálních lézí. Tato technika je podle způsobu aplikace dávky dělena na stereotaktickou radiochirurgii (SRS) a stereotaktickou radioterapii (SRT). U SRS se aplikuje vysoká dávka jednorázově (v rozmezích 12 – 25 Gy). U SRT aplikujeme vyšší dávky v několika frakcích (5 × 5 Gy) [3].

Radioterapie řízená obrazem – IGRT

Radioterapie řízená obrazem je ozařovací technikou, která využívá zobrazovací systémy uložené v ozařovacích přístrojích a pomocí nich koriguje možné chyby v polohování v průběhu samotného ozařování [3].

2.1.5 Plánování a léčba zevní radioterapií

Po zvolení léčby radioterapií informuje lékař pacienta o této plánované léčbě a jejích možných nežádoucích účincích. Postup při plánování zevní radioterapie obsahuje několik nezbytných kroků, které na sebe musí navazovat. Tyto kroky budou popsány následovně [2].

Fixace a lokalizace pacienta

Zásadní a nezbytnou součástí přesné léčby zářením je fixace, která zajišťuje správnou a dobře proveditelnou polohu pacienta. Ke správnému nastavení pacienta slouží fixační pomůcky. Tyto fixační pomůcky se rozdělují podle

lokalizace na ozařovaná místa a jsou to například breastboard, který využíváme při ozařování prsa, pětibodové masky a klíny na ozáření hlavy a krku nebo wingboard při ozařování plic, apod. Po uložení pacienta na ozařovací stůl simulátoru a použití daných fixačních pomůcek dochází k první lokalizaci cílového objemu podle jeho anatomických lokalizací a struktur. Na simulátoru je postup následovný, kdy zakreslíme křížky a linie (značky), které nám definují souřadnicový systém a ten následně umožní přenášet vypočítaný plán plánovacím systémem na fixační pomůcky nebo pacientovo tělo [2].

Plánovací CT vyšetření

Následuje plánovací CT vyšetření, čímž dostaneme kvalitní vyobrazení anatomických struktur pacientova těla. Namísto prvotních značek, které byly zakresleny na simulátoru, jsou nyní umístěny RTG kontrastní značky. Výhodné pro CT simulátor je především to, že ihned po zakreslení značek se realizuje plánovací CT vyšetření, čímž ušetříme čas a také snižujeme chyby při opakované fixaci na CT [2].

Stanovení cílových objemů pro plánování v radioterapii

CT snímky, které byly v předchozím kroku naplánovány, jsou přeneseny on-line do plánovacího systému. Z těchto snímků se vytvoří trojrozměrná (3D) rekonstrukce, kde je zakreslen obrys pacienta a jeho kostěných struktur, cílové objemy a také kritické orgány. Cílové objemy a jejich zakreslení v plánu je definováno podle Mezinárodní komise pro jednotky a záření – ICRU (The International Commission on Radiation Units and Measurements). V případě, že chceme dosáhnout lepšího zaměření a zachycení cílových objemů, tak lze využít možnost fúze vyšetření (CT s MR nebo CT s PET). Plánující lékař zakreslí v transverzální rovině příslušné cílové objemy k možné 3D rekonstrukci [2].

Cílové objemy

Pod pojmem cílový objem vyjadřujeme určitou oblast, nebo místo, u kterého se snažíme o aplikaci co nejvyšší dávky záření. Cílový objem skládá z určitých částí: vlastního nádoru, z okolí obklopující samotný nádor a nakonec bezpečnostních lemů. Vnitřní bezpečnostní lem IM (Internal Margin) bere v úvahu oblasti nádoru, které se mohou vlivem fyziologických procesů pohybovat (trávicí pohyby, dýchací pohyby). Tento bezpečnostní lem zajišťuje, že fyziologicky se pohybující oblasti nádoru budou stále v ozařovaném poli. Další je lem pro nastavení SM (Set−up Margin) a bere v úvahu nepřesnosti v umístění pacienta a také nesprávnost ve stanovení ozařovacího svazku [5].

Základní plánovací objemy

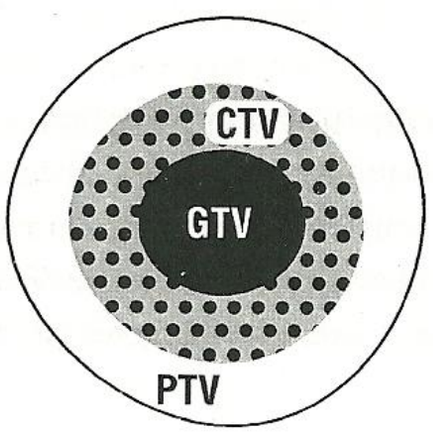
Před zahájením léčby jsou definovány dva základní objemy a to vlastní nádor (GTV) a klinický plánovací objem (CTV). Během plánování léčby jsou určeny další části a to plánovací objem (PTV) a kritické orgány [6]. U pooperačního definování objemů neexistuje žádný vlastní nádor (GTV) a je vymezen pouze klinický plánovací objem (CTV) [23]. Základní plánovací objemy stanovené podle ICRU máme na obrázku 1.

- **Gross Tumor Volume – vlastní nádor (**GTV) je hmatný nebo viditelně prokazatelný objem nádoru a místo nádorového bujení. GTV může být složen z primárního nádoru, metastatické lymfadenopatie nebo jiných metastáz [6]. Z několika hledisek popisujeme a definujeme GTV přesně. Za prvé kvůli stagingu, kdy chceme zjistit příslušnou TNM klasifikaci nádoru. Za druhé chceme GTV definovat přesně proto, aby byla do tohoto celého objemu vpravena dostatečně absorbovaná dávka. Za třetí, kdy v průběhu léčby může

být potřeba vyhodnotit úbytek GTV kvůli obnově objemů CTV a PTV. Za čtvrté, kdy změny GTV během léčby mohou předvídat její výsledek [23].

- **Clinical Target Volume – klinický plánovací objem** (CTV) je objem tkáně, která zahrnuje GTV a subklinické mikroskopické maligní onemocnění, které je nutno odstranit. Tento objem musí být odpovídajícím způsobem léčen tak, aby bylo dosaženo buď vyléčení, nebo jeho zmírnění. U zevního ozáření k CTV přidáváme lem, který kompenzuje vliv orgánů, pohyb pacienta nebo nepřesnosti paprsku [6].

- **Planning Target Volume – plánovací objem** (PTV) je objem, který definujeme pro výběr vhodné velikosti paprsku a jeho uspořádání, přičemž bereme v úvahu všechny nepřesnosti a odchylky, které mohou nastat. PTV obsahuje klinický objem, kde musíme zajistit, že se požadovaná dávka absorbuje. Velikost a tvar PTV závisí na velikosti CTV a použité léčebné technice [6].



Obrázek 1: Stanovení cílových objemů podle ICRU [2]

Kritické orgány

Kritickými orgány se rozumí normální tkáně, jejichž citlivost na záření může významně ovlivnit plánování léčby nebo předepsanou dávku. Musíme brát v úvahu případné pohyby těchto kritických orgánů či nejistoty v nastavování během léčby. Kritické orgány můžeme rozdělit do tří tříd [6]:

- třída I. – záření může mít fatální následek a může dojít výraznému projevu morbidity;
- třída II. – záření se může projevit mírnou až středně těžkou morbiditou;
- třída III. – účinky záření na orgány se téměř neprojeví nebo mají přechodnou, vratnou či nevýznamnou morbiditu [6].

Vypracování izodózního plánu a optimalizace

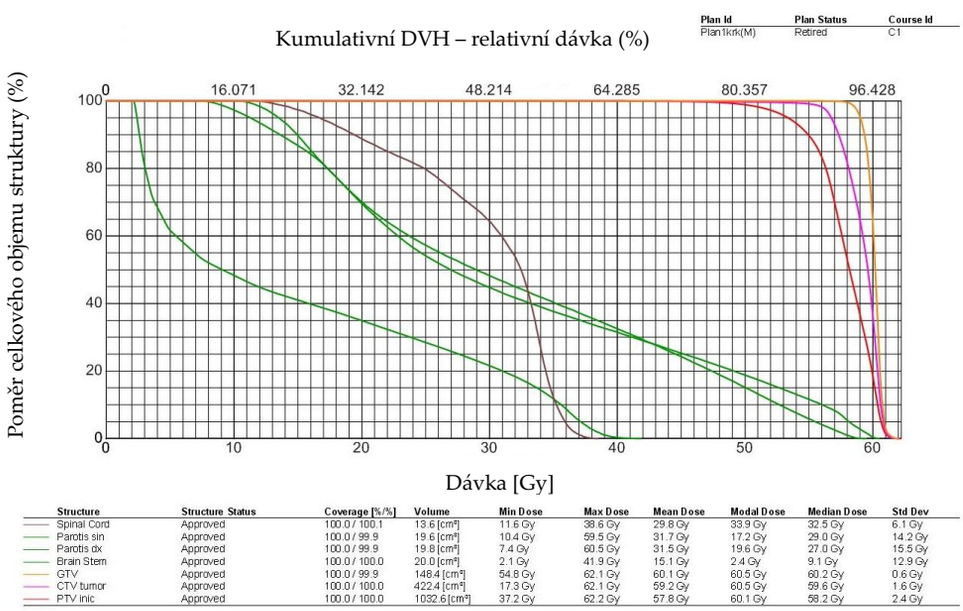
Izodózní plán je vypočítán pomocí plánovacího systému, který je složen z výkonného počítače se softwarem. Tento plánovací systém využívá informace o svazcích příslušného ozařovače jako například energii, druhu záření nebo velikosti polí. Úkolem lékaře je určit dávku a počet frakcí při tvorbě izodózního plánu, následně je tak vybrána vhodná technika, kterou se bude ozařovat. Dále je proveden výpočet rozložení dávky v kritických strukturách a cílovém objemu. Svoji úlohu zde plní i radiologický fyzik, který vypracuje více variant izodózního plánu a plánovací systém poté porovná a zvolí optimální z nich. Porovnání těchto izodózních plánů je realizováno pomocí dávkově–objemových histogramů (DVH) [2]. (DVH jsou podrobně popsány níže.)

