

**ČESKÉ VYSOKÉ
UČENÍ TECHNICKÉ
V PRAZE**

**FAKULTA
BIOMEDICÍNSKÉHO
INŽENÝRSTVÍ**



**BAKALÁŘSKÁ
PRÁCE**

2019

**ČENĚK
KREJČÍ**



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

Fakulta biomedicínského inženýrství
Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva

Radioterapeutické metody terapie adenomu hypofýzy

Radiotherapy methods of pituitary adenoma

Bakalářská práce

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví
Studijní obor: Radiologický asistent
Vedoucí práce: MUDr. Petr Jelínek

Čeněk Krejčí

Kladno, květen 2019



ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Krejčí** Jméno: **Čeněk** Osobní číslo: **465483**
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:

Radioterapeutické metody terapie adenomu hypofýzy

Název bakalářské práce anglicky:

Radiotherapy Methods of Pituitary Adenoma

Pokyny pro vypracování:

Adenom hypofýzy je častou diagnózou. Mezi intrakraniálními nádory jsou zastoupeny až v deseti procentním podílu. Předmětem této bakalářské práce bude shrnout dnešní možnosti terapie adenomu hypofýzy, přičemž bude kladen důraz na radioterapeutické metody. Práce se bude dělit na dvě části - teoretickou a praktickou. V teoretické části se bude zabývat anatomickým a histologickým popisem hypofýzy, přesným vymezením pojmu adenom. V závěru se bude zabývat teoretickým popisem terapeutických metod se zvláštním zaměřením na radioterapeutické možnosti terapie. V praktické části se bude práce zabývat vybranými radioterapeutickými metodami používanými v reálné praxi a nastíní jejich výsledky. Závěrem této práce bude porovnání vybraných druhů terapií z praktické části této práce.

Seznam doporučené literatury:

- [1] PODZIMEK, František, Radiologická fyzika - Fyzika ionizujícího záření, ed. 1, České vysoké učení technické v Praze, 2017, 336 s., ISBN 978-80-87727-05-8
- [2] LIŠČÁK, Roman, Radiochirurgie gama nožem: principy a neurochirurgické aplikace, ed. 1, Praha: Grada, 2009, 239 s., ISBN 978-80-247-2350-1
- [3] BALKO, Jan, Zbyněk TONAR a Ivan VARGA, Memorix histologie, ed. 2, Praha: Triton, 2017, 584 s., ISBN 978-80-7553-249-7

Jméno a příjmení vedoucí(ho) bakalářské práce:

MUDr. Petr Jelínek

Jméno a příjmení konzultanta(ky) bakalářské práce:

Datum zadání bakalářské práce: **18.02.2019**

Platnost zadání bakalářské práce: **20.09.2020**


prof. MUDr. Leoš Navrátil, CSc., MBA, dr.h.c.
podpis vedoucí(ho) katedry


prof. MUDr. Ivaň Dylevský, DrSc.
podpis děkana(ky)

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem Radioterapeutické metody terapie adenomu hypofýzy vypracoval samostatně pouze s použitím pramenů, které uvádím v seznamu bibliografických odkazů.

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

V Kladně dne 15.05.2019

.....
podpis

Poděkování

Velmi rád bych poděkoval MUDr. Petru Jelínkovi za vedení této práce a za jeho neskonalou ochotu mi s prací pomáhat. Dále bych rád poděkoval fyzikálnímu úseku PTC zvláště pak Bc. Zuzaně Poulové, oddělení plánování radioterapie z FNM jmenovitě panu Ing. Tomáši Veselskému, Ph.D a panu Ing. Lukáši Knyblovi Ph.D. za rady i pomoc nejen při shánění údajů pro praktickou část. V neposlední řadě bych chtěl poděkovat panu Adamu Šimarkovi za korektury a psychickou oporu.

Abstrakt

Adenom hypofýzy je frekventované nádorové onemocnění, které může být symptomatické, ale může být i asymptomatické. V dnešní době se adenomy hypofýzy řeší až v případě, kdy dojde k projevení symptomů, preventivní vyšetření nejsou prováděna kvůli radiační zátěži.

K diagnostice se používají různé postupy. Dnes se mezi tyto postupy řadí vyšetření endokrinologická, radiodiagnostická a vyšetření zorného pole.“

Léčba adenomů hypofýzy se dělí na farmakologickou terapii, chirurgickou terapii a radioterapii. Každá z těchto terapií má svou šanci na vyléčení popřípadě zaléčení pacienta. V dnešní době se nejčastěji používá chirurgická terapie nebo farmakoterapie v závislosti na vlastnostech adenomu hypofýzy, až následně se přistupuje k radioterapeutickým metodám.

Dnes se používají čtyři radioterapeutické metody a to: VMAT technika, protonová terapie, Leksellův gama nůž a Cyber knife.

Každá z těchto metod má své výhody a nevýhody, mezi nimiž je i rozdílná dávka na kritické struktury v okolí ozařovaného objemu. Porovnání těchto metod je v dnešní době velmi komplexní úkol, který si zaslouží pozornost většího množství výzkumníků. Tato práce nastíní základní výhody i nevýhody některých druhů radioterapie a bude je diskutovat.

Klíčová slova

Adenom hypofýzy; radioterapie; IMRT; Protonová terapie; Gama-nůž; Cyber-knife

Abstract

Pituitary gland adenoma is a frequent tumorous disease, which may or may not cause symptoms. Pituitary gland adenoma is treated nowadays only in cases when it causes symptoms. Preventative examinations are not done, because of radiative stress.

There are a few diagnostic procedures. Nowadays biochemical, endocrinological, radiodiagnostic or examination of the field of view are used.

Treatment of pituitary gland adenoma is divided into radiotherapy, pharmacological and chirurgical therapies. Each of above has its chance to be successful in the treatment of pituitary gland adenoma or it can at least suppress some of the symptoms of this disease.

Currently chirurgical or pharmacotherapical procedures are used, depending on the adenoma's properties, if these procedures are not possible, then radiotherapical methods are approached.

These days four radiotherapeutical methods are available: VMAT procedure, proton therapy, Leksell's gamma knife and Cyber knife.

Each of them has its positives and negatives, including different dose on critical/important structures in the vicinity of the irradiated/exposed volume.

Comparison of these methods is nowadays a very complex task, with deserves the attention of many scientists. This treatise outlines the main positives and negatives of some types of radiotherapy and will discuss them.

Keywords

Pituitary adenoma; radiotherapy; IMRT; Proton therapy; Gama-knife; Cyber-knife

Obsah

1	Úvod	10
2	Současný stav	11
2.1	Hypofýza	11
2.1.1	Přední lalok hypofýzy (Adenohypofýza).....	12
2.1.2	Zadní lalok hypofýzy (Neurohypofýza).....	15
2.1.3	Střední lalok (Pars intermedia).....	18
2.2	Principy diagnostických metod	18
2.2.1	Skiagrafický rentgen	19
2.2.2	Výpočetní tomografie (CT)	23
2.2.3	Magnetická rezonance (MR).....	25
2.2.4	Pozitronová emisní tomografie (PET)	27
2.2.5	Biochemické laboratorní vyšetření	27
2.3	Adenom.....	32
2.4	Adenom Hypofýzy	33
2.4.1	Epidemiologie	33
2.4.2	Dělení adenomů hypofýzy	33
2.4.3	Klinické projevy adenomů hypofýzy	35
2.4.4	Diagnostika adenomu hypofýzy	36
2.5	Terapie adenomu hypofýzy	38
2.5.1	Farmakoterapie adenomu hypofýzy	38
2.5.2	Chirurgická terapie	41
2.5.3	Radioterapeutické metody	45
3	Cíl práce.....	67

4	Metodika	68
5	Výsledky.....	69
5.1	Porovnání výsledků terapií adenomů hypofýzy (data z článků).....	69
5.2	Porovnání radioterapeutických plánů.....	70
5.2.1	Plán pro terapii protonovým svazkem.....	71
5.2.2	Plán pro terapii fotonovým svazkem technikou VMAT.....	76
5.2.3	Porovnání VMAT techniky a terapie pomocí protonového svazku 81	
6	Diskuze	87
7	Závěr	89
8	Seznam použitých zkratk.....	90
9	Bibliografie	93
10	Seznam použitých obrázků	103
11	Seznamu použitých tabulek	104

1 ÚVOD

Toto téma jsem si vybral kvůli velké proměnlivosti nejen symptomů adenomu hypofýzy ale i velké variabilitě v možnostech terapie. Zároveň se nabízí možnost porovnání rozličných aspektů jednotlivých terapií, což otvírá velké pole působnosti pro budoucí výzkumy a dává této práci možnost stát se prvním malým kouskem mozaiky, ze které by jednoho dne mohli těžit nejen výzkumníci, ale hlavně pacienti.

Předem je nutné podotknout, že porovnávání radioterapeutických metod pomocí srovnání radioterapeutických plánů je obtížná a obsáhlá disciplína, u které nepanuje shoda v metodice ani mezi odbornou veřejností. Nejjednodušší porovnání je porovnání některých hodnot např. dávky na kritické orgány nebo odchylky od předepsané dávky, avšak existují i komplexnější porovnání radioterapeutických plánů, které zohledňují mimo jiné i náchylnost plánu např. na přesnost nastavení pacienta.

V dnešní době se pro léčbu adenomů hypofýzy využívá nemalé množství různých technik terapií, které můžou, ale nemusí být kombinovatelné.

Ve své bakalářské práci nejprve stručně popíši anatomii hypofýzy, základní informace o vybraných hormonech, které hypofýza produkuje. Dále přiblížím adenom hypofýzy jakožto nádorové onemocnění a popíši hlavní rysy fotonové a protonové terapie a tyto terapie se pokusím srovnat. Z toho následně sestavím porovnání účinnosti daných terapií podle radiační zátěže na okolní tkáň.

2 SOUČASNÝ STAV

2.1 Hypofýza

Hypofýza, nebo také podvěsek mozkový, latinsky glandula pituitaria, je vnitřně sekreční žláza, která má nejčastěji délku 10 mm, šířku 11–13 mm a výšku 6 mm. Obvykle nabývá hmotnosti mezi 0,5-0,7 g. Přičemž ženy mají hypofýzu větší než muži. Hypofýza se během těhotenství mírně zvětší. [1] Tato žláza je lokalizována za chiasmem optiku v takzvaném tureckém sedle (sella turcica). [2]

Ve spojení s hypothalamem je hypofýza stěžejní orgán řízení hormonálního systému lidského těla. Produkuje celou řadu hormonů působících přímo na cílové tkáně či řídících funkci cílových vnitřně sekrečních žláz, čímž reguluje hladiny jimi produkovaných hormonů, a to i v závislosti na věku. [3]

Dle histologické stavby můžeme hypofýzu rozdělit na tři laloky, a to na lalok přední (adenohypofýza – viz kapitola 2.1.1), lalok zadní (neurohypofýza 2.1.2) a lalok střední (pars intermedia 2.1.3) [4]. Podle některých zdrojů [2] se pars intermedia řadí pod adenohypofýzu. Laloky hypofýzy se liší nejen hormony, které produkují [5], ale i svým prenatálním vývojem (adenohypofýza má původ v Rathkeho výchlípce spolu s pars intermedia a neurohypofýza má původ v původně duté části mezimozku. [2]

Arteriální zásobení hypofýzy zajišťují aa. Hypophysiales superiores et inferiores, které navazují na a. carotis interna. [2]

Venózní zásobení je poskytováno v. hypophysialis (sinus cavernosus). [2]

Histologicky je popisováno vnější pouzdro (capsula) z kolagenního vaziva z něhož prostupují směrem dovnitř úzké vazivové trámce, kolem nichž jsou lokalizovány cévy i nervy. [4]

2.1.1 Přední lalok hypofýzy (Adenohypofýza)

Adenohypofýza se dá rozdělit na tři menší oddíly, a to na pars distalis, pars intermedia a pars tuberalis [2]. Tyto části se liší nejen svou lokalizací, funkcí, ale i svou schopností histologicky se obarvit. [4]

I přes všechny tyto rozdíly se však dá konstatovat, že adenohypofýza má histologickou stavbu tvořenou z pruhů a folikul, které jsou zasazeny mezi retikulární vlákna a sítě kapilár. Vyskytují se zde buňky různé barvitelnosti histologickými metodami. [4] Nejčastěji jsou zastoupeny buňky chromofóbní a chromofilní. [2]

Chromofóbní buňky jsou charakteristické světlou cytoplasmou, která se nebarví ani acidickými ani bazickými barvivy. Buňky chromofilní jsou charakterizovány tím, že v cytoplasmě mají drobná zrnka, která se velice dobře barví barvivy acidickými nebo bazickými. Podle čehož se dále tyto chromofilní buňky dělí na eosinofilní a bazofilní. [4] Podle tohoto klíče dělíme buňky adenohypofýzy na eosinofilní alfa buňky a bazofilní beta buňky. Pomocí speciálních histologických metod se dají rozlišit i jednotlivé podskupiny v bazofilních i eosinofilních buňkách. Buňky chromofóbní pak získaly označení gama buňky. [4]

Eosinofilní buňky odpovídají například za produkci růstového hormonu – somatotropinu (STH) a prolaktinu (PR). [4]

Somatotropin ovlivňuje růst organismu, proteosyntézu, štěpení (lýzu) lipidů a tvorbu cukrů. V závislosti na věku se při patologické hladině tohoto

hormonu může projevit několik syndromů. Mezi nejznámější syndromy patří například nanismus, kterýžto je zapříčiněn nedostatkem STH během dětského věku. Dalším příkladem je gigantismus, který má původ ve vysoké hladině STH během dětství. V neposlední řadě můžeme pozorovat akromegálii, což je onemocnění, které vzniká až po dokončení růstu. Je zapříčiněno vysokou hladinou STH a projevuje se nadměrným růstem koncových částí končetin a obličejové části.