Izodózní plán je výsledkem plánování a zahrnuje parametry nastavení ozařovacího přístroje pro jednotlivá pole. Tyto parametry jsou například poloha stolu, počet klínů, polohy lamel nebo počet monitorovacích jednotek

(MU – používáme ke stanovení délky ozáření) aj. Pokud lékař schválí izodózní plán, tak je vytisknut a data jsou připravena k následné simulaci [2].

Dávkově–objemové histogramy

Pomocí srovnání DVH (dose–volume histogram, obrázek 2) se porovnávají izodózní plány v plánovacím systému a díky nim jsme schopni vybrat optimální variantu. Dávkově–objemové histogramy nám znázorňují dávku obdrženou v určitém plánovacím objemu nebo v kritických strukturách. Díky nim jsme schopni říci, jak je ozářen cílový objem a jak jsou zasaženy zdravé tkáně a kritické orgány. DVH jsou uvedeny buď v cm^3, nebo v procentech [2].



Obrázek 2: Dávkově-objemový histogram pacienta s nádorem ORL oblasti, kde červená křivka představuje cílový objem PTV, fialová CTV tumor, oranžová GTV, zelené křivky mozkový kmen, pravé a levé příušní žlázy a tmavě fialová křivka znázorňuje míchu [zdroj vlastní]

Simulace

Na simulátoru se pacient nastaví do stejné pozice jako při lokalizaci a plánovacím CT vyšetření. Na tělo pacienta je přenesen návrh ozáření, který byl vypočítán plánovacím systémem. Dále plánovací systém vyhotoví souřadnice izocentra, které jsou vztaženy k nulovému bodu určenému při lokalizaci. Tyto souřadnice izocentra se regulují posunem stolu. Porovnáním rentgenových snímků s digitálně rekonstruovanými rentgenogramy (DDR - vygenerované snímky v plánovacím systému z CT řezů) ověřujeme přesné zaměření izocentra a nastavení polí. Barvou na fixační masku nebo na kůži pacienta jsou zakresleny poziční značky, které znázorňují polohu isocentra. Snímky ze simulátoru lze také využít jako verifikační snímky při kontrolování nastavení na ozařovacím přístroji, proto je ukládáme [2].

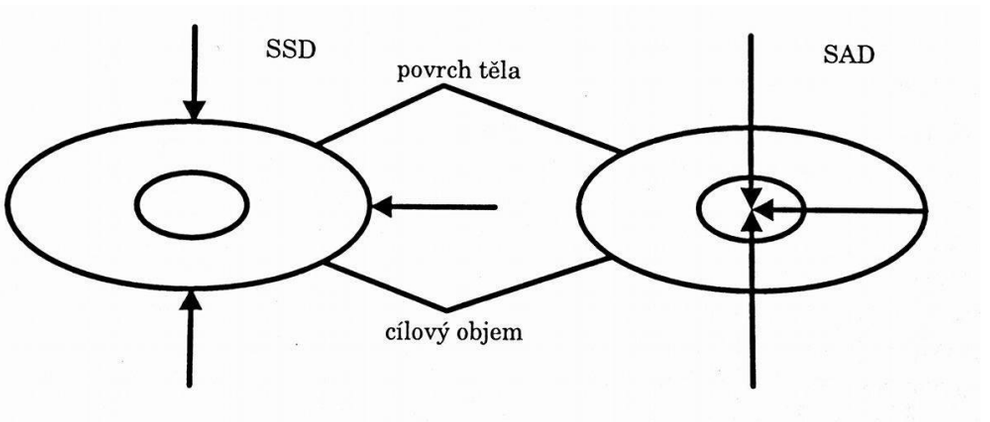
Verifikace léčby a ozáření

Verifikační systém vzájemně propojuje data v plánovacím systému, simulátoru a ozařovači. Ozařovač obdrží parametry jednotlivých polí ze simulátoru a data z plánovacího systému, což umožňuje automatické nastavení daných parametrů (pozice stolu, sklon ramene, velikost pole). Pokud se všechny parametry shodují, tak můžeme začít ozařovat [2].

Podle vzdálenosti mezi zdrojem a tělem pacienta můžeme nastavovat do ozařovací polohy dvěma způsoby, které jsou [2]:

SSD (skin source distance) je vzdálenost mezi ohniskem a kůží (OK). Na povrchu kůže dochází k protnutí laserů v jednom místě. Pro kobaltové ozařovače byla hodnota dříve 80 cm, nyní jsou již vyráběny s SSD 100 cm a u lineárních urychlovačů je tato hodnota také 100 cm na číselné stupnici [2].

SAD (source axis distance) udává vzdálenost od ohniska k izocentru. Tento druh nastavení pacienta do ozařovací polohy je častější. Dochází ke zkřížení laserů ve středu cílového objemu (izocentra). Tyto čárové lasery se nachází na pozičních značkách izocentra (křížky). Kontrolu nastavení pacienta provádíme pomocí SSD (OK), které nacházíme na číselném měřítku optického dálkoměru. Tato hodnota je vypočítána pomocí plánovacího systému [2]. Ozařovací vzdálenosti jsou znázorněny na obrázku 3.



Obrázek 3: Ozařovací vzdálenost SSD a SAD [22]

Ověření nastavení

Ověření nastavení se provádí při prvním ozáření pacienta. Integrované zobrazovací systémy fungují v lineárních urychlovačích jako ověření přesnosti a správnosti nastavení pacienta. Díky těmto systémům, které snímají obraz ozařované oblasti dvojrozměrně nebo trojrozměrně, je možnost porovnání snímků s naplánovanými poli a vyhodnocení míry odchylky. Každá odchylka má toleranční hranici a při jejím překročení se musí najít příčina. Poté opravujeme odchylku v závislosti na její závažnosti [2].

Kontroly přesnosti ozařování se provádějí podle potřeby denně nebo například 1 × za týden. Po každém ozáření se tiskne dokument o ozařování a vkládá do pacientovy dokumentace. Úkolem radiologického asistenta je kontrolovat odpovídající totožnost pacienta, shodné parametry ozáření, správné použití fixačních pomůcek a přesné nastavení pacienta [2].

2.2 Hypertermie

2.2.1 Historie hypertermie a její vývoj

První záznamy o reakci nádoru na zvýšení teploty sahají do dávné historie. V Egyptě se zmínka objevuje už 3000 let před naším letopočtem a v Indii 2000 let před naším letopočtem. První konkrétní zprávy se objevují v 19. století [10]. Na počátku 20. století se již setkáváme s prvními přístroji pro kombinovanou hypertermii a radioterapii. Od 70. let 20. století dochází k většímu vývoji v oblasti hypertermie a v 90. letech se začaly objevovat první výzkumy zabývající se mechanismem účinku hypertermie na nádorové a zdravé buňky. V roce 1982 byla v Československu sestavena první souprava pro povrchovou a podpovrchovou hypertermii. Za vznikem této soupravy stála spolupráce Fakulty elektrotechnické Českého vysokého učení technického a Fakulty všeobecného lékařství Univerzity Karlovy [8].

2.2.2 Význam a popis mikrovlnné hypertermie

Hypertermie je léčba, kdy využíváme umělé zvýšení teploty tkání buď lokálně, nebo celotělově s cílem eradikovat nádor. Hypertermie je léčebnou modalitou, která je využívána v kombinaci s radioterapií (léčbou zářením) nebo s chemoterapií. V obou případech má dobrý vliv na posílení léčby [9]. Pro terapeutické účely se používají teploty v rozmezí od 42 °C do 45 °C [11].

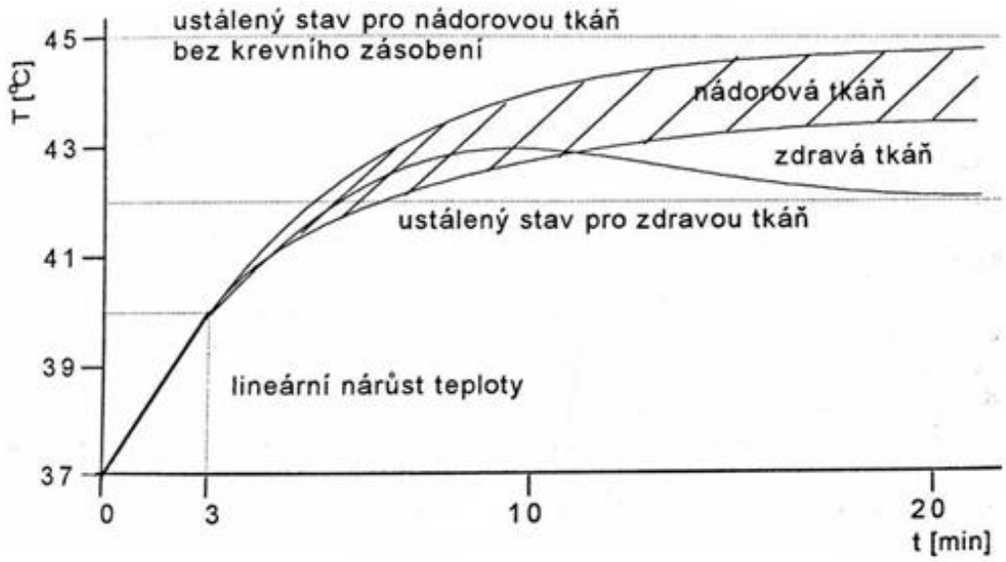
V oblasti hypertermie a zvyšování teploty proběhlo mnoho studií, které potvrdily účinek ohřevu na buňky. Bylo potvrzeno, že tvar křivky přežití buněk závisí na teplotě. V dalším případě bylo potvrzeno, že přežití buněk závisí i na čase, po který jsou vystaveny ohřevu. Rozsah efektivního působení hypertermie na buňky je od 42°C do 45°C. Teploty nižší než tento rozsah mají

účinek menší a při teplotách větších než tento rozsah dochází k destrukci normální tkáně [9, 12, 13].

2.2.3 Mechanismy účinků mikrovlnné hypertermie

Mechanismus účinku na tkáně

V první řadě je dobré si uvědomit, že nádorové a nenádorové tkáně mají rozdílnou mikrostrukturu cév, která se značně liší ve struktuře kapilár, a tudíž dochází k rozdílným reakcím na léčbu ohřevem. Kapiláry v nádorových tkáních nemají bazální membrány a nejsou schopné adekvátně reagovat na tepelné podněty. Periferie nádoru obsahuje části tkáně s relativně normálním průtokem krve, ale centrální část nádoru obsahuje části tkáně se zpomaleným nebo vymizelým průtokem krve. Ve zdravé tkáni za hranicí nádoru máme až dvojnásobný krevní průtok oproti jiné zdravé tkáni. Zřejmě je to způsobeno v důsledku zánětu, který doprovází růst a šíření nádorové tkáně. Zahříváním nádorové tkáně dochází tak ke zvýšení průtoku krve ve tkáni zdravé. Jelikož je přítok krve do této zdravé oblasti konstantní, tak dochází ke snížení průtoku krve v nádorové tkáni. Působením tepelného ohřevu postupně v nádoru dochází k výraznému snížení hypoxie a následně i ke zvýšení acidózy. Poté postupně dochází zvýšením teploty k destrukci endotelové vrstvy, agregaci trombocytů a následně ke zpomalení průtoku krve nádorem [1]. Průběh tepla ve zdravé a v nádorové tkáni při stejných podmínkách ohřevu je znázorněn na obrázku 4.



Obrázek 4: Průběh tepla ve zdravé a v nádorové tkáni při stejných podmínkách ohřevu [10]

Mechanismus účinku na buňku

Působením tepelného ohřevu (hypertermie) dochází k celé řadě efektů na celulární úrovni. Podstatné z nich probíhají na buněčných membránách, buněčných proteinech a nukleových kyselinách a dále na proteinech tepelného šoku. Dalším projevem, ke kterému dojde zvýšením teploty na buněčné úrovni, je stimulace imunitního systému HSP – proteinů tepelného šoku (heat shock proteins). S velkou pravděpodobností se účinky na jednotlivých strukturách sčítají a tím dochází k většímu účinku hypertermie [1].

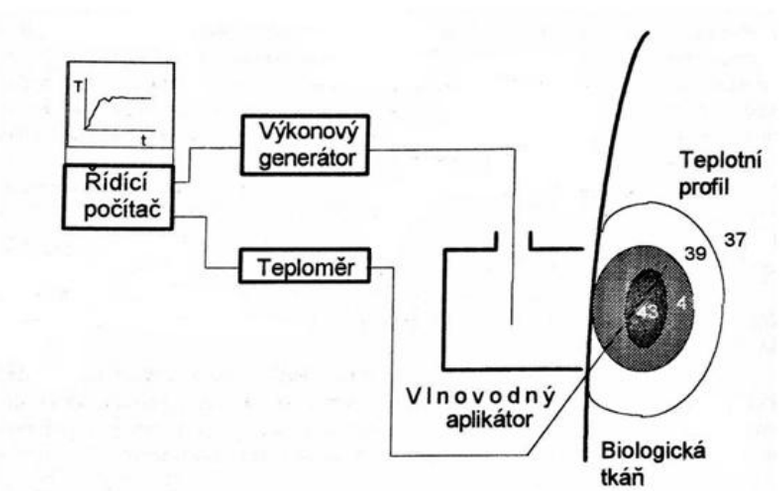
Při tepelném účinku na buněčné membrány dochází ke zvýšení fluidity těchto membrán, čímž nastává možnost zvýšení průniku cytostatik do buněk. Při tepelném působení od 40 °C do 45 °C na nukleové kyseliny DNA a RNA se snižuje možnost syntézy proteinů. Dále působením ohřevu dochází k projevu HSP (heat shock proteins) neboli proteinům tepelného šoku, které se objevují při tepelných a jiných stresových stavech. Na buněčné úrovni mají funkci

ochrannou, kdy se snaží napojit na poškozená místa v proteinech a brání rozšíření defektu. Mohou inhibovat apoptózu, prodlužovat dobu reparace buněk a jejich vyvoláním může dojít k navození termotolerance. Dále působením tepelného ohřevu může docházet ke stimulaci imunitního systému HSP [1].

2.2.4 Technické vybavení mikrovlnné hypertermie

Vybavení pro aplikaci lokální nebo regionální hypertermie se skládá z několika následovně popsaných částí, které jsou řídící počítač, výkonový generátor, aplikátor, teplotní čidla a měřiče rozptýleného výkonu [10]. Typické blokové uspořádání termoterapeutické soupravy je na obrázku 5.

Počítač řídí výkon generátoru a zajišťuje navýšení na stanovenou teplotu a její následné udržení po celou dobu hypertermie. Dále pak výkonový generátor vede vysokofrekvenční elektromagnetickou energii koaxiální smyčkou (mikrovlnné vedení) do aplikátoru. Aplikátor poté vhodně rozloží teplotu v biologické tkáni. Dalším vybavením hypertermické soupravy jsou teplotní čidla (termistorová, termočlánková či optická čidla) sledující průběh teplot v čase sledovaného místa a jsou napojeny na centrální teploměr. Poslední a důležitou částí je měřič rozptýleného výkonu, který má za úkol měřit množství rozptýlené vysokofrekvenční energie do okolí [10].



Obrázek 5: Typické blokové uspořádání termoterapeutické soupravy [10]

2.2.5 Mikrovlnné aplikátory a jejich rozdělení

Mikrovlnný aplikátor je důležitá součást vybavení pro termoterapeutickou léčbu. Slouží k převodu vysokofrekvenční elektromagnetické energie z výkonového generátoru (pomocí koaxiální smyčky) do biologické tkáně [10].

Klasifikace mikrovlnných aplikátorů

Aplikátory můžeme klasifikovat podle několika kritérií:

1. podle použití aplikátorů:

    a) hypertermický ohřev (léčba nádorů);
    b) diatermický ohřev (fyzikální léčba, rehabilitace);
    c) ohřev tkáně po kryogenní terapii;
    d) jiné typy využití v lékařství.

2. podle druhu aplikátorů:

    a) aplikátory vlnovodné, kapacitní a induktivní;
    b) aplikátory vedené úsekem vedení.

3. podle druhu léčby:

    a) lokální termoterapie (povrchová, podpovrchová, hloubková);
    b) termoterapie (intersticiální, intrakavitární);
    c) regionální termoterapie;
    d) celotělová termoterapie [10].

2.2.6 Druhy hypertermie

Lokální hypertermie

Lokální hypertermie využívá povrchových aplikátorů (mikrovlnných a ultrazvukových), přičemž mohou být různého druhu jako např. vlnovody nebo spirály. Systém, který se používá, je složen z generátoru, řídícího počítače, aplikátoru a měřiče teploty v nádoru (teplotního čidla). Indikací tohoto typu hypertermie jsou lymfatické nádory krku a hlavy, maligní melanomy kůže a recidivy hrudní stěny [14]. Na obrázku 6 je přístroj ALBA ON 4000 používaný pro lokální hypertermii v Nemocnici Na Bulovce.

Obrázek 6: Souprava ALBA ON 4000 pro lokální hypertermii používaná v Nemocnici Na Bulovce [zdroj vlastní]

Intersticiální hypertermie

Intersticiální hypertermie je invazivní typ ohřevu tkáně, který využívá mikrovlnné antény nebo rádiovlnné elektrody s následnou implantací do nádoru. Ty mohou být umístěny v povrchových nebo hlubokých tkáních. Antény nesmí přesáhnout vzdálenost mezi sebou od 1 do 2 cm, proto jsou vhodné léze s průměrem do 5 cm. Indikací intersticiální hypertermie jsou znovu se opakující nádory prsu, karcinomy prostaty nebo maligní nádory mozku [15].