Normální hodnoty STH se liší u dětí, žen i mužů. [3] Někteří odlišují normální hladinu i u novorozenců. [6] Normální hladina u dětí je v rozsahu 440–2200 pmol/l a to bez rozdílu pohlaví, u dospělých žen se hladina drží mezi 44-616 pmol/l a u dospělých mužů se hladina STH drží mezi hodnotami 18-44 pmol/l. [7]

Prolaktin má vliv na velké množství metabolických procesů, mezi nejmarkantnější místo působení můžeme uvést vývoj mléčné žlázy a její aktivaci k tvorbě mateřského mléka, z čehož vyplývá, že při těhotenství a laktaci se hladina tohoto hormonu fyziologicky zvyšuje. Avšak může dojít i k patologickému zvýšení hladiny tohoto hormonu, a to na patofyziologickém původu nádorů hypofýzy [8] či jako vedlejší účinek některých léčiv. Pokud se hladina prolaktinu dlouhodobě drží nad normálními hodnotami, tak se ve velkém procentu případů vyskytuje neplodnost. [5] Dále se projevují u žen poruchy menstruačního cyklu a galaktoreou. U mužů se zvýšené množství tohoto hormonu projevuje impotencí a výrazným poklesem libida. [9]

Normální hodnoty se mimo těhotenství pohybují 2-29 ng/ml, u gravidních žen se hodnota zvyšuje do rozmezí 10-209 ng/ml. [6] U mužů se za normální hodnoty považuje rozmezí 0-20 ng/ml. [7]

Bazofilní buňky jsou zodpovědné za produkci gonadotropinů – Folitropin – folikuly stimulující hormon (FSH), luteotropin-luteinizační hormon

(LH), hormon stimulujiící intersticiální buňky varlete (ICSH), thyrotropin (TSH), adrenokortikotropní hormon (ACTH) [4]

Folikuly stimulujiící hormon (FSH) ovlivňuje růst a funkci pohlavních orgánů. [5] U žen ovlivňuje růst vaječníků a vývoj stěny vaječnickových folikul, kde působí na buňky, ze kterých se skládá stěna folikul, které jsou odpovědné za tvorbu estrogenu. Návadkem je FSH nutný pro ovulaci a správný průběh celého menstruačního cyklu. U mužů je zase společně s dalšími hormony zodpovědný za růst semenotvorných kanálků. [3] Hladina folikuly stimulujiícího hormonu se liší u mužů i žen a dále se liší i v závislosti na věku dotyčné osoby. [6] Odchylkou od normálních hodnot tohoto hormonu, se tak může projevit celá škála onemocnění. Některé onemocnění se může vyskytovat u mužů i žen, mezi nimi můžeme jakožto příklady uvést například Klineferterův syndrom, Turnerův syndrom nebo mutace na FSH receptorech. [7] U mužů se vyšší hladina FSH může vyskytovat např. ve vyšším věku jako tzv. mužská menopauza, poškození varlat z různých příčin, jakožto další příklad lze zde uvést alkoholismus, chemoterapie nebo ozáření, [7] mezi další možné příčiny se řadí hormonální léčba, nebo nádory. [6] Naopak snížení hladiny FSH u mužů je zapříčiněno nedostatečnou produkcí samotného hormonu. [7] U žen se vyšší hladina FSH vyskytuje v průběhu menopauzy, v rámci hormonální terapie nebo u některých nádorových onemocnění. Nižší hladina FSH u žen může signalizovat výraznou podvýživu či podváhu, popřípadě rychlý úbytek hmotnosti, zastavení produkce vajíček, nedostatečnou tvorbou hormonů, těhotenstvím či dalšími stavy. [7]

Normální hodnoty FSH se pohybují u mužů před pubertou mezi 0-5 IU/l, v průběhu puberty nabývají hodnot 0,3-10 IU/l a v dospělosti se ustálí mezi 1,5-12,4 IU/l. U žen se normální hodnoty pohybují před pubertou mezi 0-4 IU/l, v průběhu puberty 0,3-10 IU/l, v době po pubertě, ale před menopauzou

nabývá hodnot 4,7-21,5 IU/l a v menopauze se ustálí na hodnotách 25,8-134,8 IU/l. [7]

2.1.2 Zadní lalok hypofýzy (Neurohypofýza)

Neurohypofýza se napojuje infundibulem (*stopkou*) na mezimozek resp. na hypothalamus. [2]

Na mikroskopické úrovni se dají rozlišit dvě základní struktury neurohypofýzy. První skupinou jsou neurogliové buňky – pituicyty, které se řadí mezi makroglie. [3] Pituicyty oplývají vřetenovitým tvarem a četnými výběžky [2]. Zastávají však jen podpůrnou roli pro další skupinu mikroskopických struktur, které nalezneme v neurohypofýze, a to pro nervová vlákna. [4] Další skupinou struktur je samotné cévní zásobení, kterým je samotná neurohypofýza vyživována. [2]

Infundibulum se vyznačuje stejnou stavbou jakou má i samotná neurohypofýza. [4] Převážná část nervových vláken se přiřazuje do tzv. neurosekretiční dráhy. [2]

Díky své stavbě se neurohypofýza dá znázornit několika histologickými metodami. Samotné pituicyty se dají znázornit přehledným barvením hematoxylin-eosin. Avšak touto metodou se neznázorní jejich výběžky, které se však dají znázornit různými impregnacemi. [4]

Sekrece hormonů se odehrává z axonů truncu hypothalamohypophysalis. [2]

Další její funkcí je i schraňování hormonů, které mají svůj původ v jádrech mezimozku. [3]

Mezi významné hormony vyplavované z neurohypofýzy patří například antidiuretický hormon (ADH) a oxytocin, které se tvoří v mezimozku. [3] Tyto hormony mají cyklický tvar a obsahují pouze 9 aminokyselin. [10]

Antidiuretický hormon (vasopresin) je významný pro správnou funkci ledvin. Antidiuretický hormon (ADH) se váže na receptory vasopresinového typu; mezi tyto receptory se řadí: V1 receptory (tento typ se dělí na podtypy V1a a V1b) a V2 receptory. V dnešní době je lépe zmapována funkce V2 receptoru. Když se na V2 receptory, které jsou umístěny ve stěně sběrných kanálků v ledvinách, naváže ADH, dochází ke zvýšení zpětné resorpce vody, tato voda se následně navrácí do krve. Tímto procesem se následně zvyšuje koncentrace moči, tj. dochází k její zhušťování. Z molekulárně-biologického hlediska je tento proces zajišťován stimulací váčků s předpřipravenými akvaporinovými kanály. Ke stimulaci těchto kanálů dochází po zvýšení vnitrobuněčné koncentrace cAMP po navázání ADH na receptor typu V2. Antidiuretický hormon však působí i na V1 receptory. Receptory typu V1a jsou lokalizovány na vnitřním povrchu některých žil a tepen, větší výskyt registrujeme v cévách močového měchýře a kůže. Přes reakci ADH s receptorem V1a dochází ke zužování těchto cév. Vasopresinové V1b receptory se nachází na buňkách, které jsou odpovědné za produkci ACTH v předním laloku hypofýzy. [3] Dále ADH svými účinky reguluje množství sodíku, osmolalitu [6] a také krevní tlak [11]. Normální hodnoty se pohybují mezi 1-5 pg/ml. [12] Pokud se vyskytne příliš nízká hladina ADH, může se projevit celá řada symptomů například nízká osmolalita séra či zvýšení příjmu tekutin. Další možností, která by vedla k podobným příznakům jako příliš nízká hladina ADH, je nedostatečná nebo úplná netečnost receptorů ledvinných distálních tubulů. [13] Jeden ze syndromů, který se rozvíjí při nedostatečné sekreci případně netečnosti receptorů, je diabetes insipidus, někdy označována jako žíznivka. Diabetes insipidus má dva druhy – centrální a renální. Centrální typ má svůj původ nedostatečné sekreci ADH

v neurohypofýze, kdežto renální typ je způsoben nedostatečnou odezvou receptorů v proximálních tubulech. [13] Oba druhy mohou být buď vrozené, nebo získané. Vrozené bývají na genetickém základě, kdežto získané mají celou řadu příčin – mezi ně se řadí například úrazy, nádory nebo některé infekce. [13] Žíznivka se projevuje polyurií, žízní, polydipsií a dehydratací. [12] Příliš vysoká hladina ADH se vyskytuje u syndromu neadekvátní sekrece antidiuretického hormonu (dále jen SIADH) [13], a to z rozličných důvodů, mezi něž patří například nádory, některá onemocnění CNS (mezi tyto choroby se řadí např.: CNS lupus, abscesy, atrofie mozečku, traumata v oblasti hlavy, meningitis rozličného původu, schizofrenie, Wernickeho encefalopatie a jiné), některá vážná plicní onemocnění (mesenteliomy, empyem, atelektáza, cystická fibróza a nebo pneumonie rozličného původu), některé drogy a léky. [6] SIADH se projevuje hyponatrémií, snížením osmolality, zvýšením koncentrace moči, zadržováním vody v organismu – tvorbou otoků a v extrémních případech i volnou tekutinou v tělních dutinách. [11] Zvýšení ADH se dále zaznamenalo u některých dalších onemocnění, avšak toto zvýšení nebylo signifikantní a ve většině případů nedošlo k rozvoji symptomů. Mezi tyto onemocnění patří například Syndrom Guillain-Barré, roztroušená skleróza, epilepsie a další. [13]

Oxytocin je zodpovědný za stahy hladké svaloviny v děloze, nejen při porodu, ale i při pohlavním dráždění, dále ovlivňuje správnou funkci hladké svaloviny ve stěně mlékovodů, téměř zanedbatelný účinek má i na stahy hladké svaloviny v cévách. [3] Dále se oxytocinu přisuzují i vlivy na lidskou psychiku. [14] Hladina Oxytocinu se liší v závislosti na věku, pohlaví, těhotenství a laktaci. [3]

2.1.3 Střední lalok (Pars intermedia)

Tato část hypofýzy je umístěna na rozhraní adenohipofýzy a neurohipofýzy, a to ve velmi úzké oblasti. Skládá se z několika různě velkých folikul. [2]

Jednotlivé folikuly mají stěnu tvořenou z jednovrstvého kubického epitelu a jsou vyplněny sekretem s homogenním charakterem. [4] Mezi jednotlivé folikuly vystupují z adenohipofýzy buněčné trámce, které produkují hormony. [2] Tyto trámce jsou tvořeny dvěma druhy buněk, které se liší svou barvitelností. Tyto buňky jsou bazofilní, anebo chromofóbní. [4]

Vývojově se pars intermedia přiřazuje jakožto pozůstatek z vývoje adenohipofýzy. Tato část produkuje skupinu hormonů, které jsou na chemické úrovni podobné kortikotropinu. Avšak významný účinek na lidský organismus se jim nepřisuzuje. Jedinou výjimku z tohoto pravidla tvoří melanotropin, který se podílí na úrovni pigmentace. [3]

2.2 Principy diagnostických metod

V dalších kapitolách budou zmiňovány diagnostické metody, které se používají při diagnostice nejen adenomů hypofýzy. Proto se v této kapitole zaměřím na principy těchto metod.

2.2.1 Skiagrafický rentgen

U této metody se využívá vlastnosti tkáně zeslabit RTG záření, kteréžto je potom zachycováno na film, folii nebo na detektor. [15]

Srdcem rentgenového přístroje je samotná rentgenka. Rentgenka se skládá z katody a anody. Tyto součástky jsou umístěny ve vakuovém prostředí. [15] Pouzdro bývá vyrobeno z odolného materiálu (slitiny kovů). Tento obal má v části, skrze kterou vychází fotonový svazek, ztenčenou stěnu, čímž se snižuje množství hmoty, kterou musí fotonový svazek projít. Mezi další součástky samotné rentgenky se řadí rotor, stator, chladící kapalina a přídatný plášť, ve kterém se nachází chladící kapalina. [16]

Katoda je nejčastěji tvořena tvořena spirálovitě navinutým vláknem. Toto vlákno může být tvořeno slitinou wolframu a thoria. [17] Na katodě vnikají termoemisi elektrony. Katoda je napojena na žhavicí obvod s elektrickým proudem odpovídající 0,5-10 A a napětím 6-12 V. Transformátor, který je zdrojem žhavicího napětí i proudu, zaručuje možnost plynulé regulace obou těchto hodnot. [15] Proud procházející katodou katodu zahřeje až na úroveň, kdy se dosáhne Edisonova efektu, při kterém se uvolní elektrony. [17] Elektrony jsou urychlovány a směrem k anodě. [15] Anoda je zapojena do dalšího obvodu. Tento obvod je napájen z autotransformátoru, který umožňuje regulaci napětí i proudu skokově i plynule. Přičemž rozmezí napětí je v rozmezí 20-150 kV (u některých druhů rentgenek může být i nižší napětí). [15] Anodové napětí odpovídá za urychlení elektronů směrem k anodě. [17] Za udržení vysokého

napětí odpovídá vysokofrekvenční generátor, který je zapojen do běžné elektrické sítě (240 V/400 V). [15] Urychlené elektrony směřující k anodě se zastaví o anodu. Kinetická energie elektronů se tímto zastavením přeměňuje na dva druhy energií, a to na elektromagnetickou a energii termální. Přičemž elektromagnetická energie je využívána – jedná se o brzdné záření, naproti tomu je termální energie nežádoucí, proto se využívá chladících prostředků, či technických opatření, které zabraňují přehřátí anody. [18] Anoda jako taková může být buď rotační nebo pevná. Pevná anoda se dnes již téměř nepoužívá. Její konstrukce se skládá z wolframového terčíku, který je připevněn na měděný vodič. Wolframový terčík není umístěn kolmo k ose trajektorie elektronu, ale je pod určitým úhlem. [17] Přehřívání u pevného druhu anody se zabraňuje zavedením chladícího zařízení do měděné části anody (v měděné části je dutina, kterou je přiváděna chladící kapalina), popřípadě chlazením měděné části zevním systémem. [15] Dalším druhem anody je rotační anoda. Rotační anoda je složena z terčíku (směs rhenia a wolframu), který je přichycen na molybdenovou podstavu, u které je jako základ používán grafit. [17] Rotační anoda se otáčí, čímž se zvětší plocha ohniska a anoda se zahřívá rovnoměrněji. Další podtypy rotační anody jsou stratony a vektrony. Anody typu straton využívají další katody, které generují magnetické pole, které mění lokaci ohniska, resp. můžeme změnou intenzity magnetického pole vytvořit více ohnisek. Při procesu změny vektoru elektronů vzniká z kinetické energie 99 % termální energie a pouze 1 % brzdného záření ve formě fotonů. [15] Dalším typem elektromagnetického záření vznikající při používání rentgenky je charakteristické záření. Toto záření vzniká při přechodu elektronů z vyšší energetické vrstvy elektronového obalu do nižší energetické vrstvy. Tímto procesem se vyzáří jeden nebo více fotonů, které mají v součtu energii, která se rovná rozdílu energií v jednotlivých vrstvách. [18]

Výsledné rentgenové záření je složeno ze dvou částí, a to z brzdného záření a záření charakteristického. [18] Toto rentgenové záření je filtrováno pomocí filtru z Al nebo Cu o různých tloušťkách. [17]

Výsledný filtrovaný homogenní svazek fotonů je usměrněn směrem k pacientovi. [15] Fotony reagují s hmotou pacienta několika způsoby. Interakce mezi RTG zářením a hmotou pacienta závisí na energii fotonů. RTG záření nabývá energií v rozsahu od desítek po stovky keV. Při této energii se objevují následující interakce – fotoelektrický jev a Comptonův rozptyl. [19]

K fotoelektrickému jevu dochází, pouze pokud má foton větší energii, než je vazebná energie elektronu v elektronovém obalu, avšak je pravděpodobnější u nízkých energií. Tento elektron je vyražen z elektronového obalu. Na uvolněné místo v elektronovém obalu se přemístí elektron z vyšší vrstvy. Při tomto procesu dochází k vyzáření fotonu charakteristického záření s energií shodnou s rozdílem energií vrstev. [18]

Při Comptonově rozptylu dochází k vyražení valenčního elektronu. Přičemž dochází k pružnému rozptylu energie fotonu. Foton, po ztrátě části své energie, pokračuje po jiné trajektorii (libovolný směr), naproti tomu elektron je vyslán po trajektorii pouze ve směru inverznímu k původní trajektorii fotonu. [18]

Po průchodu fotonů pacientem a interakcemi s jeho hmotou ztrácí fotonový svazek svoji homogenitu a část své energie. Následně dopadá na detektor, fólii, nebo film. [15]

Radiologické filmy se skládají z několika základních vrstev. A to ze základní vrstvy (báze), substrátu, emulze a ochranné vrstvy. Základní (také někdy označována jakožto bazální) vrstva je tvořena z triacetylcelulozy nebo

polyesteru a slouží jako pevný základ pro celý film. Substrát je vrstva, která odpovídá za správnou adhezi emulze a základní vrstvy. Bývá tvořena želatinou a rozličnými rozpouštědly. Emulze obsahuje bromid stříbrný rozpuštěný v želatině s příměsí zahušřovadel. Tato vrstva po vystavení IZ zčerná. Poslední vrstvou je vrstva ochranná. Tato vrstva je tvořena želatinou. Celková tloušťka filmu se pohybuje kolem 0,25 mm. [16]

Po ozáření fotony rentgenového záření se molekula AgBr rozpadne na iont stříbra. Právě toto koloidní stříbro je odpovědné za vznik latentního obrazu. Latentní obraz se pak pomocí vývojký zviditelní. Přebytečné molekuly AgBr se rozpustí v ustalovači. Čímž vznikne výsledný obraz. Přičemž intenzita černě ve výsledném obraze je v přímé úměrnosti k množství záření, které skrze film prošlo. [15]

Radiologické filmy měly historicky několik variant. Každá varianta měla odlišné vlastnosti a našla rozličné použití v běžné praxi. Jakožto příklad podtypu můžeme uvést filmy ortochromatické, popřípadě filmy s vyšší citlivostí. [16]

Paměťové fólie uchovávají latentní obraz ve formě elektronového vzorce. Paměťová fólie má rozdílný nosič latentního obrazu – oproti filmům, které používají AgBr, využívají vrstvu, která je obohacena o europium. Fotony excitují europium v senzitivní vrstvě. Excitované molekuly europia se udrží v excitovaném stavu až do následného vyvolání pomocí speciálního stroje, který souběžně s vyvoláním fólii excitované europium vrátí do normálního stavu, čímž se fólie připraví na další použití. [15]

Flat panelový detektory (FDP) se dělí na dvě skupiny podle druhu konverze.