Intrakavitární hypertermie

Tento typ hypertermie se využívá u léčby nádorů, které se nacházejí v dutinách, často jsou to gynekologické nádory [11]. Dále to mohou být nádory nosohltanu, jícnu, konečníku, děložního čípku a močového měchýře [9]. Aplikátory se u intrakavitární hypertermie vkládají přímo do dutin [11]. Díky blízkosti aplikátorů s nádorem je lepší přenesení výkonu do nádorové tkáně a následné snížení expozice okolní tkáně zdravé [9].

Endoluminální hypertermie

Endoluminální hypertermie používá mikrovlnné, radiovlnné nebo ultrazvukové aplikátory zavedené do dutých orgánů. Aplikátory jsou v přímém kontaktu s nádorem. Tento typ hypertermie indikujeme v případě karcinomů rekta, čípku, prostaty nebo jícnu [16].

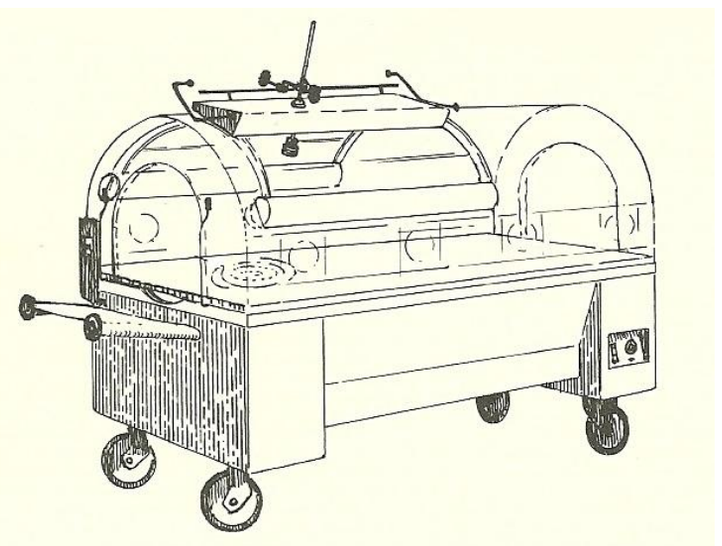
Regionální hypertermie

V porovnání s ostatními typy je regionální hypertermie značně náročnější na přípravu. Vyžaduje spolupráci lékařů, biomedicínských inženýrů a radiologických techniků. Dále musí být důkladně kontrolovány teploty životně

důležitých orgánů a v případě potřeby teplotu snížit. Tento typ hypertermie často kombinujeme s chemoterapií nebo radioterapií [10]. Indikací regionální hypertermie jsou nádory lokálně pokročilé nebo recidivující nádory v oblasti pánve (karcinomy rekta, děložního čípku, močového měchýře, prostaty nebo sarkomy měkkých tkání) [17].

Celotělová hypertermie

Při celotělové hypertermii dochází k ohřevu tělesného jádra z normálních tělesných hodnot na 41,8 °C za dodání větší tepelné energie [11]. Celotělová hypertermie používá k dosažení potřebné teploty ohřevu infračervené záření. Toto infračervené záření využívá různé rozsahy vlnových délek (za současné tepelné izolace pacienta) a následně proniká pod kůži pacienta. Extrémní celotělová hypertermie trvá 60 − 120 minut při teplotě 42 °C a je provedena pod celkovou anestézií. U mírné hypertermie postačuje podání sedativ. U tohoto druhu hypertermie by měly být životní funkce pacienta pod neustálou kontrolou [18]. Na obrázku 7 se nachází termoterapeutická souprava pro celotělovou hypertermii.



Obrázek 7: Termoterapeutická souprava pro celotělovou hypertermii [12]

2.2.7 Základní principy ohřevu

Základní využívané fyzikální mechanizmy pro hypertermii jsou mikrovlnné a ultrazvukové vlnění [1].

Mikrovlnný ohřev

Hypertermie s mikrovlnným ohřevem využívá vysokofrekvenční elektromagnetické pole ve tkáních ve formě elektromagnetických vln, které se zde šíří. Biologická tkáň absorbuje elektromagnetickou vlnu a následně se v ní mění na teplo [1].

Existuje několik faktorů, které ovlivňují v léčené oblasti prostorové rozložení teploty:

- typ elektromagnetické vlny z ozařovače;
- frekvence vlny (průnik do hloubky je vyšší, čím nižší je frekvence);
- dielektrické parametry biologické tkáně (k tlumení dochází u tkání s vyšším obsahem vody, kdy je elektromagnetická vlna více tlumena);
- charakter cévního zásobení;
- termální vlastnosti tkání (vodivost tepla) [1].

Ultrazvukový ohřev

Ultrazvuková hypertermie slouží k prohřívání tkání do hloubky přibližně 8 − 12 cm. Má schopnost prohřívat tkáň lokálně a tudíž je vhodná jako doplňující k jiným technikám. Při používání ultrazvukové hypertermie je potřeba se vyhnout kostem a vzduchovým dutinám, kvůli jejich akustické absorpci nebo odrazu. Využíváme ultrazvukového vlnění v rozsahu 0,5 až 5 MHz s výkonem asi 200 W.

Tento typ hypertermie je v současné době méně rozvinutý než hypertermie mikrovlnná [11].

Při použití ultrazvukového vlnění a jeho mechanických vln dochází k jeho průchodu do biologické tkáně a následně k zahuštění a zředění prostředí. V prostředí se šíří pomocí částic kmitajících kolem rovnovážné polohy. Biologická tkáň absorbuje ultrazvukovou vlnu a poté dochází k transformaci z mechanické na tepelnou energii [1].

2.2.8 Indikace hypertermie

Hypertermii indikujeme v případě:

- některých typů melanomů;
- nádorů krku a hlavy;
- nádorů prsa;
- gynekologických nádorů [19].

2.2.9 Kontraindikace a nevýhody hypertermie

Nevýhodné v léčbě hypertermií je zajištění všech hygienických podmínek spojených s používáním mikrovlnných přístrojů. Hlavní kontraindikací je kovový předmět (stent) v místě aplikace hypertermie. Další jsou pouze relativní kontraindikace:

- jizvy (okolí nádoru je hypoxické);
- zánětlivé změny tkáně;
- malé nádory [19].

2.2.10 Kombinace hypertermie s radioterapií

Samostatně používané léčebné modality (chemoterapie, radioterapie) mají úspěšnost vyléčení pacienta od 25 % do 90 % (podle typu nádorové tkáně). Radiorezistentní nádory mají úspěšnost léčby podstatně nižší (25 až 40 %). Pokud kombinujeme tyto protinádorové metody, dochází k úplné eliminaci nádoru u 50 % léčených pacientů (Total Response). Ve 40 % případů se objevuje částečná odezva, kdy se nádor redukuje na méně než polovinu původního objemu (Partial Response). V 10 % případů dochází k nepodstatnému nebo žádnému zmenšení nádorového objemu (No Response) [10]. Vhodné při kombinaci těchto dvou protinádorových léčebných metod je jejich současná aplikace, která se v praxi provádí jen velmi těžko. Pokud bychom aplikovali hypertermii před radioterapií, tak nedosáhneme požadovaného efektu, proto se běžně hypertermie aplikuje do jedné hodiny po radioterapii, pokud bychom překročili určitou dobu, tak může dojít k reparaci většiny postižení zapříčiněného radioterapií. Hypertermii aplikujeme po dobu 45 – 60 minut 1 – 2 × v týdnu [1]. Ověřeným způsobem léčby je spojení hypertermie a radioterapie. Účinek těchto dvou léčebných modalit se vzájemně doplňuje, což můžeme vidět v následující tabulce (tabulka 1) [10].

Tabulka 1: Komplementární účinky hypertermie a radioterapie při léčbě nádorových onemocnění [10]

léčebná metoda	**hypertermie**	**radioterapie**
velikost nádoru	větší nádory se snadněji ohřívají a déle kumulují teplo	velké nádory jsou obecně odolnější vůči radioterapii
střed nádoru	nejvyšší účinek	kritická zóna pro radioterapii
periferie nádoru	pro lepší prokrvení se hůře ohřívá	nejvyšší účinek

3 CÍL PRÁCE

Cílem bakalářské práce s tématem „Vyhodnocení účinků hypertermie v kombinaci s radioterapií u onkologických pacientů“ je porovnat účinky samostatné radioterapie a účinky radioterapie v kombinaci s hypertermií. Porovnání se bude provádět na základě určení objemu PTV cílové oblasti z CT zobrazení před zahájením radioterapie jak u samostatné radioterapie, tak i před zahájením radioterapie kombinované s hypertermií. Dále se bude vyhodnocovat objem PTV s minimálním odstupem 1 – 3 měsíce po ukončení radioterapie, opět u obou léčebných režimů. K porovnání byly vybrány dvě skupiny pacientů se stádiem onemocnění T4. První skupina pacientů byla léčena radioterapií kombinovanou s hypertermií a ve druhé skupině byli pacienti, kteří se léčili pouze samostatnou radioterapií. Léčba pacientů probíhala v letech 2012 − 2016 na radioterapeutickém oddělení v Nemocnici Na Bulovce.

Dále se v práci budu snažit navrhnout další přínos hypertermie pro jiné nádorové lokalizace, případně nové postupy v hypertermii.

Hypotéza

Kombinací více léčebných modalit je v mnoha případech dosaženo lepšího výsledku léčby. Proto byla stanovena následující hypotéza: Pacienti s nádory hlavy a krku se stádiem onemocnění T4 mají větší úbytek cílového objemu PTV při kombinované léčbě hypertermií a radioterapií oproti samostatné radioterapii.

4 METODIKA

4.1 Úvod

Praktická část této bakalářské práce byla provedena v Ústavu radiační onkologie v Nemocnici Na Bulovce. Do praktické části byli vybráni pacienti, kteří se léčili s nádory hlavy a krku (ORL oblast). Pacienti byli rozděleni na dvě skupiny. První skupina (skupina 1) se skládala z pacientů, kteří podstoupili jak hypertermii, tak radioterapii. Druhá (skupina 2) se skládala z pacientů, kteří byli léčeni pouze samotnou radioterapií. Obě tyto skupiny pacientů byly léčeny v letech 2012 – 2016.

4.2 Vlastní metodika

K provedení praktické části této bakalářské práce bylo potřeba několik kroků:

1. Vybrat pacienty do skupiny 1 (s hypertermií a radioterapií) a do skupiny 2 (bez hypertermie, se samostatnou radioterapií) podle několika kritérií:
    a) podle typu léčby (radioterapie nebo radioterapie v kombinaci s hypertermií);
    b) podle období, ve kterém léčba probíhala (HT; RT; 1. 1. 2012 – 31. 12. 2016);
    c) podle stádia onemocnění (T4);
    d) podle léčené oblasti (ORL).
2. Najít všechny pacienty v plánovacím systému a vypsat z něj velikost cílového objemu PTV před léčbou.
3. Poté u obou našich vybraných skupin pacientů načíst snímky z CT vyšetření 1 – 3 měsíce po ukončení léčby radioterapií a zakreslit nový poléčebný cílový objem (PTV), čímž jsme zjistili jeho hodnotu.

4. Odečíst hodnoty cílového objemu PTV před léčbou a po léčbě a změnu tohoto nádorového objemu vyjádřit v procentech.
5. Porovnat úbytek cílového objemu PTV u obou vybraných skupin pacientů se stádiem onemocnění T4 mezi sebou − skupina 1 (kombinace hypertermie a radioterapie) a skupina 2 (samostatná radioterapie).
6. Posoudit, zda je mezi těmito dvěma skupinami statisticky významný rozdíl.

4.3 Hypertermický mikrovlnný přístroj ALBA ON 4000

Na radioterapeutickém oddělení v Nemocnici Na Bulovce se léčí pacienti s nádory hlavy a krku hypertermickým přístrojem ALBA ON 4000 (obrázek 8). Pro tuto část těla se na tomto pracovišti využívá aplikátor beta. Vlastnosti a technická konstrukce tohoto přístroje jsou rozepsány podrobněji níže.

Tento přístroj je vyroben z pokročilých technologií, tudíž je vhodný v onkologické léčbě pro různé typy nádorů a jeho předností je výběr z několika druhů externích aplikátorů (tabulka 2) [20].

Obrázek 8: Přístroj ALBA ON 4000 [20]

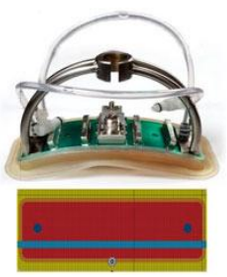
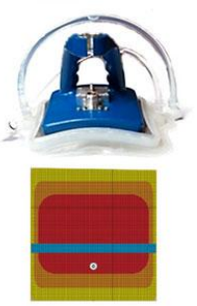
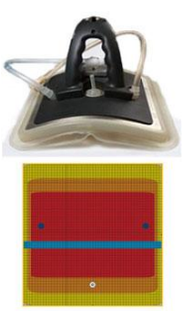
4.3.1 Obecné technické parametry ALBA ON 4000 [20]

1. Generátor:
    a) výstupní signál frekvence 434 MHz;
    b) maximum výstupního výkonu − 200 W ± 10 %.
2. Aplikátor o frekvenci 434 MHz.
3. Hydraulický systém:
    a) ohřev − maximální teplota vody − 43 °C;
    b) chlazení − minimální teplota vody − 10 °C.
4. Systém regulace teploty v místě léčby:
    a) teplotní čidla;
    b) přesnost ± 0,1 °C (při konstantní teplotě v místnosti);
    c) rozsah teplot 10 °C − 50 °C.
5. Hardware:
    a) integrovaný osobní počítač;
    b) LCD monitor s dotykovým displayem;
    c) čtečka paměťových karet.
6. Software:
    a) systém Windows XP®;
    b) léčebný ovládací program;
    c) databáze pacientů.
7. Rozměry a hmotnost:
    a) velikost (šířka × hloubka × výška) − 58 × 65 × 165 cm;
    b) váha ± 150 kg.

4.3.2 Druhy aplikátorů přístroje ALBA ON 4000

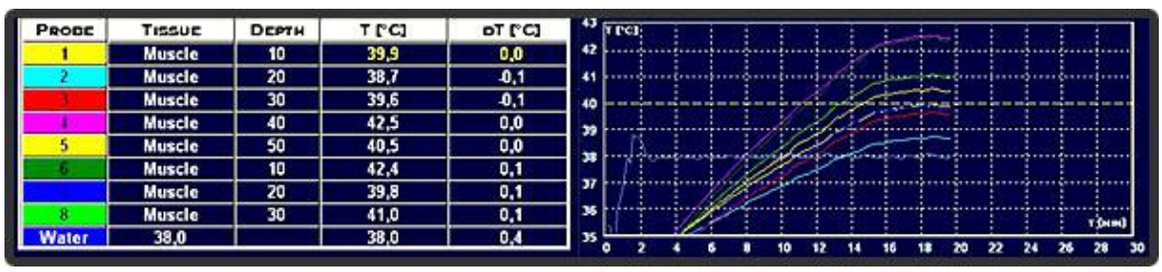
Přístroj ALBA ON 4000 používá více aplikátorů, které jsou uvedeny v tabulce 2. Těmito aplikátory jsou alfa, beta a gama aplikátor [20]. V Nemocnici Na Bulovce se na oblast hlavy a krku používá aplikátor beta, jak již bylo zmíněno výše.

Tabulka 2: Druhy aplikátorů u přístroje ALBA ON 4000 [20]

druh aplikátoru	popis
alfa aplikátor 	velikost: 8 × 20 cm maximální operativní výkon: 100 W typ nádoru: tumory hlavy a krku, melanomy, nádory prsu
beta aplikátor 	velikost: 15 × 16 cm maximální operativní výkon: 100 W typ nádoru: recidivující karcinomy prsu na hrudní stěně, melanomy, nádory prsu
gama aplikátor 	velikost: 20 × 21 cm maximální operativní výkon: 200 W typ nádoru: velké recidivy karcinomu prsu nacházející se na hrudní stěně, povrchní recidiva sarkomů měkkých tkání, melanomy

4.3.3 Termometrický systém – senzory a měřící technika

ALBA hypertermický systém používá vícekanálový teploměr (přibližně 4 – 64), na jehož složení se podílí termočlánky typu T. Pomocí velmi rychlého softwaru je možno měřit teplotu senzorů v reálném čase. Tyto senzory jsou vyrobeny z konstantanu a měděného materiálu, proto dochází k minimálním elektromagnetickým artefaktům. Teplotní monitorování v reálném čase máme znázorněno na obrázku 9 [20].

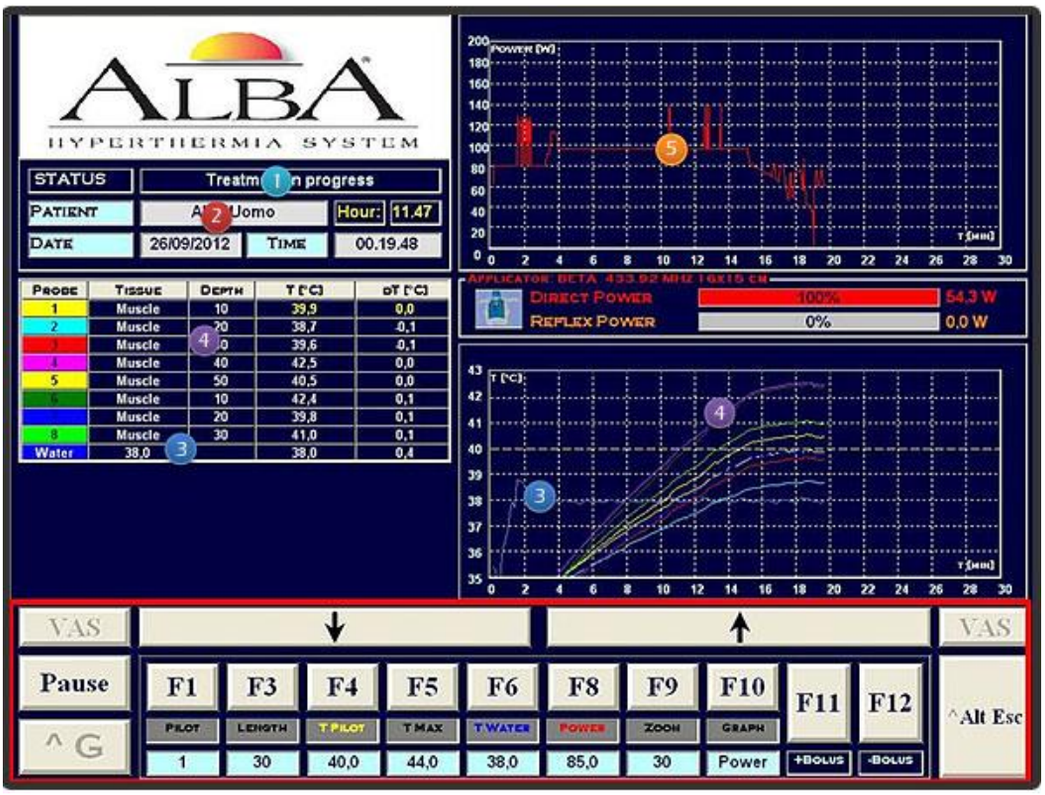


Obrázek 9: Teplotní monitorování v reálném čase [20]