Flat panelové detektory s přímou konverzí jsou založené na fotovodivé vrstvě s obsahem amorfního selenu. Amorfní selen interaguje s energií fotonů rentgenového záření. Tímto způsobem se na vrstvě amorfního selenu vytvoří elektrický náboj. Tento náboj je pak převeden na výsledný obraz pomocí tzv. thin-film matice. [17]

Flat panely s nepřímou konverzí nejprve vytvoří latentní obraz a následně převede tento latentní obraz na konečný snímek. Jako scintilační médium je využívána vrstva CsI. Když dochází k interakci CsI s fotony rentgenového záření, tak se energie fotonů přemění zčásti na viditelné světlo. Viditelné světlo je následně převedeno pomocí fotodiod na elektrický náboj, který se dále počítačově zpracovává a slouží jako základní datový zdroj pro výsledný obraz. [17]

2.2.2 Výpočetní tomografie (CT)

Výpočetní tomograf je principem svého fungování podobný konvenčním skiagrafickým rentgenům. V konstrukci opět můžeme naleznout rentgenku a detektor, avšak naproti rentgenu, kde se vytvoří jeden snímek nebo série, se u CT tvoří několik stovek až tisíců snímků, které se následně rekonstruují do řezů. [17] Dalším markantním rozdílem je pohyb rentgenky po kruhové ose. Detektory jsou umístěny do vějíře proti rentgence. V dnešní době se množství detektorů pohybuje v rozsahu stovek – běžně se můžeme setkat i s více než třemi sty detektory. [15]

Rentgenka emituje rentgenové záření, které je po průchodu pacientem atenuováno (zeslabeno). Intenzita zeslabeného záření je měřena na detektorech. Díky informaci o zeslabení rentgenového záření je možné spočítat atenuační koeficient (koeficient zeslabení). Tento koeficient je měřen a definován pro každý sloupec hmoty nad jednotlivým detektorem. Měřením těchto koeficientů

z různých úhlů při rotaci rentgenky kolem osy otáčení nám umožní rekonstruovat řez pacientem v dané rovině. [16] Posunem pacienta a následným zopakování celého postupu můžeme vytvořit třídímenzionální obraz. [15]

K rekonstrukci obrazu se používají dva druhy algoritmů. Starším druhem rekonstrukce je tzv. zpětná projekce. Jejím principem je že zjištěné faktory v sloupcích, řádcích i diagonálách vydělíme počtem pixelů v řádku (popřípadě sloupci či diagonále). Výslednou hodnotou pro pixel je suma podílů v jednotlivém pixelu. [17] Tato metoda se již kvůli své nepřesnosti a velkému množství vznikajících artefaktů nepoužívá. [15]

Zpětnou rekonstrukci po přechodu na výkonnější výpočetní systémy nahradila iterativní rekonstrukce, která je sice náročnější na výpočty, avšak je mnohem přesnější a snižuje počet vznikajících artefaktů. [15] Iterativní rekonstrukce funguje na principu opakování iterací pro jednotlivé pixely. Tato rekonstrukce staví na nulové matici – matici, kde jedna hodnota odpovídá jednomu pixelu a jeho hodnota je nulová. V dalším kroku jsou přiřazeny jednotlivé faktory zeslabení k příslušným řádkům, sloupcům a diagonálám. Následně se hodnota ze sloupců vydělí počtem pixelů ve sloupci. Hodnoty, které vyšly, se vepíší do matice. Následně se faktory jednotlivých řádků vydělí počtem pixelů v řádku. Tímto způsobem získáme dvě hodnoty pro jeden pixel. Tyto hodnoty se zprůměrují a výsledný průměr se zapíše do pixelu. Následně se faktory z diagonál vydělí počtem pixelů v jednotlivých diagonálách a výsledné hodnoty pro jednotlivé pixely se opět zprůměrují s již existujícími průměry. Tento proces se celý opakuje, dokud nevznikne matice výsledného obrazu. [15]

Intenzity pixelu odpovídají denzitě vyšetřované tkáně v porovnání s vodou. Výsledný obraz je projekcí tohoto porovnání, jehož číselná hodnota je

v tzv. Hounsfieldových jednotkách (HU). [15] Lidské oko však není schopno odlišit více jak 30 odstínů šedi. [20] Lidské tkáně se pohybují ve vysokých rozmezích HU (kostem bývají přiřazovány hodnoty od 1000 HU, vzduch a plyny nabývají hodnot kolem -1000 HU a měkké tkáně se pohybují v řádech stovek HU). Proto se na digitálních obrazech z radiologických metod používá takzvané „okno“. Okna můžeme popsat jako rozsah HU, které se zobrazí, díky čemuž se měkké tkáně dají lépe rozeznat a hodnotit. [15] Avšak některé měkké tkáně i po použití správného okna mají svou denzitu tak blízkou, že jsou těžko rozeznatelné. [17] Proto se začaly používat kontrastní látky. Kontrastní látky zvyšují denzitu některých tkání, čímž umožňují snazší rozlišení těchto měkkých tkání. (Dnes se nejčastěji používají kontrastní látky s obsahem Jódu.) [15]

2.2.3 Magnetická rezonance (MR)

Jádra atomů veškeré hmoty oplývají svým kladným nábojem. Původcem tohoto náboje je proton. Protony jako takové jsou kladně nabitě částice, které (díky svému náboji) oplývají magnetickými vlastnostmi, mezi něž patří například to, že mají svůj severní a jižní pól a vytvářejí kolem sebe magnetické pole. Protony mají tendence k párování, čímž přirozeně zaniká jejich magnetický moment. [15]

Magnetická rezonance tedy pracuje pouze s takovými atomy, které mají lichý počet protonů v jádře. Mezi prvky, které jsou hojně zastoupeny v lidském těle a zároveň má lichý počet protonů patří vodík s protonovým číslem 1. [17]

Každé vodíkové jádro má kolem sebe magnetické pole, avšak orientace jádra je zcela náhodná. To se však změní v momentě, kdy se tato jádra vystaví vnějšímu magnetickému poli. Po vystavení silnému vnějšímu magnetickému poli se magnetické pole jader přeskupí buď do paralelních, nebo antiparalelních směrů. Jelikož rozdíl energií nutných ke změně směru do paralelního nebo

antiparalelního je malý, je pravděpodobnost jednoho či druhého směru velmi podobná, ne však stejná. U magnetizace pomocí 1,5 T je častější výskyt paralelního uspořádání. Výsledná magnetizace se dá vyjádřit jakožto suma magnetických momentů jednotlivých protonů. [15]

Vektor výsledné magnetizace ve vnějším magnetickém poli se pohybuje tzv. precesním pohybem. Precesní pohyb pak vykonává s Larmorovou frekvencí, která je závislá na síle vnějšího magnetického pole. Atomová jádra různých prvků nemají stejné frekvence precesního pohybu, proto se používají specifické frekvence RF pulzu pro jednotlivé prvky. Pokud se použije správná frekvence RF pulzu dochází k jevu magnetické rezonance. [15] Proces magnetické rezonance se dá popsat jakožto přechod mezi paralelním a antiparalelním vektorem magnetického pole s rozdílnou energií při kterém vzniká transversální magnetizace. [15]

Transverzální magnetizace se docílí tím, že se přidá radiofrekvenční pole, které je kolmé na hlavní magnetické pole. Tímto způsobem docílíme odklonění spinů protonů o devadesát stupňů. Po vymizení pulzu je precesní pohyb situován v okolí stálého magnetického pole, a to stále s Larmorovou frekvencí. V této chvíli lze detekovat na cívkách elektrické napětí, které je vytvářené právě tímto stavem. [15]

U běžných vyšetření se používají T1 relaxační časy a T2 relaxační časy. T1 relaxační čas lze zjednodušeně popsat jako čas, za který se šedesát tři procent jader vrátí k longitudinálnímu vektoru magnetizace. Oproti tomu T2 relaxační čas lze popsat jako čas, za který se rozfázují protony, které byly následkem magnetizace RF pulzem sfázované. Tzn. jde o časový úsek, za který se transverzální magnetizace přesune z maxima na třicet pět procent původní hodnoty. [15]

Zpracováním signálů ze snímacích cívek se následnou rekonstrukcí vytvoří řez. [16]

Během celého procesu dochází k chlazení cívek pomocí tekutého helia. [15]

2.2.4 Pozitronová emisní tomografie (PET)

Pozitronová emisní tomografie spadá pod vyšetření nukleární medicíny, při které se využívá pozitronové zářiče. Při β^+ přeměně se uvolňuje pozitron (částice opačná k elektronu), který po překonání vzdálenosti menší než několik mm anihiluje. [15] V místě anihilace s elektronem dochází k vyzáření dvou fotonů anihilačního záření s energií 512 keV. Tyto fotony jsou vyzářeny pod úhlem 180° . Tyto fotony jsou následně detekovány prstenci PET. Prstence PET jsou složeny z detektorů, které mají scintilátory na bázi LSO, GSO nebo BSO. [16] Fotony zachycené v prstenci (koincidenčním detektoru) si musí odpovídat ve svých vlastnostech (energie, koincidenční časové okno), jinak nejsou zaznamenány do výsledného obrazu. Dalším zpracováním tohoto signálu vzniká 3D obraz uložení radiofarmaka v těle pacienta. Dnes se na území ČR nejvíce jako radiofarmakum používá 2-18-F-fluoro-2-deoxy-D-glukózy. [15]

2.2.5 Biochemické laboratorní vyšetření

Pro biochemické vyšetření se mohou použít rozličné tělní vzorky, avšak pro běžné stanovení hormonů se používá krev a moč, přičemž výhodou krve je vyšší spolehlivost stanovení. [21]

Pro stanovení hormonů mohou být používány izotopové a neizotopové imunoanalytické metody. Pro tento druh stanovení je zapotřebí antigenních vlastností hormonu. [5]

Při imunoanalytických metodách se využívá reakce antigenu a protilátky, při které vzniká komplex antigen-protilátka. Antigen má na povrchu své molekuly specifickou chemickou strukturu (tzv. epitop), který je zodpovědný za vyvolání specifické imunitní odpovědi organismu. [22]

Pro stanovení antigenu je potřeba mít k dispozici mono- či polyvalentní protilátku pro stanovovaný antigen. Při laboratorních metodách se využívá převážně precipitačního principu, při kterém dochází při správné koncentraci antigenu a protilátky k tvorbě precipitátu. Avšak při nadbytku antigenu či protilátky dochází k rozpuštění precipitátu. [21]

Mezi kvalitativní metody využívající tohoto principu řadíme například imuno elektroforézu, imunofixační elektroforézu, radiální imunodifuzi dle Manciniové, nebo imunoprecipitační reakce v roztoku (imunoturbidimetrie, imunonefalometrie).

Kvantitativní metody (metody zhodnocující množství zkoumané látky) jsou například radioimunoanalýza a nekompetitivní enzymimunoanalýza. [5]

Radiální imunodifuze podle Manciniové spadá pod kvantitativní metody. K samotnému provedení je potřeba mít k dispozici vzorek a gel obsahující specifickou protilátku. Samotná metoda pak probíhá tak, že se aplikuje vzorek do gelu, kde následně probíhá reakce antigenu s protilátkou za vzniku precipitátu, který tvoří kolem místa aplikace vzorku kruhy. Výsledná koncentrace antigenu je přímo úměrná velikosti plochy kruhu precipitátu. [5]

Imuno elektroforéza spadá pod kvalitativní metody. U této metody se ponejprv rozdělí vzorek na jednotlivé chemické sloučeniny pomocí elektroforézy a následně se provede identifikace antigenů pomocí monovalentních či polyvalentních protilátek. (Protilátky difundují do gelu z připravených žlábků. [21])

Imunofixační elektroforéza se svým provedením a principem podobná imuno elektroforéze. Vzorek se rozdělí pomocí elektroforézy. Avšak v následném kroku se na nosič s rozdělenými frakcemi vzorku položí fólie s obsahem protilátek (ať už monovalentních nebo polyvalentních). [5] Tímto způsobem se pak jednotlivé sloučeniny ve frakcích dají identifikovat. [21]

Imunonefelometrie spadá pod kvalitativní metody. Při této metodě reaguje antigen a protilátka za vzniku komplexu antigen-protilátka. Tento komplex precipituje, tato precipitace se projeví formou zákalu v roztoku. Následně se provede nefelometrie, při které je intenzita zákalu úměrná koncentraci antigenu. [22]

U nefelometrie zjišťujeme množství rozptýleného světla procházejícího nehomogenním roztokem, při dodržení úhlu devadesáti stupňů. [5]

Radioimunoanalýza (RIA) je metoda, díky které lze stanovit v rozmezí 1 ng/l až 1 pg/l. Při této metodě dochází nejdříve k navázání protilátky značené radioizotopem na zkoumanou látku. V dalším procesu se přebytečné značené protilátky odstraní ze zkoumaného vzorku a následně se změří jeho aktivita, která je úměrná koncentraci antigenní struktury. [21]

U nekompetitivní imunanalýzy se využívá dvou protilátek, z čehož je jedna pevně navázána na pevnou fázi a je neznačená a druhá je rozpuštěna v roztoku a je značená (např. radioizotopem). [5] Při této metodě se nejprve zkoumaný vzorek nechá reagovat s neznačenou protilátkou (na pevné fázi), přičemž je protilátka v nadbytku, následně se rozpouštědlo z vzorku odstraní promytím a následně se přidá značená protilátka, která je opět v nadbytku. [21] Takto připravený vzorek se nechá inkubovat a následně se přebytky značené protilátky znovu promyjí. Následným měřením zjistíme koncentraci antigenu. [5]

Chromatografické metody využíváme k identifikaci a následnému kvantitativnímu stanovení hormonů nebo jejich metabolitů. Touto metodou lze stanovit většina hormonů i metabolitů. Chromatografické metody využívají dvou nemísitelných fází (mobilní a stacionární). Na nepohyblivé fázi dochází k dělení materiálu na jednotlivé sloučeniny na základě rozdílné afinity ke stacionární fázi. Pohyblivá fáze je nosičem, ve kterém jsou stanovované látky rozpuštěny. Při stanovování sledujeme rozdílný retenční čas a dráhu. [21]

Chromatografické metody se dají dělit podle skupenství pohyblivé fáze, a to na kapalné a plynové chromatografie. Další dělení je podle fyzikálních vlastností stacionární fáze. Při tomto dělení rozlišujeme plynovou chromatografii, kapalinovou chromatografii a tenkovrstvou chromatografii. [5]

Plynová chromatografie používá jako mobilní fázi N_2 . Vzorek je pomocí atomizéru odpařen a poté je tento plyn smísen s N_2 . Následně je vzorek pomocí mobilní fáze unášen kolonou, kde se opět dělí dle afinity se stacionární fází. Tato metoda je velmi citlivá, avšak pomalá a cenově náročná. [23]

Kapalinová chromatografie probíhá při laboratorní teplotě a její princip se velmi podobá principu plynové chromatografie. Tzn. vzorek je rozpuštěn v pohyblivé fázi (voda, líh, methanol, aceton aj.) a dále je analyzován detektorem. [24]

U tenkovrstvé chromatografie se využívá adsorbentu (chromatografický papír nebo tenká vrstva např. mikrokrytalické celulózy nebo silikagelu), který je pevně zachycen na podložce (např. ze skla nejčastěji však na hliníkové desce). Vzorek je nanesen na stacionární fázi. Mobilní fáze vzlíná po stacionární fázi a zároveň unáší vzorek s sebou, takto dochází k rozdělení jednotlivých složek vzorku na základě jejich afinitě k pevné fázi. Dalším krokem je obarvení chromatogramu a následné vyhodnocení pomocí pravítka či pohledem. [25]

Fotometrické a fluorometrické metody vyžadují specifickou přípravu vzorku. Při této přípravě se ze vzorku separuje stanovovaný hormon. Tento hormon se následně stanovuje za pomoci substrátu, který reaguje s hormonem a následnými chemickými reakcemi dá vzniknout zabarvení stanovovaného roztoku. Intenzita zabarvení odpovídá aktivitě hormonu. [5]

2.3 Adenom

Adenomy jsou takové benigní (pomalu rostoucí, ohraničené, nemetastazující) nádory, při kterých dochází k nekontrolovatelnému bujení žláзовých buněk, přičemž si ale nádorové buňky zachovávají podobnost ve vzhledu i ve funkci ke zdravé buňky, což znamená, že i když je samotný adenom nádor benigní, ohrožuje zdraví či život člověka nadměrnou produkcí hormonů. [26] Čehož se dá využít u diagnostiky (viz kapitola 2.2.5) Z tohoto vyplývá, že adenomy postihují žlázy endokrinní i exokrinní a tudíž se terapie i diagnostika musí přizpůsobit jednotlivým adenomům a to podle různých hledisek (nejen lokalizace ale i dostupnost pro chirurgické vynětí, možnost kompenzace hormonální léčbou etc.). [26] V této bakalářské práci se zaměřím, kvůli obsáhlosti tématu, pouze na adenom hypofýzy.

2.4 Adenom Hypofýzy

2.4.1 Epidemiologie

Adenom hypofýzy patří mezi časté onemocnění hypofýzy. Ve skupině intrakraniálních nádorů je zastoupena v 10–15 % podílu. [27] [28] Prevalence je 20/100 000 obyvatel, přičemž incidence se pohybuje mezi 1,5-2 nové případy na 100 000 obyvatel za rok. [27] Většina adenomů hypofýzy je klinicky němá (bezpříznaková) tudíž se diagnostikuje až post mortem – při studiích 14 % a při radiologických kontrolách až v 22 % případů. [27] Odborné zdroje [27] [9] uvádí, že výskyt je častější u žen než u mužů, a to v poměru 2:1. Nejčastější výskyt je u žen ve 3-4. deceniu. [9]

Přímý původce adenomu hypofýzy zůstává v drtivé většině případů (více než 95 %) nezjištěn. [29]

2.4.2 Dělení adenomů hypofýzy

Adenom hypofýzy se řadí mezi solidní nádory. Oplývá měkkou konzistencí a mívá ve většině případů pouzdro. Jeho barva je růžová s příměsí šedi. Histologicky buňky adenomů hypofýzy ztrácí globulární uspořádání [9], které je typické pro hypofýzu samotnou. [4] Poznatek, zda se na histologické úrovni nalézá pleomorfita jader, samotný neurčuje malignitu adenomu hypofýzy. [9]

Adenomy hypofýzy mají svůj původ v předním laloku. [27] K jejich zařazení používáme několik kritérií. Nejčastější dělení je založeno na schopnosti buněk adenomu vyplavovat hormony. Zde rozlišujeme dvě skupiny – adenomy funkční a afunkční. [28] Afunkční adenomy jsou takové adenomy, které buď neprodukují žádný hormon, nebo ho produkují v klinicky nevýznamném množství. [27] Afunkční nebo klinicky němé adenomy se

vyskytují až v 54 % podílu. [29] Funkční adenomy naproti tomu produkují klinicky významné množství hormonu, které ovlivňuje funkce celého organismu. [28]

Další parametr, podle kterého se adenomy dají porovnávat, je jejich samotná velikost. Zde se uplatňuje dělení na mikroadenomy, makroadenomy a gigantické makroadenomy. Mikroadenomy jsou takové tumory, které se svou velikostí nepřevyšují v žádném svém rozměru 1 cm. Naproti tomu makroadenomy přesahují aspoň v jednom rozměru 1 cm, ale nepřekračují hranici 5 cm. [9] Makroadenomy se vyskytují zhruba v 50 % případů. [29] Gigantické makroadenomy mají v nějakém svém rozměru více než 5 cm. [9]

Funkční adenomy se dále dělí podle toho, jaký orgánový systém ovlivňují. Podle tohoto systému dělíme adenomy na somatotropní, gonadotropní, kortikotropní, laktotropní (prolaktinomy) a tyreotropní. [28] Prolaktinomy se vyskytují mezi 32-66 % ze všech případů, adenomy produkující somatotropin se vyskytují v 8-16 % případů. [29]

Dále můžeme použít dělení adenomů podle jejich histologické stavby, kde rozlišujeme původ buněk. Podle tohoto rozdělení máme skupinu adenomů z nulových buněk, jejichž imunohistochemické rozbory neprokazují aktivitu žádného hormonu hypofýzy. Tento typ je málo častý. [9] Druhý typ jsou němé adenomy, které u imunohistochemického vyšetření vykazují produkci pozměněných hormonů, nebo hormonů nepozměněných, avšak v takovém množství, které nemá klinické projevy. Další jsou řídce granulované formy, které jsou histologicky nerozlišitelné od němých adenomů. Na rozdíl od němých typů jsou ale řazeny k funkčním adenomům. [9]

V neposlední řadě můžeme dělit adenomy hypofýzy na ty, které tvoří metastázy, a na ty, co je netvoří. Avšak vzdálené metastázy tvoří pouze 0,1-0,2 % adenomů hypofýzy. [29]

2.4.3 Klinické projevy adenomů hypofýzy

Klinické projevy se váží na charakteristiku adenomu samotného. Nicméně základní společné rysy se dají najít u afunkčních adenomů, kde se symptomy odvíjí od konkrétní tkáně, která je utlačována. [9] U funkčních adenomů se symptomy váží na konkrétní hormon, který je vylučován ve zvýšeném množství. [27]

Afunkční adenomy mají tendenci utlačovat tkáně ve svém okolí, mezi ně patří například samotná hypofýza, chiasma optikum (jeho utlačování se využívá při diagnostice), okohybné nervy (nejčastěji n. abducens, oculomotorius naproti tomu nejméně n. trochlearis), [9] Podle utlačované tkáně se projevují i symptomy. Pokud je utlačováno chiasma optikum, objevuje se porucha perimetru zorného pole [9], která se projevuje bitemporální hemianopsií. [27] Pokud jsou zasaženy okohybné nervy, dochází k jejich paréze, s čímž souvisí i špatné pohyby očních bulev a atrofie papil n. II na očním pozadí. [27] Pokud je utlačována samotná hypofýza, což se děje u naprosté většiny afunkčních adenomů, tak bývají postiženy hormonální dráhy, resp. se snižuje tvorba hormonů. [28] Obvykle bývá první utlačována tvorba gonadotropních hormonů (FSH), jako druhá je utlačována dráha růstového hormonu, nakonec TSH spolu s ACTH. [27] Je zde i možnost, že jsou utlačeny veškeré hormonální dráhy hypofýzy, v tento okamžik mluvíme o tzv. panhypopituitarismu. [9] Pokud se jedná o gigantický makroadenom, dají se očekávat i symptomy z utlačování jiných míst mozku (temporální, nebo frontální lalok) [28]. V některých případech má takovýto gigantický makroadenom, za podmínky že směr růstu je supraselární, na svědomí i

obstrukční hydrocefalus, kterýžto je způsoben utlačením třetí mozkové komory a obstrukci foramen Monroi. [9] Pokud se vyskytne krvácení do adenomu hypofýzy, můžeme pozorovat oftalmoplegii, která může být doprovázena dalšími neurologickými poruchami včetně rozličných stupňů poruch vědomí. [9]

Klinické projevy funkčních adenomů hypofýzy se shodují se symptomy, které jsou způsobeny nadprodukcí jednotlivých hormonů (tyto symptomy jsou popsány více). [8] Dále je možnost, že se projeví symptomy z utlačování okolí hypofýzy. [9] Mezi nejčastější funkční adenomy hypofýzy se řadí prolaktinom (nadprodukce prolactinu), dále adenomy, které tvoří růstový hormon a adenomy tvořící ACTH.

2.4.4 Diagnostika adenomu hypofýzy

V dnešní době se v diagnostice adenomů hypofýzy využívá několik modalit a vyšetření. V první řadě dochází k zachycení symptomů, které lékaře upozorní na onemocnění, a následně lékař doporučí pacienta na další dovyšetření. [29]

V dnešní době patří mezi vyšetření první volby magnetická rezonance (aspoň s výkonem 1,5 T). Tato modalita poskytne přehled intrakraniálního prostoru včetně tureckého sedla. [27] U tohoto vyšetření se provádí T1 vážený obraz, T1 vážený obraz s kontrastem, T2 vážený obraz, FLAIR a může se doplnit o funkční magnetickou rezonanci. [15] Šířka řezů se pohybuje kolem 1 mm. [9] U vyšetření adenomu hypofýzy je potřeba rozlišit mikroadenomy a makroadenomy. Makroadenomy mají velmi podobnou intenzitu signálu jako šedá hmota mozková, ale záleží i na dalších proměnných např. zda nedošlo ke krvácení do hmoty adenomu hypofýzy. [16] U mikroadenomů má rozhodující roli dynamické zobrazení, při kterém se mikroadenom nejdříve nesytlí (tento

stav trvá přibližně do 3. minuty [9]) a následně se dosycuje až na úroveň zdravé hypofýzy. [27] Na T1 obrazu má mikroadenom stejnou intenzitu signálu jako zbytek hypofýzy. [16]

Další modalitou, která se dá použít na vyšetření adenomu hypofýzy je CT zobrazení. [27] Nicméně tato modalita se používá méně často, kvůli horšímu rozlišení měkkých tkání než u MR. Je ale stále využívána, pokud má pacient kontraindikované vyšetření MR. [16] Provádí se CT hlavy s kontrastem. [27] Při tomto vyšetření se však adenom hypofýzy sytí velmi podobně jako zdravá hypofýza a v nativním zobrazení se drží též podobných hodnot jakožto zdravá hypofýzy (okolo 40 HU). [16]

U makroadenomů se může použít i vyšetření pomocí PET-CT. Zde se využívá zvýšené kumulace 2-¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glukózy v samotném adenomu hypofýzy. Na snímcích se tudíž objevuje jakožto hypersignální. Nicméně kvůli nízkému rozlišení není tato metoda vhodná k vyšetření mikrodenomů. [16]

Angiografické vyšetření (přesněji DSA) může mít přínos pro vyloučení cévních lézí (např. hemangiomy), které mohou vyvolávat falešně pozitivní diagnózu adenomu hypofýzy. [9]

V historii se používal i RTG vyšetření lby, avšak toto vyšetření kvůli své malé vypovídající hodnotě bylo vyřazeno z diagnostického procesu adenomu hypofýzy. [27]

U každého podezření na adenom hypofýzy je potřeba provést celou řadu krevních rozborů. V rámci těchto rozborů se vyšetřuje, zda se jedná o afunkční, nebo funkční adenom hypofýzy. [26]

2.5 Terapie adenomu hypofýzy

Terapie adenomů hypofýzy je ovlivňována nejrůznějšími faktory, mezi něž řadíme mimo jiné druh adenomu, jeho aktivitu a rychlost růstu aj. Na základě těchto poznatků existují různé terapie. Mezi těmito terapiemi můžeme nalézt farmakologická terapie, neurochirurgickou terapii s radiochirurgické terapie či radiologické teleterapeutické metody, Nicméně při terapiích se nejčastěji uplatňují kombinace těchto terapeutických metod.

2.5.1 Farmakoterapie adenomu hypofýzy

Adenomy hypofýzy mají různou hormonální aktivitu, proto se výběr farmaka orientuje podle klinických laboratorních vyšetření, které určí který hormon a v jakém množství je v nadprodukci. [9]

Prolaktinomy jsou nejčastější druh adenomů hypofýzy. Pacienti jsou v první řadě indikováni k léčbě pomocí hormonů, které se řadí mezi dopaminergní androgeny (např. karbегolin nebo bromokriptin). [30] Tyto hormony využívají fyziologického mechanismu, který za normálních okolností snižuje produkci prolaktinu. [31] Přesněji řečeno inhibičního mechanismu, ve kterém dopamin skrze D2 dopaminové receptory inhibuje řetězec tvorby a vylučování prolaktinu z laktotrofních buněk. [30]

Bromokriptin (sumární vzorec: $C_{32}H_{40}BrN_5O_5$) se dnes prodává ve formě tobolek, které mohou obsahovat 2,5 mg účinné látky. Bromokriptin se dává 2,5 mg večer, tato dávka se následně postupně zvyšuje. [31] Množství tohoto léku se následně orientuje podle hladiny prolaktinu v krvi pacienta. [30]

Kabergolin (sumární vzorec: $C_{26}H_{37}N_5O_2$) se podává ve stejné lékové formě jako bromokriptin [31], avšak v rámci jeho delšího biologického poločasu se dává jednou až dvakrát týdně. Dávka se upravuje podle hladiny prolaktinu v krvi pacienta. Jedna tobolka obsahuje z pravidla 0,5 mg účinné

látky. [30]

Mezi nežádoucí účinky těchto dvou léků můžeme řadit např. nauzeu, závratě, posturální hypertenzi, hlad, slabost a ve výjimečných případech se mohou objevit i psychické poruchy. [30] Kabergolin má nižší frekvence výskytu nežádoucích reakcí než bromokriptin. [31]

Účinek obou dvou účinných látek je srovnatelný, a to u osmdesáti šesti procent mikroadenomů je zaznamenán pozitivní dopad těchto léčiv. [31] U makroadenomů je účinek zaznamenáván pouze u sedmdesáti sedmi procent. Zmenšení o více jak jednu polovinu se dosáhne u dvou pětin nemocných. [31]

Pacienti s mikroadenomem farmakologickou léčbu podstupují až do konce života. Již po dvou letech terapie se hladina prolaktinu ustálí v mezích normální hladiny. [30]V případě, že se opravdu ustálí hladina, je možnost vyšetřit pomocí MR hypofýzu, v případě že není patrné zvětšení, nebo je patrné výrazné zmenšení objemu, pak je možnost léky postupně vysazovat. Vysazení je také nutné v případě těhotenství pacientky. [31]