4.3.4 Počítačový kontrolní systém

Počítačový kontrolní systém (obrázek 10), který je také součástí přístroje, nám umožňuje ovládat přístroj ALBA ON 4000 a přináší tyto informace:

1. informace o stavu léčby;
2. údaje o pacientovi;
3. údaje o teplotě (obrázek znázorňuje teplotu v tkáních za čas v průběhu léčby);
4. údaje o čase (obrázek znázorňuje teplotu vody za čas v průběhu léčebného procesu);
5. vyžadovaný výkon – ovládací tlačítka (funkční klávesy se schopností měnit nastavení před zahájením léčby), funkční senzor teploty, chladicí systém teploty vody a funkce napájení [20].



Obrázek 10: Počítačový kontrolní systém ALBA ON 4000 [20]

4.4 Statistické zpracování dat

Statistická analýza byla provedena z dat poskytnutých Nemocnicí Na Bulovce. Pro statistiku a zpracování dat byl použit program IBM SPSS Statistic 21, přičemž k porovnání výsledků mezi skupinami byl použit Studentův T−test. Shaphiro−Wilk test byl použit pro ověření normality dat. Hladina signifikance testů byla 0,05.

5 VÝSLEDKY

5.1 Sběr dat

Sběr dat se uskutečnil v Ústavu radiační onkologie v Nemocnici Na Bulovce, kde jsem si nejdříve vypsala pacienty, kteří se léčili hypertermií v kombinaci s radioterapií (skupina 1). Poté jsem je našla v nemocničním informačním systému UNIS, tedy v lékařské databázi. Ke každému z pacientů jsem vypsala data o narození, stádiu onemocnění a údaje o začátku a konci léčby. Jako druhá byla vybrána skupina 2 s pacienty, kteří se léčili pouze samostatnou radioterapií. U těchto pacientů jsem udělala totéž a vypsala si všechny potřebné informace. Nakonec celkový počet je 26, kde první skupina obsahuje 14 pacientů a druhá skupina pacientů 12. Všichni tito pacienti měli stádium onemocnění T4. Toto stádium onemocnění bylo zvoleno, neboť v našem vzorku pacientů mělo největší zastoupení. Zároveň se jednalo o pacienty s nejvíce rozsáhlými a pokročilými nádory, a proto byli vybráni ke zhodnocení změny velikosti nádoru před léčbou a po ukončení léčby. Pacienti byli vybíráni v období, kdy probíhala léčba od 1. 1. 2012 až do 31. 12. 2016 včetně. Obě skupiny pacientů se léčily s nádory hlavy a krku (ORL oblast).

Dále jsem pracovala s těmito dvěma skupinami pacientů, všechny je vyhledala v plánovacím systému a vypsala jejich předléčebnou hodnotu cílového objemu PTV, která zde byla uvedena. Jelikož jsem potřebovala znát i poléčebnou velikost nádoru, bylo potřeba vyhledat CT snímky před léčbou a importovat k nim CT snímky 1 – 3 měsíce po ukončení léčby. Tyto snímky se zrekonstruovaly a mohlo dojít k následnému překreslení cílového PTV objemu a zjištění změny tohoto cílového objemu. K tomuto překreslení struktury cílového objemu PTV a zjištění jeho poléčebné hodnoty došlo pod odborným dohledem lékaře.

Následně jsem odečetla tuto poléčebnou hodnotu cílového objemu PTV od předléčebné hodnoty objemu. Toto odečtení objemu (před léčbou - po léčbě) u pacientů se T4 stádiem bylo provedeno opět u obou skupin (1 a 2). Změna cílového objemu byla vzhledem k proměnlivosti velikosti cílových objemů vyjádřena v procentech oproti původnímu objemu. K vyjádření procentuální změny jsem použila tento vztah:

$$\text{ÚO} = \frac{PTV_0 - PTV_1}{PTV_0} \cdot 100,$$

kde ÚO znamená úbytek nádoru v %, PTV_0 je předléčebný objem PTV nádoru (cm^3), PTV_1 je poléčebný objem nádoru PTV (cm^3).

Nakonec jsem tyto dvě skupiny porovnala, zda došlo ke statisticky významnému rozdílu a změnám v objemu před léčbou a po ukončení léčby.

5.2 Počet vybraných pacientů

Počet pacientů ve skupině 1 léčených hypertermií v kombinaci s radioterapií je celkem 14. Počet ve skupině 2, kteří byli léčeni pouze radioterapií, je pouze 12. Věkový průměr u skupiny 1 s hypertermií je 63,9 let, přičemž nejmladšímu pacientovi bylo 49 let a nejstaršímu 79 let. U pacientů ve skupině 2 léčených bez hypertermie je věkový průměr 61,9 let a nejmladšímu pacientovi bylo 48 let a nejstaršímu bylo 73 let. Přehled všech vybraných pacientů se stádiem T4 je popsán v tabulce 3.

Tabulka 3: Počet mužů a žen ve skupině 1 s hypertermií a skupině 2 bez hypertermie a jejich nádorová stádia. Dále průměrný, maximální a minimální věk [zdroj vlastní].

	skupina 1 pacienti léčení radioterapií a hypertermií		skupina 2 pacienti léčení samostatnou radioterapií (bez hypertermie)	
pohlaví	muži	ženy	muži	ženy
stádium T4	13	1	11	1
průměrný věk	63,9 let		61,9 let	
maximální věk pacienta	79 let		73 let	
minimální věk pacienta	49 let		48 let	

5.3 Porovnání předléčebného a poléčebného cílového objemu PTV u obou skupin pacientů

V této části budu porovnávat změnu nádorové masy (cílový objem PTV) u pacientů se stádiem onemocnění T4 v obou skupinách (ve skupině léčené hypertermií a radioterapií, ve skupině léčené samostatnou radioterapií). V tabulce 4 je znázorněn počet pacientů v obou cílových skupinách. Výsledných hodnot změny nádorové masy jsem dosáhla pomocí odečtu předléčebného a poléčebného cílového objemu PTV. K vyjádření procentuální změny PTV objemu jsem použila tento vztah:

$$\text{ÚO} = \frac{PTV_0 - PTV_1}{PTV_0} \cdot 100,$$

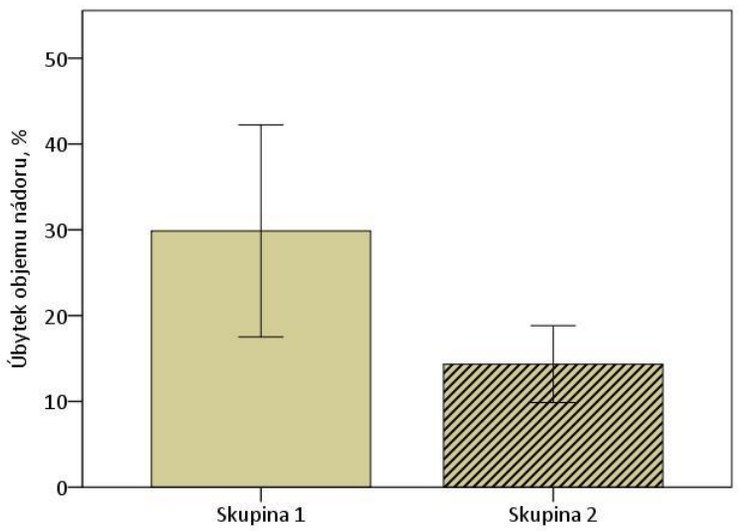
kde ÚO znamená úbytek nádoru v %, PTV_0 je předléčebný objem PTV nádoru (cm^3), PTV_1 je poléčebný objem nádoru PTV (cm^3).

Tabulka 4: Tabulka pacientů, u kterých se porovnávala změna objemové masy nádoru [zdroj vlastní]

	skupina 1 pacienti léčení RT + HT		**skupina 2** pacienti bez HT (pouze RT)	
pohlaví	muži	ženy	muži	ženy
stádium T4	13	1	11	1

V první cílové skupině s hypertermií bylo vybráno k porovnání změny PTV cílového objemu 14 pacientů. Tato skupina dosáhla zmenšení cílového objemu v průměru o 29,9 ± 12,6 %. Ve druhé cílové skupině, kdy pacienti byli léčeni pouze samotnou radioterapií, bylo ke zhodnocení změny cílového objemu PTV vybráno

12 pacientů. U této skupiny pacientů došlo ke změně objemové masy v průměru o 14,3 ± 4,5 %. Na obrázku 11 je přehledně znázorněn procentuální úbytek nádorové masy u obou skupin. V první skupině pacientů léčených hypertermií kombinované s radioterapií došlo k úbytku nádorové masy o více než 15 % oproti druhé skupině léčené samostatnou radioterapií, což potvrzuje naši hypotézu. Skupiny se statisticky významně liší mezi s sebou, kdy hodnota $p < 0{,}001$.