U aktivních adenomů hypofýzy se sekrecí růstového hormonu se jako metoda první volby používá chirurgické či radiologické terapie. [29] Pokud výše zmíněné terapie nejsou účinné, nebo jsou z rozličných důvodů kontraindikovány, tak je potřeba přistoupit k farmakoterapii. [31] Ta spočívá v podávání somatostatinových analogů. Místo účinku těchto analogů je v somatostatinových receptorech (SSTR 1-5). [9] Dnes se nejčastěji používají depotní formy octreotidu a lanreotidu. Obě dvě tyto účinné látky ovlivňují SSTR, přičemž vyšší účinek prokazují pro SSTR2 a jen o málo menší účinek pro SSTR5, přičemž minimální afinitu prokazují pro SSTR3. Je pravděpodobné, že afinita k jednotlivým somatostatinovým receptorům je v závislosti na účinku terapie adenomů hypofýzy. [31]

Léková forma ocreotidu v minulosti byla injekční roztok, který se podával intramuskulárně několikrát denně v závislosti na průměrné hladině

somatotropinu v krvi pacienta. Dnes se již upřednostňují formy s delším biologickým poločasem, které se podávají stále i.m. v rozmezí dávky 20-30 mg. Aplikuje se pouze jednou za čtyři týdny, opět v závislosti na hladině somatotropinu v krvi pacienta. [31]

Lantreotid se podává subcutálně jednou za přibližně čtyři týdny v dávce 60-120 mg v podávaném roztoku. [29]

Normalizace hladiny somatotropinu se zdaří u padesáti až sedmdesáti procent pacientů, nicméně zmenšení samotného adenomu hypofýzy se docílí pouze v šedesáti šesti procentech případů. K lepší prognózá docházíme v případě, že se jedná o aktivní smíšený adenom hypofýzy. [31]

Mezi společné nežádoucí reakce na tuto farmakoterapii řadíme například průjemy, dyspeptické obtíže a cholecystolithiasy. [29]

U aktivních adenomů hypofýzy produkující ACTH závisí na míře závislosti na vnějším dodáváním ACTH. Zde je terapií první volby chirurgické řešení. [32] Pokud však dojde k navrácení nemoci po operaci, neúspěšné operaci, anebo při kontraindikované operaci, je pacient odkázán na jiné možnosti léčby. Další možností je radioterapie, avšak i ta nemusí uspět. Proto se jako další možnost používá farmakoterapie. [27]

Jakožto účinná látka se na území České republiky používá ketokonazol, který se používá i na mykózy. Tato látka inhibuje steroidogenezi, čímž upravuje hodnotu ACTH v krvi. [29]

Další účinnou látkou, která se dnes používá, je pasireotid. Pasireotid se používá třikrát za den a množství účinné látky, které se za den může podat, se pohybuje v rozmezí 250-500 mg. Tato látka se používá ve spojení s kabergolinem vykazuje synergický účinek. Při této kombinaci se hladina ACTH ustálí až u padesáti tří procent pacientů. Oproti tomu, když se používá pasireotid samotný, tak je účinnost pouze u jedné čtvrtiny pacientů. [31]

Mezi nežádoucí reakce zde patří například zvýšení glykémie, která může být zvýšená až do té míry, že je potřeba léčbu ukončit. [27]

Adenomy produkující TSH jsou velice vzácné, a i u těchto adenomů je terapií první volby chirurgická terapie. [27]

Farmakologická léčba je shodná s léčbou adenomů produkujících somatotropin. Jediným rozdílem je účinnost terapie, přičemž u adenomů produkujících TSH se ustálení produkce TSH v normálních hodnotách dosahuje ve třech čtvrtinách případů. Alespoň signifikantního snížení TSH se dosahuje u devadesáti procent a u devadesáti pěti procent pacientů se dosáhne normální hladiny hormonů štítné žlázy v krvi pacienta. [31]

Ani u afunkčních adenomů hypofýzy se farmakoterapie dostává až na pomyslný chvost pořadí terapií. Přičemž terapií první volby je chirurgický zákrok následovaný radioterapeutickými metodami. [27]

U takovýchto adenomů se přistupuje k farmakoterapii až při opětovnému vypuknutí onemocnění. Pokud se však jedná o zcela afunkční adenomy, pak se ani farmakoterapie neuplatňuje. Pokud se jedná o klinicky němé adenomy, tak se k přesnější diagnostice využijí imunohistochemické metody. Následně se nasadí farmakoterapie, která odpovídá stanovenému hormonu. [31]

2.5.2 Chirurgická terapie

Chirurgická terapie je nejčastější volbou při terapii adenomu hypofýzy. Dnes se využívá několik přístupových cest do selární oblasti – dle nich se taktéž dělí operační výkony na transcraniální a transsfenoidální. Z čehož je dnes ve větší míře využíván přístup transsfenoidální [33].

Cesty transcraniálního přístupu byly popsány již v roce 1914 a svého času (do sedmdesátých let minulého století) byla frekvence jejich využívání na našem území vysoká. Nicméně dnes se transcraniální přístup do lebky používá pouze u menšiny případů terapie adenomu hypofýzy, a to asi v jedno procentu chirurgických výkonů. [29] Indikace k chirurgickému vynětí touto cestou je podmíněna adenomem s tužší konzistencí, u kterého by bylo nebezpečí neúplného či komplikovaného vynětí skrze transsfenoidální zákrok, či by bylo velké riziko komplikací při samotném transsfenoidálním výkonu. Všechny transcraniální i transsfenoidální výkony resekce adenomu hypofýzy se provádějí za úplné anestezie. [33]

Samotný transcraniální přístup můžeme provést třemi způsoby, a to unilaterálním subfrontálním přístupem, frontolaterálním (pteritoriálním) přístupem, nebo transventrikulárním přístupem. [9]

Unilaterální subfrontální přístup má nejvyšší frekvenci používání mezi ostatními transcraniálními přístupy pro adenom hypofýzy. Při tomto přístupu se nejprve provede lumbální drenáž a odpustí se určité množství mozkomíšního moku. Vypuštění mozkomíšního moku lze též docílit vypuštěním liquoru ze subarachnoideálního prostoru. Následuje mírné nadzvednutí čelního laloku mozku. Dalším krokem je identifikace struktur v odhalené oblasti následované samotným vynětím adenomu. [33]

Frontolaterální přístup se využívá pouze v malém množství extrakcí adenomů. Jeho provedení se opodstatňuje paraselárním umístěním adenomu hypofýzy. Při provedení pronikáme do lebky skrze Silviovu rýhu. Následně odpustíme liquor, mírně nadzdvihneme temporální a čelní lalok mozku, čímž se obnaží ipsilaterální optický nerv a arteria karotis. Dále se pokračuje samotným vynětím adenomu. [34]

Transventrikulární přístup je použit pouze v případě, že adenom prorostl a vyplnil třetí mozkovou komoru, popřípadě se šíří do postranních

mozkových komor. Při této metodě se přístup zajišťuje transkortikálně, nebo transkalózně. [9]

Transsfenoidální přístup je nejčastěji používaný pro resekce adenomů hypofýzy. Tento výkon se řadí mezi mikroinvazivní neurochirurgické výkony s vysokou úspěšností. [27]

K dosažení tohoto přístupu se může použít pouze jeden nosní průduch – u tohoto postupu mluvíme o tzv. mononostrální technice, nebo o využití dvou nosních průduchů – zde hovoříme o binostrální technice. [34]

Při mononostrální technice se využívá specificky upraveného instrumentária. U binostrální techniky se levou nosní dírkou zaobírá asistent, který např. odsává, popřípadě používá endoskop. Avšak nutným pravidlem to není. [33]

U obou těchto technik je potřeba multidisciplinárního lékařského týmu, ve kterém jsou zastoupeni nejen odborníci z neurochirurgie, otolaryngologie, anesteziologie a chirurgie. [27]

K samotnému zákroku dochází po přípravách jak ze strany pacienta, tak i ze strany zdravotnického personálu. Lékaři se musí podrobně seznámit s přesnou anatomickou stavbou lebky pacienta. Pacient musí být seznámen formou informovaného souhlasu se všemi potřebnými informacemi o průběhu samotného zákroku. [9]

Předoperační vyšetření pacienta obsahuje mimo jiné i MR a CT oblasti hlavy. Dle těchto snímků si lékaři naplánují samotný postup operace.

Mezi instrumentářiem používaným k těmto výkonům patří například 0 stupňový endoskop (2,7 mm a 4 mm), mikrodebridery rovné (2,9 mm a 4,0 mm), nebo různé kyrety. [34]

Samotný výkon začíná uvedením pacienta do celkové anestezie. Dále se podávají medikamenty na zvýšení vazokonstrikce ve strategických místech výkonu, k tomuto účelu se podává jednoprocenního roztoku lidokainu ve

směsi s epinefrinem (v poměru 1:100 000). Mezi takovéto strategická místa se řadí sphenoidální arterie. K posílení tohoto účinku se dají použít i hemostatika (trombin apod.). Tento proces mají ve své direkci anesteziologové a chirurgové. [35]

Dalším krokem je sphenoidektomie. [33] U tohoto výkonu se pomocí endoskopu nalezne os sphenoidale. Dále se tato kost penetruje a vzniklý otvor se rozšíří o 1-2 mm laterálně i superiorně. Při rozšiřování se snažíme zachovat, v mezích možností, arteriální i žilní zásobení oblasti výkonu. Dalším krokem je retrakce mucosy která obsahuje septální arterii. Tím se obnaží kost ležící pod touto mucosou a tu samou lze vyjmout, čímž se zajistí přístup do sphenoidálního sinu. [35]

Následně se přistoupí k posteriorní septectomii, při které se vynětím posteriorního septa zajistí bilaterální přístup ke sphenoidálnímu sinu. [34]

Takto připraveným přístupem pokračuje zákrok resekci zadní stěny sphenoidu. Takto se odhalí turecké sedlo. [33]

Dalším krokem je pak odstranění intersinálního septa. K tomuto účelu se používá vysokorychlostní vrtačka. [35]

Výkon pokračuje neurochirurgickou resekci adenomu. Ta probíhá nejdříve opatrným vynětím odhaleného tureckého sedla. Dalším krokem je incize dury – tímto způsobem zabráníme krvácení. Následně se skrze rozřízlou duru jemně a postupně vyjme veškeré množství adenomu. [35]

Posledním krokem je zpětná plastika a zástava krvácení, která se ale ve všech případech neprovádí. [34]

Při tomto výkonu se může objevit velké množství komplikací. Jakožto únik liquoru, poškození arterií v oblasti výkonu, anebo alergická reakce na podaná léčiva. [35]

2.5.3 Radioterapeutické metody

Ionizující záření (IZ) účinkuje na tkáň různými způsoby. Obecně se účinky dají rozdělit na účinky fyzikální, chemické a biologické. [18]

Fyzikální účinky jsou závislé na charakteru záření, energii záření a náboji částice. [19] V klinické praxi se dnes běžně používají fotony, elektrony a protony. [9]

Elektrony spadají pod přímo ionizující lehké nabitě částice, které dále spadají pod řídce ionizující částice. V rámci radioterapie se využívají vysokoenergetické elektrony, které se vyrábí na urychlovačích částic. Elektrony jsou pro svůj charakter využívány pro ozařování lokalit, které jsou snadno dostupné (mezi indikace spadají např. melanomy nebo jiné kožní tumory). Elektrony jako takové mají velmi krátký dolet, ve tkáni se pohybuje do 1 cm v závislosti na fyzikálních vlastnostech tkáně. Elektrony nejsou používány pro terapii adenomu hypofýzy, tudíž se jim dále již věnovat nebudu. [18]

Protony spadají pod přímo ionizující těžké nabitě částice, které spadají do skupiny hustě ionizujících částic. Při průchodu prostředím velmi silně ionizují v závislosti na počáteční energii. Lineární dosah záření pro protony se pohybuje v závislosti na počáteční kinetické energii a materiálem, kterým prochází. [36] Avšak pokud protonový svazek o energii mezi 4 a 10 MeV prochází tkání, tak je lineární dosah do 1,1 mm. [18] Protony mají velmi výhodný průběh lineární ionizace. [37] Průběh ionizace protonů se totiž vyznačují tzv. Braggovým píkem – tzn. většina energie protonu je odevzdána okolnímu prostředí až na pomyslném konci doletu. [18]

Fotony spadají pod nepřímo ionizující záření elektromagnetického charakteru. Fotony vykazují lineární přenos energie, avšak na velmi krátkém úseku u vstupu do tkáně dochází ke zvýšení dávky, tato oblast se nazývá oblastí build-upu. [19]

Dále se u radioterapie objevuje další druh interakce IZ s hmotou a to

díky vyšší energii používaného svazku částic. Touto interakcí je tvorba elektron-pozitronových párů. Při tvorbě elektron-pozitronových párů dochází k interakci fotonu a jádra atomu, kde se foton přemění na elektron a pozitron. Elektron i pozitron získají kinetickou energii z fotonu. Po její ztrátě dochází k anihilaci pozitronu s elektronem a vyzářením fotonů anihilačního záření. Podmínkou k této interakci je energie fotonu větší než 1,022 MeV. [18]

Kvůli rozmanitosti ionizujícího záření bylo potřeba zavést veličiny, které IZ přesně popíší, a to nejen kvůli využití v klinické praxi, ale také kvůli radiční ochraně. Mezi tyto veličiny spadají například lineární přenos energie (LET), absorbovaná dávka (D), nebo střední energie (E_{str}). [27]

Střední energie je definována pomocí následujícího vzorce:

$$E_{str} \cong (0,3 \div 0,4) \cdot E_{max}$$

Kde E_{str} je střední energie IZ a E_{max} je maximální energie, kterou lze očekávat. Jednotkou pak je eV. [18]

Absorbovaná dávka (D) je definována pomocí následujícího vzorce:

$$D = \frac{\Delta E}{\Delta m}$$

U kterého je D je absorbovaná dávka, Δm je hmotnost hmoty, která přijímá energii a ΔE je rozdíl energie v hmotě před a po interakci s IZ. Jednotkou je Gy. [16]

Lineární přenos energie (LET) je definován pomocí následujícího vzorce:

$$LET = \left(\frac{dE}{dl} \right) \Delta$$

U kterého dl je dráha ionizace, dE je energie ztracená ionizací hmoty. Jednotkou je $J\ m^{-1}$. V běžné praxi se ovšem používá spíše jednotka $eV\ \mu m^{-1}$. [18]

V okamžiku, kdy IZ interagovat s živou hmotou, ovlivní ji nejdřív na úrovni fyzikální, fyzikálně-chemické, chemické a nakonec na biologické úrovni. [19]

Fyzikální účinky na tkáň jsou stejné jako u jakékoli jiné hmoty – dochází k ionizaci a excitaci hmoty. [18] Pro excitaci lidské plasmy je zapotřebí pouze malého množství energie (33 eV). [19] Tato energie vychází z vodné povahy plasmy. Avšak výše zmíněná energie platí pro nenabitě částice (jako např. fotony), nabitě částice svou povahou můžou ionizovat prostředí samotnou svou přítomností. V obou případech tímto způsobem vznikají ionty.

Na úrovni fyzikálně-chemické ionty vzniklé na fyzikální úrovni ovlivňují své okolí. Tímto způsobem vznikají volné radikály. [18]

Dnes je uznávána radikálová teorie, která říká, že většina účinku IZ na živou tkáň probíhá skrze vytvoření volných radikálů z molekul vody. Dle této teorie molekula vody vstřebá energii a vypudí elektron, čímž získá kladný náboj. Následně takto ionizovaná voda reaguje s neionizovanou vodou za vzniku H_3O^+ a OH^\bullet . Následně reaguje volný elektron s molekulou vody za vzniku tzv. hydratovaného elektronu, který má redukční účinky. [17]

Starší teorie, která se ukázala jen jako méně pravděpodobná, hovoří o tom, že ionizující záření interaguje s důležitými molekulami např. DNA, čímž dochází k jejich poškození. [18]

Na úrovni chemické dochází ke vzájemným reakcím volných radikálů s jinými chemickými látkami v organismu. Mezi tyto látky můžeme zařadit například DNA, RNA, AMK, nebo samotné buňky. [19]

Na úrovni biologické dochází již na reakci organismu na změny v prostředí. Tato změna prostředí se nejdříve projeví na úrovni jednotlivých buněk, kde se projeví smrtí buňky (buněčnou deplecí), mitotickou smrtí buňky,

změnou cytogenetické informace, částečnou či úplnou destrukcí proteinů, nebo oxidativním stresem. [19]

Buněčná deplece je proces, při kterém dochází k téměř okamžité denaturaci buňky či jejich životně nutných organel v důsledku vystavení IZ. Tento jev nepatří mezi nejčastější, protože vyžaduje relativně velkou dávku IZ na buňku. [18]

Mitotická smrt buňky je naproti tomu jev častější. Při tomto jevu dochází k ztrátě schopnosti buňky dál se dělit, což je způsobeno poškozením struktur, které nejsou nutné pro život buňky, ale pro její rozmnožení jsou zcela nezbytné. [17]

Se změnou cytogenetické informace se setkáváme, pokud IZ nenarušilo organely potřebné pro reprodukci buňky, avšak pozměnilo některé z účastníků transkripčního procesu – tzn. pozměněny jsou v drtivé většině případů molekuly DNA. Takto vzniklé změny se následně přenášejí na další dceřiné buňky. Změny na DNA mohou spadat podle rozsahu poškození pod změny bodové, genové, či chromozomální. [38]

Lidský organismus je však schopen následky poškození zmírnit některými svými reparačními procesy, avšak jejich účinnost má své meze a zároveň dochází k chybovosti reparačních procesů. Mezi tyto procesy patří reparace, reoxygenace, redistribuce a regenerace. [17]

Reparace probíhá již na úrovni samotné dvoušroubovice DNA. Při tomto procesu dochází k opravným procesům na poškozené DNA. Průběh reparace závisí na druhu poškození DNA. Pro radioterapii je nejdůležitějším typem interakce IZ s buňkou ve formě zlomů na DNA, ale mezi další interakce IZ s buněčnou DNA patří např. poškození bazí, cross-linky uvnitř DNA a lokální denaturace. Tyto defekty mohou nastat jednotlivě, ale častěji vznikají dohromady. Poškození DNA se vyznačuje tzv. zlomy (přerušeni dvoušroubovice DNA). V praxi rozlišujeme jednoduché a dvojité zlomy na DNA. Reparace DNA probíhá buď na přímou opravou DNA vlákna, nebo

nahrazením úseku DNA z jiného zdroje. [19]

Oprava DNA může probíhat několika různými mechanismy. Mezi nejméně častý patří mechanismus, který je schopen obrátit proces poškození a tímto způsobem opravit DNA. Tento mechanismus se uplatňuje například u poškození pomocí UV světla. Při tomto procesu se poškodí struktura pyrimidinových dimerů. Tímto způsobem se na dvoušroubovici tvoří cyklobutany s dvojnou vazbou mezi pátým a šestým uhlíkem. Tato změna na struktuře znemožňuje správný proces transkripce DNA. K rozpojení takového cyklobutanu buňka využije procesu fotoreaktivace. Při kterém dochází k využití energie viditelného spektra k rozpojení cyklobutanu. Tímto způsobem dochází k obnovení původní struktury DNA. Další formou přímé opravy je oprava DNA po poškození z reakce alkylovaných agens a DNA. Při tomto poškození vzniká z guaninu O⁶-methylguanin. O⁶-methylguanin je komplementární bázi s thyminem. Čímž se odlišuje od guaninu, který je komplementární s cytosinem. Tento proces je však vratný, a to pomocí enzymu O⁶-methylguanin methyltransferáza. Tento enzym zvrátí reakci, při které vznikl O⁶-methylguanin, a tak je opět obnovena původní struktura DNA. [38]

Další možností reparace DNA je excize poškozené části. Nicméně pro správný průběh je nutné, aby se jednalo o jednoduchý zlom. [17] U tohoto procesu pak dochází k rozpoznání poškozené části dvoušroubovice a tato poškozená část je odstraněna. Tímto způsobem vznikne v místě, kde byla DNA poškozena, volné místo – resp. chybí jedno vlákno. Toto vlákno je potom dosyntetizováno pomocí obvyklých mechanismů. Tento způsob reparace patří mezi nejčastější. [38]

Reparace pomocí dosyntetizování se může dále rozdělovat podle velikosti odstraňované části - takto rozlišujeme báзовou excizi, nukleotidovou excizi a mismatch opravu. Báзовá excize odstraňuje a nahrazuje pouze jednotlivé báze, nukleotidová je již prováděna v rozsahu celého nukleotidu. Mismatch oprava je používána až po dosyntetizování nové DNA. [38]

Příkladem báze excize je navázání uracilových částí DNA. Při tomto procesu je chybná molekula uracilu nejprve rozpoznána následně odstraněna a na konci nahrazena správnou komplementární bází. Uracil se může v DNA vyskytovat na podkladě dvou mechanismů. V prvním případě je uracil ve formě dUTP (deoxyuridin trifosfát) zařazen do DNA na místo thyminu. Druhým způsobem je deaminace cytosinu v DNA. Tento proces se vyskytuje častěji. Excize uracilové báze je iniciována pomocí DNA-glykosilázy. Tento enzym štěpí vazbu mezi bází (s obsahem uracilu) a cukernou složkou DNA. Tento enzym je též schopen rozpoznat a iniciovat opravu jiných poškození. Výsledkem činnosti DNA-glykosilázy vzniká formace, kde chybí báze – tato formace se nazývá apurická nebo apirimidinová – většinou se však označuje pouze jako AP místo. Takovéto AP místo je následně opraveno pomocí enzymu AP-endonukleázy. [38]

Pokud se na DNA vyskytne větší množství poškození, dochází k opravě DNA pomocí nukleotidové excize. [18] Při tomto procesu je odstraněn celý oligonukleotid. V celém procesu se uplatňuje několik enzymů. Za rozpoznání poškození je zodpovědný XPA enzym. Za rozpletení DNA je zodpovědný enzym XPB. Za iniciaci samotné opravy je zodpovědný enzym XPC. Enzym XPD pak má opět funkci helikázy stejně jako XPB. V další návaznosti enzym XPA aktivuje XPF (což je heterodimer k ERCC 1) a XPG – kteréžto vytvoří opravný komplex. XPG a XPF spadají pod endonukleázy. Na základě tohoto procesu se na místo, kde se chybějící řetězec DNA dosyntetizuje. [38]

V rámci mismatch opravy se po obnovení DNA zkontroluje za pomoci příslušných enzymů, popřípadě se aktivují další řetězce oprav.

Těmito způsoby se opravují jednoduché zlomy na DNA. Pokud nastane situace dvojitých zlomů, má buňka jiné mechanismy. [19] Mezi mechanismy opravy dvojitých zlomů patří homologní rekombinace a nehomologní připojení řetězců. [38]

Při homologní rekombinaci dochází k nalezení shodné sekvence DNA

s poškozenou částí, a následně je poškozená DNA opravena podle vzoru nepoškozené DNA. Genetická informace je zachována a nedochází k mutaci.

[38]

Nehomologní připojení řetězce je pro buňku jednodušší, ale hrozí vysoké riziko mutací, protože při tomto procesu dochází k napojení DNA bez předlohy. [38]

Regenerace je proces, který probíhá na úrovni tkání. Při tomto procesu organismus nahrazuje poškozené tkáně tkáněmi novými. Celý proces regenerace se dělí do fází. [19]

V první fázi dochází k úbytku kmenových buněk, protože dochází k jejich diferenciaci, na podkladě velké potřeby nových buněk ve tkáních, aby byla zachována funkčnost tkání. Úbytkem kmenových buněk je však ovlivněna schopnost obnovovat tkáně. Funkčnost tkání je zachována, neboť v nich jsou obsaženy nové buňky. [17]

Ve druhé fázi dochází k akcelerované repopulaci kmenových buněk. Tento proces je spuštěn nedostatkem kmenových buněk. Organismus začne dělit kmenové buňky bez diferenciaci, a to i za cenu nedostatečného vyplavování či obměňování buněk ve tkáních. V této fázi dochází ke zhoršení funkcí tkání a projeví se časná radiační morbidita. [19]

Třetí fáze je fáze regenerace, při které je již populace kmenových buněk obnovena na dostatečnou hladinu a zároveň dochází k obnově tkání a jejich funkcí. V této fázi dochází k ústupu příznaků. [17]

Citlivost buněk a tkání na účinky IZ udává hodnota radiosenzitivity.

Čím vyšší radiosenzitivita, tím je vyšší citlivost tkáně na účinky IZ.

Radiosenzitivita je ovlivněna mimo jiné i množstvím okysličením tkáně. [19]

V tumorech obvykle bývají chaotické změti kapilár, které vznikají na podkladě zpětnovazebného růstu. [19] V průběhu RT se zmenší tlak na tyto kapiláry (tlak

je způsobován masou tumoru), a tím se do ozařovaného objemu dostane více kyslíku. Tím se zvyšuje účinnost samotné RT. [17]

Redistribuce je založena na různé citlivosti buněk na IZ v průběhu buněčného cyklu. V průběhu RT se ozařovaný objem zmenšuje, tudíž se do něj dostává více živin a vytvoří se tak vhodnější podmínky pro dělení buněk. Díky čemuž se buňky začnou dělit a dostávají se do radiosenzitivnější fáze buněčného cyklu. Nejvíce citlivě jsou ty části buněčného cyklu, ve kterých probíhají úpravy nebo replikace DNA. [39]

Na základě těchto i jiných poznatků byl zaveden pojem radiobiologická účinnost (RBE). Radiobiologická účinnost nám udává poměr dávek různých druhů záření, který bude mít stejný účinek na tkáň.

$$RBE = \frac{D_{\text{konkrétní záření}}}{D_{\text{referenční záření}}}$$

Jako referenční záření se používá RTG svazek s energií 200 keV, popřípadě se používá gama záření Co^{60} . [19]

Dalším faktorem ovlivňujícím účinnost terapie je typ ozařované tkáně. Zde rozlišujeme dva druhy tkání, typ hierarchický a typ flexibilní. [17]

Hierarchický typ tkání oplývá rychlým dělením a krátkým buněčným cyklem. [19]

Typ flexibilní naopak oplývá pomalým dělením a dlouhým buněčným cyklem. [17]

Dalším důležitým ukazatelem, který nám umožní odhadnout reakce tkáně na RT, je terapeutický poměr. [40]

Terapeutický poměr nám udává závislost množství zničených buněk tumoru s množstvím destruované zdravé tkáně. [40]

Z terapeutického poměru jsou odvozeny další veličiny. Příkladem je TCP (Tumor control probability), NTCP (Normal tissue complication probability), LQ (Lineárně-kvadratický) model a Alfa/Beta poměr. [16]

Tumor control probability (TCP) nám udává pravděpodobnost kompletní destrukce tumoru. Naproti tomu normal tissue complication probability (NTCP) nám udává pravděpodobnost poškození funkčnosti tkáně nenádorové. Tyto hodnoty závisí na velkém množství faktorů např. radiosenzitivitě tumoru a zdravých tkání, velikosti ozařovaného objemu, frakcionaci, celkové dávce apod. [40]

Lineárně-kvadratický (LQ) model nás informuje o množství přeživších buněk v tkáňové kultuře v závislosti na absorbované dávce. [19] U tohoto modelu má záření α a nízkoenergetické neutronů křivku přežití, která je svým tvarem přímka. Zde se dá přežití spočítat pomocí exponenciální funkce. Záření gama, popřípadě X záření má ponejprv křivku přežití s mírným sklonem a v další části průběhu se ohýbá. Dalším průběhem se již přibližuje tvarem přímce. Velkost frakce přežívajících buněk lze spočítat podle vzorce:

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2}$$

Kde S symbolizuje přežívající frakci, D je absorbovaná dávka, α a β jsou konstanty charakterizující lineární a kvadratickou část křivky. [40]

Alfa/Beta poměr je oblast dávky, při které je lineární a kvadratický exponent shodný. Tento poměr se využívá ke stanovení nutné dávky ve frakcionačním režimu, kterou je potřeba aplikovat, aby se docílilo stejného efektu na tkáň, pokud by byla dávka podávána jednorázově. Pokud poměr α/β

spojíme s LQ modelem získáme možnost porovnat frakcionační režimy a spočítat z nich efektivní dávku. Vzorec pro jednorázové ozáření vypadá takto:

$$E = \alpha D + \beta D^2$$

U tohoto vzorce je E biologický efekt na tkáň, D je absorbovaná dávka a α a β jsou konstanty. [40]

Vzorec pro frakcionační režimy vypadá takto:

$$E = n(\alpha d + \beta d^2)$$

U tohoto vzorce zastupuje n počet frakcí, d nám udává absorbovanou dávku na frakci a α a β jsou konstanty. [40]

Aby se mohlo přistoupit k samotné aplikaci radioterapie, musí být přesně vymezeno pole aplikace RT. Proto se zavedli tzv. ozařovací objemy, které nám umožňují plánovat RT. Pro klinickou praxi se používají následující objemy: objem tumoru (GTV), klinický cílový objem (CTV), plánovací cílový objem (PTV) a systematický chybový objem (STV). Dalším objemem, který je nutno zakreslit jsou rizikové orgány (OARs). [41]

Objem samotného tumoru (GTV) zakresluje do plánovacího CT, nebo MRI lékař. V GTV nalezneme objem primárního tumoru. [16] Obecně lze říct, že do GTV se zařadí veškerá hmota tumoru, kterou lze nahmatat, vidět nebo zobrazit pomocí zobrazovacích metod. A to včetně možných lymfatických cest. [41]

Klinický cílový objem (CTV) zakresluje lékař. [16] V CTV nalezneme GTV spolu s oblastí mikroskopického šíření, které nemusí být zachyceno zobrazovacími metodami. Zde můžou být zahrnuty i lymfatické uzliny u kterých se předpokládá infiltrace tumorem. [41]

Plánovací cílový objem (PTV) zakresluje osoba zodpovědná za plánování RT. V PTV je obsaženo GTV, CTV a lem, který počítá například s možným pohybem tkání a s nepřesnostmi při polohování pacienta. [41] Tento objem je zakreslován, aby byla jistota dodání předepsané dávky do cílového ložiska. [40]

Systematický cílový objem (STV) obsahuje GTV, CTV i PTV. Návdavkem k tomu obsahuje lem, který zajišťuje ochranu proti náhodným chybám systému. [41]

Rizikové orgány (OARs) jsou orgány či tkáně, které jsou v okolí ozařovaného objemu. [40] Zakresluje je lékař jejich cílem je snížit dávku na zdravé orgány, neboť každý orgán má jen určitou schopnost odolávat záření. Proto je u každého orgánu určena tzv. toleranční dávka, která by při plánování neměla být překročena. Tato dávka vyjadřuje jednocentní riziko ztráty správné funkce konkrétního orgánu. [41]