Obrázek 11: Procentuální úbytek nádorové masy v obou skupinách [Data NNB, zdroj vlastní]

6 DISKUZE

V této bakalářské práci jsem se zabývala porovnáním účinků samostatné radioterapie s účinky radioterapie v kombinaci s hypertermií. Porovnání se provádělo na základě určení objemu cílové oblasti z CT zobrazení před zahájením léčby jak u samostatné radioterapie, tak i před zahájením radioterapie kombinované s hypertermií. Dále se vyhodnocoval objem PTV s minimálním odstupem 1 – 3 měsíce po ukončení radioterapie, opět u obou léčebných režimů.

Při řešení této bakalářské práce jsem vycházela z omezeného počtu pacientů léčených hypertermií na oblast hlavy a krku. Byli zvoleni pacienti se stádiem onemocnění T4, neboť jsou tyto nádory značně rozsáhlé a pokročilé. Všichni pacienti byli léčeni v letech 2012 − 2016 na radioterapeutickém oddělení Nemocnice Na Bulovce.

Pro splnění této bakalářské práce byly provedeny tyto kroky:

1. Byli vybráni pacienti do skupiny 1 (s hypertermií a radioterapií) a do skupiny 2 (bez hypertermie, se samostatnou radioterapií) podle několika kritérií:
    a) podle typu léčby (radioterapie nebo radioterapie v kombinaci s hypertermií);
    b) podle období, ve kterém probíhala léčba (HT; RT; 1. 1. 2012 – 31. 12. 2016);
    c) podle stádia onemocnění (T4);
    d) podle léčené oblasti (ORL).
2. Všichni pacienti byli vyhledáni v plánovacím systému a byla vypsána velikost cílového objemu PTV před léčbou.

3. Poté u obou našich vybraných skupin pacientů se načetly snímky z CT vyšetření 1 – 3 měsíce po ukončení léčby radioterapií a zakreslil nový poléčebný cílový objem (PTV), čímž jsme zjistili jeho hodnotu.
4. Odečetly se hodnoty cílového objemu PTV před léčbou a po léčbě a změna tohoto nádorového objemu byla vyjádřena v procentech.
5. Byl porovnán úbytek cílového objemu PTV u obou vybraných skupin pacientů se stádiem onemocnění T4 – skupina 1 (s hypertermií) a skupina 2 (bez hypertermie).
6. Posoudilo se, zda byl mezi těmito dvěma skupinami statisticky významný rozdíl.

Léčba hypertermií je indikována mnohem méně než léčba samostatnou radioterapií, proto náš soubor obsahoval poměrně malou část pacientů. Přesto jsme získali dvě cílové skupiny pacientů, kde v první skupině bylo 14 pacientů, a druhá obsahovala pacientů 12. V praktické části jsem se zaměřila na porovnání cílového objemu PTV u obou těchto skupin pacientů. Porovnával se cílový objem PTV před léčbou a po ukončení léčby radioterapií u skupiny léčené hypertermií a radioterapií a skupiny léčené samostatnou radioterapií. V procentuálním výsledku je jasné, že změna nádorové masy ve skupině s hypertermií je větší, než ve skupině pacientů léčených samostatnou radioterapií. Z tohoto výsledku je patrné, že kombinací dvou modalit jsme dosáhli většího úbytku nádorové masy než při použití pouze jedné léčebné modality. Tím můžeme potvrdit naši hypotézu. Hypotéza zněla: Pacienti s nádory hlavy a krku se stádiem onemocnění T4 mají větší úbytek cílového objemu PTV při kombinované léčbě hypertermií a radioterapií oproti samostatné radioterapii.

Na téma kombinace hypertermie a radioterapie proběhlo již několik studií, ve kterých se hodnotil účinek hypertermie případně zlepšení radioterapeutické léčby. Vybrala jsem dvě studie, ve kterých se poukazuje na kompletní remisi u pacientů s hypertermií a bez ní. Obě tyto studie měly ovšem k dispozici větší počet pacientů s větším časovým rozpětím oproti naší pilotní studii.

Ve výsledcích práce Ellen J. Jones a kol., publikované v roce 2005, kde byla potvrzena kompletní remise u 66 % pacientů léčených kombinací hypertermie a radioterapie a pouze 42% remise v souboru pacientů se samostatnou radioterapií, lze vidět zlepšení výsledku léčby u kombinované radioterapie a hypertermie o 24%. Tato studie potvrzuje účinek hypertermie a prokazuje, že zvyšuje radiační odezvu. V této studii se jednalo o 122 pacientů s povrchovými nádory [21].

V práci „Radiotherapy with or without hyperthermia in cancer treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials“ od International Collaborative Hyperthermia Group z roku 1996 byla potvrzena kompletní remise v 59 % případů ve skupině s hypertermií a radioterapií. U samostatné radioterapie byla zjištěna kompletní remise u 41 % případů. Výzkum byl zahájen mezi lety 1988 – 1991 a byl zaměřen na oblast nádorů prsu. Tato práce dále hodnotila vzdálenou progresi, přežití a toxicitu léčby u 306 randomizovaných pacientů [24].

Na základě našich výsledků a poznatků ostatních studií, kde se prokázal účinek kombinace hypertermie a radioterapie, bych také navrhovala využití hypertermie na jiné nádorové lokalizace kromě nádorů hlavy a krku. Například tedy nádory prsu či povrchové nádory, kde byl prokázán jejich účinek.

Podle dostupné literatury se léčba hypertermií užívá také na oblast děložního hrdla, kde byla provedena studie „Dutch Deep Hyperthermia Trial“, kde se opět porovnávala kombinace hypertermie a radioterapie oproti samostatné radioterapii. Zkoumaný vzorek obsahoval 114 pacientů, u kterých byla totální dávka 68 Gy a jednou týdně používaná hypertermie. U dvanáctiletého sledování zůstala lokální kontrola lepší u hypertermie kombinované s radioterapií v 56 % případů. Jako další lokalizací můžeme navrhnout oblast nádorové postižení centrální nervové soustavy, kde byly také zaznamenány kladné účinky kombinované léčby [27].

Dalším možným přínosem hypertermie je například kombinace s chemoterapií. U kombinace těchto dvou modalit byla prokázána kladná odezva na léčbu. Hypertermie zvyšuje citlivost nádorových buněk na protinádorová léčiva. Nejdůležitějším mechanismem, který vysvětluje zvýšení chemosenzitivity, je zvýšený průtok krve [25]. Díky hypertermii dochází k ovlivnění farmakokinetiky léků, koncentraci léků v tumoru a průniku léků skrz buněčnou membránu. Hypertermie má schopnost obnovovat citlivost nádoru na některá cytostatika, ovšem nelze vyloučit způsobení rezistence na některá z nich. Aplikování hypertermie za současného podávání chemoterapie nebo podávání chemoterapie těsně před začátkem hypertermie se doporučuje nejčastěji, přičemž dochází k lepšímu průniku cytostatik do zahřátých tkání [1].

Ve článku vydaném v roce 2015 „Local hyperthermia combined with radiotherapy and-/or chemotherapy: Recent advances and promises for the future“ od Datta a kol., je popisován účinek hypertermie kombinované s chemoterapií a účinek samostatné chemoterapie. Tento článek shrnuje čtyři provedené studie, které se zaměřovaly na oblast močového měchýře, jícnu, plic a na sarkomy měkkých tkání. U studie, která se zabývala léčbou močového měchýře

s kombinovanou léčbou (CHT, HT) a samostatnou chemoterapií, byla zjištěna 40% recidiva u kombinované léčby a u samostatné chemoterapie byla zjištěna 80% recidiva. Vzorek obsahoval 83 pacientů. U studie zaměřené na léčbu jícnu kombinovanou léčbou oproti samostatné léčbě chemoterapií byla kombinovaná léčba úspěšná ve 41,2 % případů a samostatná chemoterapie byla úspěšná pouze u 18,8 % případů. Studie posuzující kombinovanou léčbu a samostatnou léčbu na nemalobuněčném karcinomu plic ovšem neprokázala žádné významné poznatky mezi těmito dvěma skupinami. U poslední popisované studie provedené na 341 pacientech byla prokázána termochemoterapie jako účinná a vhodná terapeutická možnost pro vysoce rizikový operabilní sarkom měkkých tkání. Tímto článkem můžeme poukázat na účinnost kombinace hypertermie a chemoterapie [26].

7 ZÁVĚR

V práci byly porovnány účinky samostatné radioterapie a účinky radioterapie v kombinaci s hypertermií. Byl porovnán cílový objem PTV před léčbou a 1 − 3 měsíce po ukončení léčby radioterapií u pacientů léčených s nádory hlavy a krku. Ve skupině pacientů léčených hypertermií v kombinaci s radioterapií byl průměrný úbytek cílového objemu PTV významnější než ve skupině se samostatnou radioterapií ($p < 0{,}001$). Účinky hypertermie by proto měly být zkoumány podrobněji se zaměřením na více nádorových lokalizací.