Frakcionace je způsob dělení celkové dávky dodávaného do tumoru v čase. Frakcionace se dělí podle doby trvání terapie, počtu aplikací za jeden týden, a podle celkové aplikované dávky. Frakcionační režim se stanovuje tak, aby se zdravé tkáně měly čas regenerovat a reparovat. Tkáň tumoru má omezené schopnosti regenerace, tudíž je frakcionační režim výhodnější pro zdravé tkáně než pro nádorovou tkáň. [40]

V klinické praxi se dnes využívá několik druhů frakcionačních režimů. Mezi nejobvyklejší frakcionační režimy patří normofrakcionace, hypofrakcionace, hyperfrakcionace a akcelerace. [42]

Normofrakcionace je nejčastější frakcionační režim. Pacient je ozařován pětikrát týdně (pondělí až pátek). Přičemž na každý den připadá jedna aplikace radioterapie. Ve většině případů se aplikují 2 Gy na jednu aplikaci. Celkový počet frakcí se odvíjí od celkové předepsané dávky. [19]

Hypofrakcionace se vyznačuje snížením počtu aplikací za týden, avšak

s vyšší dávkou připadající na jednotlivou frakci. V praxi se můžeme setkat například s aplikací RT třikrát týdně. [17]

Hyper frakcionace je frakcionační režim, při kterém dochází ke zmnožení počtu aplikací v jednom týdnu. Přičemž každá aplikace má menší dávku, než jsou 2 Gy. V praxi se můžeme setkat s aplikací 2 až 3 frakcí za jeden den. V takovýchto případech je nutné dodržet časovou prodlevu mezi jednotlivými frakcemi aspoň šest hodin. [19]

Akcelerovaný frakcionační režim se vyznačuje zkrácením celkové doby ozařování. Tohoto stavu lze docílit tak, že se zvýší dávka na frakci. U tohoto frakcionačního režimu se objevuje vyšší riziko nežádoucích účinků RT. Což je vyváženo zabráněním vzniku akcelerované repopulace. [19]

Radioterapeutické metody využívají ionizujícího záření (IZ) k dodání dávky (D) do cílové oblasti a jejím cílem je destrukce tumoru za cenu minimálního možného ozáření okolních struktur. Destrukce tumoru je docíleno primárně tvorbou dvojitých zlomů na DNA. [29]

Mezi účinky radioterapie se řadí lokální kontrola tumoru, a to nejen změnou v objemu samotného tumoru, ale také snížením či zastavením růstu tumoru. [40]

Radioterapeutické metody se dají rozdělit podle vzdálenosti zdroje ionizujícího záření (ZIZ) od cílového objemu. Dle tohoto dělení rozlišujeme teleterapii a brachyterapii. [19]

Brachyterapie je pak charakterizována jako terapie z blízka – resp. ZIZ je v těsném kontaktu s masou tumoru, což omezuje uplatnění pro klinickou praxi. Brachyterapie taktéž využívá jiných zdrojů ionizujícího záření. Její nespornou výhodou je vysoký dávkový spád do okolí s menší dávkou na okolní struktury, než je tomu u teleterapii. [19] Nicméně pro terapii adenomu hypofýzy je ze své

podstaty nevhodná, a proto se jí dále věnovat v této práci nebudu.

Teleterapie je naproti tomu charakterizovaná delší vzdáleností ZIZ od cílového objemu. [19] Její relativní nevýhodou je to, že při samotné proceduře ozařování dochází nejen k ozáření cílového objemu, ale také nezanedbatelnému ozáření okolí cílového objemu. Teleterapie má široké pole působnosti nejen u onkologických diagnóz. [17] Dále se samotná teleterapie dá rozdělit podle očekávaného přínosu pro pacienta na paliativní a curativní. [19] Paliativní teleterapie má za úkol ulevit od symptomů onemocnění. Naproti tomu curativní má za cíl vyléčit příčinu onemocnění. [17]

Curativní teleterapie se dále může dělit podle množství ozařovacích frakcí a výši dávky. Tímto způsobem vznikají dvě skupiny curativní teleterapie a to radiochirurgie a konvenční radioterapie. [19]

Radiochirurgie podává v jedné či dvou ozařovacích frakcích relativně vysokou dávku do cílového objemu. Do skupiny radiochirurgie se řadí technika gama nože a Cyber-knifu. [17]

Konvenční radioterapie naproti tomu využívá většího množství frakcí, které ovšem mají nižší jednorázovou dávku, avšak kumulují dávku v cílovém objemu. [17]

Dnes se pro terapii adenomu hypofýzy používají převážně tyto radioterapeutické metody: IMRT (Intensity modulated radiotherapy, Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku), RT Laksellovým gamanožem, RT CyberKnifem, RT pomocí protonového svazku. [40]

Při technice IMRT se využívá fotonového svazku. Indikována je pro pacienty, u kterých lze předem říci, že tito pacienti budou mít výrazný benefit z šetření struktur kolem ozařovaného objemu. Další možnou indikací je kontraindikace konformní či konvenční RT metody z důvodů nemožnosti bezpečné aplikace IZ do cílového objemu, a to za předpokladu, že IMRT tuto aplikaci bezpečně umožňuje. Nicméně ani tato metoda není běžnou součástí

terapie adenomu hypofýzy. [43]

Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku je technika, jejíž principem je ozařování objemu z různých úhlů, s různou intenzitou dávkového příkonu, v různých oblastech ozařovacího pole. Tímto způsobem je docíleno šetření zdravé tkáně a dodání dostatečné dávky do cílového objemu. [44]

Pro radioterapie s modulovanou intenzitou svazku je nutné, aby byl ozařovač vybaven multi leaf kolimátorem (MLC). [43]

Kvůli své složitosti se dnes používá několik základních metod, které spadají pod IMRT techniku například IMRT s použitím kompenzačních filtrů, IMRT step and shoot, IMRT sliding window, IMRT se sekvenčními kyvy. [44] Dále se dá IMRT technika dělit na IMRT se statickou polohou ozařovací hlavičky ve fixních polohách a na IMRT s proměnlivou polohou ozařovací hlavičky. [43]

Do IMRT techniky se statickou polohou ozařovací hlavičky ve fixních polohách se řadí technika sliding window a technika step and shoot. [43]

Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku sliding window je založena na proměnlivé poloze lamel v MLC, přičemž je zachovááno jedno statické pole, které ozařuje z různých úhlů gantry. Lamely MLC se pohybují proti sobě, čímž se modifikují dávkový příkon ozařovače. Při této technice je při plánování nutno zohlednit i technické parametry jako například rychlost pohybu lamel MLC či průnik záření skrze lamely. [43]

Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku technika step and shoot se odlišuje od techniky sliding window tím, že se ozařovací pole spouští pouze ve fixních úhlech gantry ozařovače a pouze pokud jsou lamely v MLC ve správné konfiguraci. Tímto způsobem vzniká několik ozařovacích polí. Každé toto ozařovací pole má svou vlastní konfiguraci MLC. [44]

Techniky step and shoot a sliding window jsou v dnešní době nejčastěji používané techniky z IMRT technik. [9]

Do IMRT techniky s proměnlivou polohou ozařovací hlavičky spadají například následující techniky: sekvenční rotační terapie se současnou objemovou modulací intenzity (VMAT), rotační IMRT sliding window technika nebo tomoterapie. [44]

Sekvenční rotační terapie se současnou modulací intenzity je založena na vícelamelovém kolimátoru (v klinické praxi je nejčastější kolimátor s dvaceti páry protilehlých lamel), který se využívá pouze v binárním režimu. Binární režim je takový režim, ve kterém jsou pozice lamel buď plně otevřené, nebo úplně zavřené. [43] Během VMAT techniky se lamely otvírají a zavírají, čímž moduluje ozařovací pole. Na jeden kyv ozařovacího pole se většinou ozařuje objem do dvou centimetrů. U VMAT je důležitý přesný posun stolu, který umožňuje přesné naléhání ozařovacích objemů, čímž umožňuje ozářit libovolně velký objem. [44]

Rotační IMRT sliding window technika spojuje techniky IMRT sliding window a kyvu. Což se projevuje tím, že během rotace hlavičky se mění pozice lamel v MLC. [43]

Tomoterapie je založena na kombinaci technik ARC (aktivní kontrola dýchání) se současným posunem pacienta pomocí stolu. Přičemž se uplatňují VMAT metody. [44]

Příprava pacienta na aplikaci IZ pomocí IMRT je shodná se jinými radioterapeutickými metodami. Nejdříve se provede přesná lokalizace ozařovacího objemu. Následně se připraví individuální fixační pomůcky a do průvodní dokumentace je zaznamenána poloha. Společně s tím se na pacienta zaznačí pomocí speciální barvy (Genciánová zeleň) poloha zaměřovacích laserů. Dalším krokem je plánovací CT. U IMRT je využíváno 3 mm řezů. Pokud se plánuje ozařování v oblasti hlavy či krku, použije se speciální nástavec na stůl. [43]

Dalším krokem je zakreslení cílových objemů CTV, PTV, GTV a OARs.

Při plánování je důležité dodržet pokrytí PTV iosodózou v rozmezí devadesát pět až sto sedm procent. Úpravou parametrů jako váha PTV či OARs se docílí optimálního rozložení dávky v rámci možností. Dalším krokem je ověření plánu pomocí fantomu. [44]

Po ověření plánu dochází k simulaci s pacientem. Dalším krokem je samotné ozáření pacienta. [43]

Terapie založená na protonových svazcích využívá obdobných postupů jako konvenční RT, avšak s tím rozdílem, že se místo fotonů ozařuje protonovým svazkem. I při této metodě se využívá orfitových masek a dalších pomůcek, které nalezneme u fotonových terapií. [43] Radioterapie protonovým svazkem dnes není běžně indikována pro terapii adenomu hypofýzy. [9]

Protonová terapie využívá pencil beam techniky. Technika pencil beam je založena na tom, že urychlené protony jsou pomocí magnetického pole postupně vychylovány z původního směru tak, aby postupně po vrstvách pokryly celý ozařovací objem. [45]

Nejdříve dochází k přesnému zacílení, čehož se docílí diagnostickým CT. Souběžně s plánovacím CT se již vytváří ozařovací poloha a fixační pomůcky. Následně se poloha zaznamená a připravené plánovací CT zašle k naplánování RT. Zde se ponejprv zakreslí CTV, PTV, OARs a pomocné struktury. [46]

Pro RT protonovým svazkem je velmi důležité zvolit správnou hustotu plánovací mřížky a počet ozařovaných vrstev. Hustota ozařovací mřížky udává, jak je jemná matice, do které se plánuje RT. Jedna každá hodnota matice nám určuje jeden ozařovací bod. Počet ozařovacích vrstev udává, v kolika vrstvách se budou nacházet ozařovací body. V této trojrozměrné síti se pak modeluje samotný ozařovací objem. [47]

Po připravení takového plánu se přistupuje k optimalizaci finálního

plánu. Při tomto procesu se přidávají či upřesňují požadavky na plán, přičemž se kontrolují toleranční dávky na kritické orgány. V rámci optimalizace se také kontroluje, aby pozice lokálních maxim byly lokalizovány v PTV, při zachování pokrytí PVT dostatečnou dávkou. [48]

Po dosažení optimálního plánu je plán verifikován na fantomu.

Dalším krokem je již samotné ozáření, které probíhá na ozařovnách. V ozařovnách je pacient uložen do pozice, ve které se provádělo plánovací CT a zafixuje se do fixačních pomůcek, následně se provedou kontrolní snímky, dle kterých radiologický asistent aplikující RT zkontroluje správnost nastavení pacienta. Dále kontroluje i polohu orgánů a změny v anatomii. Pokud by došlo k výraznému úbytku váhy či vzniku otoku, tak by bylo nutné přistoupit k novému naplánování RT. [46]

Tímto způsobem se pacient ozařuje dle daného frakcionačního režimu až do doby, kdy se dosáhne lékařem předepsané dávky. [46]

Radiochirurgická terapie adenomu hypofýzy si klade za cíl zastavit růst či zmenšit objem adenomu hypofýzy při zachování fyziologických funkcí zdravé části hypofýzy a ostatních orgánů v oblasti tureckého sedla a jeho nejbližšího okolí. [9]

Radiochirurgické metody se u terapie adenomů hypofýzy uplatňují již déle než padesát let. První terapie byla provedena pomocí nabitých jader. Dnes se však více upřednostňují jiné radiochirurgické metody. [40]

U afunkčních adenomů hypofýzy se radiochirurgie snaží docílit antiproliferačního efektu. V tomto směru se radiochirurgie pohybuje v rozmezí úspěšnosti 87-100 %. K progresi růstu docházelo pouze v případech, kdy došlo k aplikaci nízkých dávek IZ. Abychom dosáhli antiproliferačního účinku, musíme aplikovat dávku minimálně 12 Gy v jakékoli části adenomu hypofýzy. Již u dávky 10 Gy je šance na selhání radiochirurgické radioterapie. V dnešní době se aplikuje dávka v rozmezí 14 až 16,6 Gy. Tyto dávky zaručují účinnost

radiochirurgických metod. Nízké dávky jsou na některých pracovištích považovány za bezpečnější, avšak vyšší dávky zvyšují antiproliferační efekt, a to bez vyšší frekvence výskytu či míry nežádoucích efektů. [40]

Radiochirurgicky se řeší i adenomy produkující růstový hormon. U takovýchto adenomů hypofýzy se mezi cíl radiochirurgie řadí i normalizace sekrece hormonů. K docílení tohoto účinku je vhodné použít vyšší dávku na periférii adenomu. V klinické praxi se pro docílení tohoto účinku dosahuje až při dosažení minimální periferní dávky 35 Gy. Radiochirurgie má v tomto účinku podobnou účinnost jako mikrochirurgická terapie. [37]

Radiochirurgická terapie adenomu hypofýzy s produkcí ACTH má taktéž podobné procento úspěšnosti léčby jako chirurgické řešení. [49]

Prolaktinomy nejsou frekventované v rámci radiochirurgické terapie. K radiochirurgické terapii se přistupuje až při rezistenci na farmakologickou léčbu. Tato rezistence se vyskytuje pouze u pěti až třiceti procent případů. Úspěšnost terapie se pohybuje u sedmnácti až padesáti procent případů. Před aplikací IZ je potřeba vysadit farmakologickou léčbu. [37]

Radioterapie Laksellovým gamanožem (RT LGN) spadá pod radiochirurgické metody. Indikována je RT gamanožem pro znovuobjevující se adenomy hypofýzy, popřípadě pokud je kontraindikována chirurgická či farmakologická léčba. [49] Samotné provedení je ovlivněno technickými požadavky již od fáze provádění plánovacího MR. Nejmarkantnější rozdíl je použití stereotaktického rámu, který musí být přítomen i ve fázi plánovací MR, ten je přítomen i u samotné aplikace IZ během terapie. [40]

Stereotaktický rám je koordinační systém, který se využívá primárně u RT Laksellovým gamanožem, avšak je používán i u stereotakticky naváděných punkcí. Zajišťuje přesnou fixaci hlavy a umožňuje přesné plánování přes systém tří os. V dnešní době se pro RT LGN se využívá stereotaktický rám, který je uchycen skrze čtyři šrouby, které jsou zavrtány přímo do lebky

pacienta. Samotný rám musí být vyroben z nemagnetických slitin, aby bylo možné tento rám používat v kombinaci s MR. Díky tomuto rámu je přesnost zaměření 1 mm. [40]

Samotné nasazení stereotaktického rámu začíná subkutánním podáním lokálního anestetika. Následně se přišroubuje stereotaktický rám takovým způsobem, aby cílový objem byl co nejbližší středu koordinačního systému. Toho se docílí tak, že se podle předem připravených snímků připraví plán, jak uchytit stereotaktický rám. [50]

Kontrola správné fixace rámu k lebce se provádí pomocí momentového klíče. [40]

Jakmile je stereotaktický rám správně zafixován, změří se rozměry hlavy. Tento údaj je nutný pro správné plánování RT, a tudíž i následnou aplikaci IZ. Měření rozměrů probíhá pomocí plastické helmy, která má v sobě předpřipravené otvory na specifických místech, skrze které se zavede měřítko tak, aby se dotklo hlavy pacienta a údaj z měřítka se zaznamená. Otvorů je dvacet čtyři, přičemž první je umístěn na vrcholu kulové plastické helmy. Zbýlých dvacet tři otvorů je lokalizováno ve třech rovinách tak, aby každý svíral jiný azimutální úhel. [40]

Následně se provede plánovací MR, dle kterého se následně plánuje samotná RT. [50]

Při plánování se nejdříve zakreslí do plánovacího MR GTV, CTV, PTV a OARs. Následně se plánuje pokrytí tak, aby nebyla překročena toleranční dávka pro žádný z kritických orgánů. [41] Systém LGN má možnost využít pouze několik druhů kolimátorů. Rozměry kolimátorů jsou 4, 8, 14 a 18 mm. V průběhu plánování je možné využít libovolné kombinace těchto kolimátorů. Zdrojem IZ u LGN je 201 zdrojů ^{60}Co . V rámci plánování je nutné počítat i s poklesem dávky IZ vznikající přeměnou zdroje. V rámci LGN se zdroje mění jednou za pět let. Během plánování se tedy ke každému kolimátoru přiřadí správný rozměr kolimátoru, popřípadě se nastaví tak, aby byl odstíněn.