8 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

HT − hypertermie

RT – radioterapie

CHT − chemoterapie

CT − výpočetní tomografie

DVH − dávkově−objemový histogram

HSP – proteiny tepelného šoku

SSD − vzdálenost ohnisko − kůže

SAD − vzdálenost ohnisko − izocentrum

LDR − nízký dávkový příkon

HDR − vysoký dávkový příkon

GTV – vlastní nádor

CTV – klinický cílový nádor

PTV – plánovací cílový nádor

IM – vnitřní lem

SM – lem pro nastavení

ICRU – Mezinárodní komise pro jednotky záření a měření

ORL – otorhinolaryngologická oblast

RTG – rentgenové záření

PET – pozitronová emisní tomografie

MR – magnetická rezonance

IGRT – obrazem řízená radioterapie

IMRT – radioterapie s modulovanou intenzitou

3D−CRT – trojrozměrná konformní radioterapie

TNM – tumor, uzliny, metastázy

SRS – stereotaktická radiochirurgie

SRT – stereotaktická radioterapie

3D – trojrozměrné zobrazení

2D – dvojrozměrné zobrazení

UNIS – univerzální nemocniční informační systém

9 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. *Radiační onkologie*. Praha: Galén, c2007. ISBN 978-80-7262-469-0.
2. HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. *Základy radiační onkologie*. Brno: Masarykova univerzita, 2012. ISBN 978-80-210-6061-6.
3. HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. *Radiační onkologie - učební texty*. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2009. 242s. ISBN 9788086793139.
4. PETERA, Jiří. *Moderní radioterapeutické metody - V. díl: Brachyterapie*. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1998. 33s. ISBN 8070132663.
5. BINAROVÁ, Andrea. *Radioterapie*. 1. vyd. Ostrava : Ostravská univerzita v Ostravě, Fakulta zdravotnických studií, 2010. 253 s. ISBN 978-80-7368-701-4
6. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS. *Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy*. Issued: 1 September 1993. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993. ISBN 0913394483
7. TEJINDER, Kataria. *J Med Phys: Homogeneity Index: An objective tool for assessment of conformal radiation treatments* [online]. **2012**, 207-213 [cit. 2017-04-18]. DOI: 10.4103/0971-6203.103606. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3532749/
8. KARÁSKOVÁ, P. Hypertermie - asistence radiologického laboranta *Sestra* : *Odborný dvouměsíčník pro zdravotní sestry,* 2004, roč. 14, č. 10, s. 22-24
9. Weaver, J. C. The Biomedical Engineering Handbook: Second Edition. kapitola Chou C.K.: Radio Frequency Hyperthermia in Cancer Therapy, Boca Raton: CRC Press LLC, 2000

10. VRBA, Jan. LAPEŠ, Miroslav. *Mikrovlnné aplikátory pro lékařské účely* Vydavatelství ČVUT, 1995. 178 s. ISBN 80-01-01359-6
11. EDITED BY D.J. WATMOUGH AND W.M. ROSS. *Hyperthermia*. Glasgow: Blackie, 1986. ISBN 0216917921.
12. HAHN, George M. *Hyperthermia and cancer*. New York: Plenum Press, c1982. ISBN 0-306-40958-5.
13. M. W. Dewhirst, B. L. Viglianti, M. Lora-Michiels, M. Hanson & P. J. Hoopes: Basic principles of thermal dosimetry and thermal thresholds for tissue damage from hyperthermia, International Journal of Hyperthermia, Volume 19, Issue 3, January 2003, pages 267-294, ISSN:10.1080
14. ESHO: European Society for Hyperthermic Oncology. *: Local hyperthermia* [online]. [cit. 2017-04-10]. Dostupné z: http://www.esho.info/professionals/hyperthermia/local.html
15. ESHO: European Society for Hyperthermic Oncology. *: Interstitial hyperthermia* [online]. [cit. 2017-04-10]. Dostupné z: http://www.esho.info/professionals/hyperthermia/interstitial.html
16. ESHO: European Society for Hyperthermic Oncology. *: Endoluminal hyperthermia* [online]. [cit. 2017-04-10]. Dostupné z: http://www.esho.info/professionals/hyperthermia/endoluminal.html
17. ESHO: European Society for Hyperthermic Oncology. *: Regional hyperthermia* [online]. [cit. 2017-04-10]. Dostupné z: http://www.esho.info/professionals/hyperthermia/regional.html
18. ESHO: European Society for Hyperthermic Oncology. *: Whole body hyperthermia* [online]. [cit. 2017-04-10]. Dostupné z: http://www.esho.info/professionals/hyperthermia/whole-body.html

19. VOLENEC, K. HANUŠ, J. ZÁMEČNÍK, J. Hypertermie - využití v klinické praxi *Radiační onkologie: Časopis pro radiační onkologii, radiobiologii a radiační fyziku*, Listopad 2001, 2001, s. 7 - 10, ISSN 1213−1695
20. ALBA Hyperthermia system. : *ALBA ON 4000* [online]. [cit. 2017-03-13]. Dostupné z: http://www.albahyperthermia.com/hyperthermia-ON4000.html
21. JONES, Ellen L., James R. OLESON, Leonard R. PROSNITZ, Thaddeus V. SAMULSKI, Zeljko VUJASKOVIC, Daohai YU, Linda L. SANDERS a Mark W. DEWHIRST. Randomized Trial of Hyperthermia and Radiation for Superficial Tumors. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2005, **23**(13), 3079-3085 [cit. 2017-05-08]. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.520. ISSN 0732-183x. Dostupné z: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.05.520
22. SPURNÝ, Vladimír a Pavel ŠLAMPA. *Moderní radioterapeutické metody*. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1999. 177s. ISBN 8070132671.
23. The International Commission on Radiation Units and Measurements. *Journal of the ICRU* [online]. 2010, **10**(1), NP.2-NP [cit. 2017-04-27]. DOI: 10.1093/jicru/ndq001. ISSN 1473-6691. Dostupné z: https://academic.oup.com/jicru/article-lookup/doi/10.1093/jicru/ndq001
24. INTERNATIONALCOLLABORATIVEHYPERT, C VERNON, J HAND, et al. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: Results from five randomized controlled trials. *International Journal of Radiation OncologyBiologyPhysics* [online]. 1996, **35**(4), 731-744 [cit. 2017-05-08]. DOI: 10.1016/0360-3016(96)00154-X. ISSN 03603016. Dostupné z: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/036030169600154X
25. *Hyperthermia Overview: Hyperthermia and Chemotherapy* [online]. [cit. 2017-05-10]. Dostupné z: http://www.albahyperthermia.com/hyperthermia_and_chemotherapy.html

26. DATTA, N.R., S. Gómez ORDÓÑEZ, U.S. GAIPL, et al. Local hyperthermia combined with radiotherapy and-/or chemotherapy: Recent advances and promises for the future. *Cancer Treatment Reviews* [online]. 2015, **41**(9), 742-753 [cit. 2017-05-11]. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.05.009. ISSN 03057372. Dostupné z: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305737215001048
27. MALLORY, Matthew, Emile GOGINENI, Guy C. JONES, Lester GREER a Charles B. SIMONE. Therapeutic hyperthermia: The old, the new, and the upcoming. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* [online]. 2016, **97**, 56-64 [cit. 2017-05-11]. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.08.003. ISSN 10408428. Dostupné z: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842815300184

10 SEZNAM POUŽITÝCH OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Stanovení cílových objemů podle ICRU 22
Obrázek 2: Dávkově-objemový histogram pacienta s nádorem ORL oblasti, kde červená křivka představuje cílový objem PTV, fialová CTV tumor, oranžová GTV, zelené křivky mozkový kmen, pravé a levé příušní žlázy a tmavě fialová křivka znázorňuje míchu 24
Obrázek 3: Ozařovací vzdálenost SSD a SAD 26
Obrázek 4: Průběh tepla ve zdravé a v nádorové tkáni při stejných podmínkách ohřevu 30
Obrázek 5: Typické blokové uspořádání termoterapeutické soupravy 32
Obrázek 6: Souprava ALBA ON 4000 pro lokální hypertermii používaná v Nemocnici Na Bulovce 34
Obrázek 7: Termoterapeutická souprava pro celotělovou hypertermii 36
Obrázek 8: Přístroj ALBA ON 4000 42
Obrázek 9: Teplotní monitorování v reálném čase 45
Obrázek 10: Počítačový kontrolní systém ALBA ON 4000 46
Obrázek 11: Procentuální úbytek nádorové masy v obou skupinách 51

11 SEZNAMU POUŽITÝCH TABULEK

Tabulka 1: Komplementární účinky hypertermie a radioterapie při léčbě nádorových onemocnění 39
Tabulka 2: Druhy aplikátorů u přístroje ALBA ON 4000 44
Tabulka 3: Počet mužů a žen ve skupině 1 s hypertermií a skupině 2 bez hypertermie a jejich nádorová stádia. Dále průměrný, maximální a minimální věk. 49
Tabulka 4: Tabulka pacientů, u kterých se porovnávala změna objemové masy nádoru 50