Následně se provádí optimalizace dávky. Cíl optimalizace je co nejrovnoměrnější pokrytí dávky v PTV a zároveň snížení dávky na okolní struktury. O kvalitě plánu informuje index konformity a číslo konformity. Index konformity informuje o pokrytí PTV dávkou. Index konformity udává pokrytí cílového objemu v souvislosti s objemem plánované izodózy. [40]

Dalším krokem je již ozaření pacienta. [50] Pacient je umístěn a zajištěn pomocí stereotaktického rámu a helmice do ozařovacího stolu. Dále se zajistí pro pacienta maximální možné pohodlí například deka, správná poloha těla, muzika dle výběru pacienta atp. Poté se spustí samotný proces ozařování. Ten se zahajuje tím, že se otevřou stínící dveře gantry a pacient na ozařovacím stole vjede dovnitř gantry. Zde se následně spustí ozařování, které je řízeno ozařovacím plánem. [40]

Během celého procesu je pacient sledován a monitorován. Pacient by se během ozařování měl co nejméně hýbat. Pokud není schopen vydržet – např. dostane panický záchvat úzkosti, je možné proces ozařování předčasně ukončit. [50]

Po ukončení ozařování na LGN se lůžko s pacientem vysune, zavřou se stínící dveře gantry a pacient je uvolněn z lůžka. Posledním krokem je sundání stereotaktického rámu, resp. jeho vynětí z lebky pacienta. [40]

Při radioterapii LGN se mohou vyskytnout komplikace terapie. Mezi takové komplikace patří například hypopituitarismus, jehož výskyt se po terapii LGN vyskytuje u přibližně sedmi procent léčených pacientů, kteří trpí afunkčním adenomem a u přibližně pětiny pacientů trpící funkčním adenomem hypofýzy. [49] Další komplikací je i neuropatie n. opticus, která se vyskytuje u jednoho pacienta ze sta. Nicméně její vznik je přikládán tomu, že pacient již dříve podstoupil frakcionovanou radioterapii. Zbylé komplikace se vyskytují v méně než jednom procentu případů. [40]

Cyber knife (CK) spadá pod neizocentrické noncoplanární radiochirurgické metody, které využívají fotonového svazku. [43] Terapie CK je indikována například při reiradiaci v oblastech hlavy a krku, karcinomu prostaty, u kterého je odhadovaná doba přežití delší než pět let nebo při kontraindikaci chirurgického řešení jaterních metastáz. [51]

Cyberknife je svým principem fungování podobný klasickým fotonovým ozařovačům, avšak s výraznými rozdíly. Mezi tyto rozdíly patří například to, že využívá šestiosé robotické rameno, které umožňuje velmi přesné zacílení ozařovaných objemů. [52] Toto rameno se samo o sobě pohybuje s přesností v rozmezí od 0,12 do 0,5 mm v závislosti na verzi přístroje. Čehož je využíváno v kombinaci s 3D/6D zaměřovacím systémem. Kombinací zaměřovacího systému a nízké odchylky pohybu robotického ramene se dosahuje odchylky při ozařování statického objemu 0,5 mm a při ozařování pohyblivého objemu 2 mm. [51]

Proces přípravy radioterapie pomocí CK je velmi podobný přípravě jiných RT výkonů. Nejprve se lokalizuje ozařovací objem. Společně s tímto procesem se vyrobí individuální fixační pomůcky. [52] Následně se vytvoří plánovací CT. Zde se začne CK odlišovat od ostatních modalit. Do plánovacího CT se zakreslí objemy CTV, PTV, GTV a OARs. Následně se využije specifického plánovacího systému, který vygeneruje pozice, ve kterých bude prováděno ozařování. Tyto pozice jsou definovány bodem, ve kterém se vyskytuje zdroj IZ, vektorem a bodem, do kterého je doručována dávka IZ. Přičemž bod se zdrojem IZ se označuje jako uzel. Při ozařování je využíváno od dvaceti tří do sto třiceti tří uzlů. [51] Bod, do kterého je dávka doručována, je většinou PVT. Při samotném plánování rozložení dávky se využívá fixních kolimátorů. Systém CK má k dispozici tři fixní kolimátory a dvanáct irisových kolimátorů. Pomocí nich se dosahuje optimálního chránění OARs, přičemž se zachovává optimálního ozáření cílového objemu. [43]

Následně se provede verifikace plánu na fantomu a jeho následná

simulace plánu s pacientem. [52]

Po připravení a ověření plánu je pacient položen a zafixován na ozařovacím lůžku. Dalším krokem před ozářením, je osnímkování pacienta, modelace a zaměření ozařovacího objemu ve 3D. Tohoto 3D zobrazení se dosahuje pomocí dvou RTG snímků, které se následnou rekonstrukcí zanesou do virtuální podoby ozařovací místnosti. [51]

Během ozáření se CK pohybuje mezi uzly, které byly připraveny ve fázi plánování. Mezi uzly se řadí i tzv. nulové uzly, které mají za cíl zamezit možným kolizím. [53]

3 CÍL PRÁCE

Cílem této práce bude sumarizovat informace o základních radioterapeutických možnostech adenomu hypofýzy a nastítnit jejich výsledky z reálné praxe.

4 METODIKA

Vzhledem k charakteru bakalářské práce jsem si vybral metodu kvalitativního výzkumu, protože se domnívám, že je optimální pro mnou vybrané téma.

Jako zdrojová data budou v první fázi použita data z článků, u kterých budu porovnávat úspěšnost léčby adenomů hypofýzy.

Údaje přímo z nemocnic se mi nepodařilo získat, kvůli nízké frekvenci využívání radioterapeutických metod k léčbě adenomu hypofýzy v nemocnicích.

V druhé části budou použity jako základní soubor dat radioterapeutické plány, které byly získány z Protonového centra a Fakultní nemocnice Motol.

Každé z pracovišť získalo stejný anonymizovaný CT sken hlavy, na který byl následně připraven radioterapeutický plán adenomu hypofýzy.

Tyto plány byly připravovány tak, aby odpovídaly reálným radioterapeutickým plánům, tj. plány byly připravovány stejným způsobem a dle stejných kritérií, jako by se jednalo o pacienta, kterému má být aplikována radioterapie.

Na těchto plánech budu porovnávat dávku na jednotlivé kritické orgány, odchylky v maximech a minimech dávky v ozařovaném objemu. Dále budu porovnávat použité fixační pomůcky a jejich invazivitu. V plánech dále budu porovnávat tři řezy (T souřadnice řezů -5,73 cm; -7,35 cm; -8,85 cm). Na těchto řezech budu porovnávat umístění a velikost lokálního maxima a zasažené OARs.

Výsledky budou prezentovány ve formě tabulek.

5 VÝSLEDKY

5.1 Porovnání výsledků terapií adenomů hypofýzy (data z článků)

Prolaktinomy se těší vysoké úspěšnosti léčby pomocí farmakologických přípravků (viz kapitola 2.5.1). Zmenšení adenomu o 50 % se pomocí farmakoterapie dosáhne u 40 % nemocných. Pokud posuneme hranici výše, tak u 77–86 % prolaktinomů v závislosti na druhu adenomu dochází aspoň k mírnému zmenšení tumorové hmoty. [31] Pokud by pacient podstoupil pouze radioterapii, hormonální normalizace se projeví pouze v 25–50 % případů. [37] Chirurgická terapie se těší úspěšnosti u 73 % pacientů. [34]

Z těchto závěrů vyplývá, že u prolaktinomů je nejvýhodnější ponejprv využít farmakoterapii, následně chirurgickou terapii, a teprve při kontraindikacích, navrácení prolaktinomu, nebo neúspěšnosti léčby lze uvažovat o jiných metodách terapie.

Funkční adenomy produkující růstový hormon se těší též vysoké úspěšnosti farmakologické léčby. Při použití farmakologické léčby se normalizace hladin hormonů vyskytuje u 50–70 % léčených pacientů. [31] Chirurgické řešení si taktéž udržuje vysokou úspěšnost. Zde se normalizace hladiny růstového hormonu vyskytuje u 50 [34] – 90 % pacientů v závislosti na druhu adenomu a pracovišti. [31] Při léčbě radioterapií se hormonální stabilizace dosahuje u 48–53 % pacientů. [37]

I zde lze říci, že mezi metodu první volby patří farmakoterapie, následně chirurgická terapie a teprve po vyčerpání či kontraindikacích těchto metod lze přistoupit k radioterapii.

U klinicky afunkčních adenomů hypofýzy je důležité provést histochemické rozborů k vyloučení funkčnosti adenomů. Pokud se ovšem projeví jejich afunkčnost, pak se farmakoterapie potýká s velmi nízkou

účinností, a to s účinností kolem 12 %. [31] Naproti tomu chirurgické řešení oplývá vysokou úspěšností. U chirurgické terapie mluvíme o úspěšnosti 90 %. [34] Úspěšnost radioterapie má úspěšnost 90 %. [37]

U afunkčních adenomů lze tedy říci, že terapie první volby je chirurgické řešení a dále se adjuvantně, či při kontraindikaci nebo neúspěšnosti chirurgického zákroku přistoupí k radioterapii.

5.2 Porovnání radioterapeutických plánů

Pro terapii adenomu hypofýzy konvenčními radioterapeutickými způsoby se dnes používá protonová terapie a terapie pomocí IMRT. Pro obě tyto metody platí doporučení ICRP, které udává toleranční dávky na jednotlivé orgány včetně typu orgánu (viz tabulka číslo 1)

Orgán	Typ orgánu	Toleranční dávka	
		Protonový svazek Gy	Fotonový svazek CGy
Mozkový kmen	Sériový orgán	49,09	54
Pravý oční nerv		49,09	54
Levý oční nerv		49,09	54
Chiasma optica		49,09	54
Pravá oční bulva		49,09	54
Levá oční bulva		49,09	54
Pravá cochlea	Paralelní orgán	30,00	33
Levá cochlea		30,00	33
Pravý hippocamp		6,36	7
Levý hippocamp		6,36	7

Tabulka 1 Toleranční dávky dle ICRP pro protonová svazek a fotonový svazek [54]

5.2.1 Plán pro terapii protonovým svazkem

Protonová terapie se provádí pomocí dvou protilehlých ozařovacích polí. V našem případě byla cílová dávka 49,09 Gy. Dávka 49,09 Gy u terapie protonovým svazkem je radiobiologicky ekvivalentní dávce 54 Gy pro fotonový svazek. Koeficient RBÚ mezi protonovým svazkem a fotonovým zářením je 1,1.

K fixaci pacienta byly použity následující pomůcky: Orfitová tří bodová maska, podložka fixující pozici hlavy a klín pod kolena. Žádná z těchto pomůcek není invazivní.

Pacient při aplikaci dávky ležel na zádech hlavou směrem ke gantry ozařovače.

Na aplikaci jedné frakce byla počítána časová dotace 15 minut. Celkově bylo aplikováno 27 frakcí po 1,818 Gy (což odpovídá RBÚ 2 Gy pro fotonový svazek) normofrakcionačně.

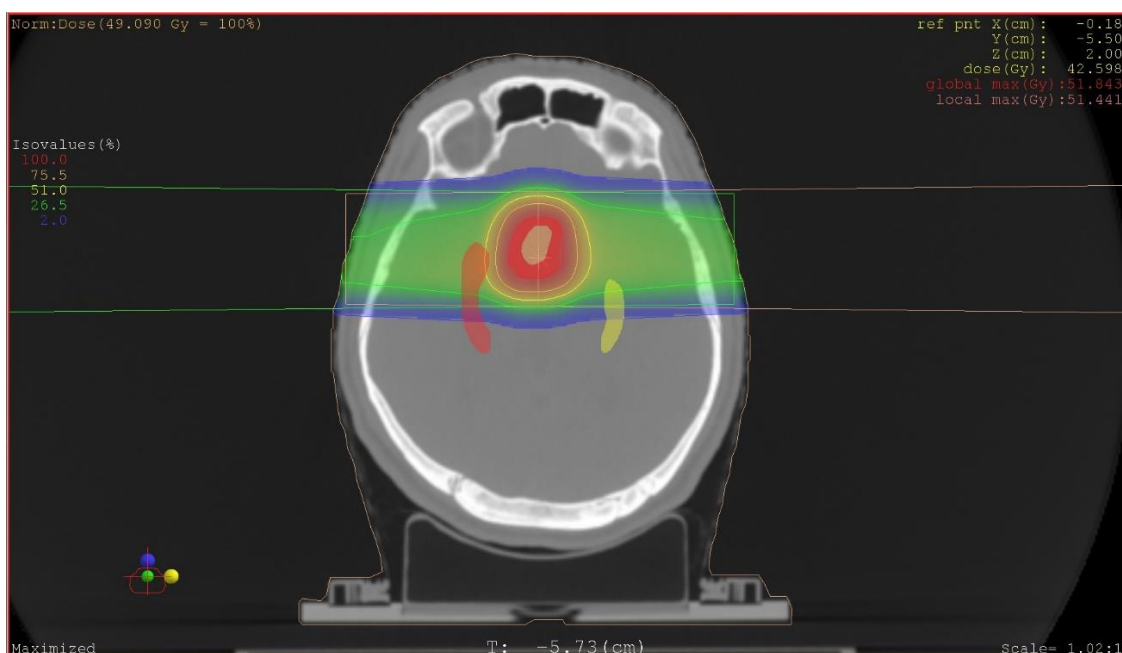
Při ozáření byla dvě procenta PTV ozářena minimální dávkou 44,49 Gy (což odpovídá 48,94 Gy při použití fotonového svazku) a dvě procenta PTV byla ozářena maximální dávkou 51,83 Gy (což odpovídá 57,013 Gy při použití fotonového svazku). Rozdíl minimální dávky od předepsané dávky je 9,4 % a rozdíl maximální dávky od předepsané dávky je 5,6 %.

Dávka na kritické orgány přesáhla doporučené toleranční dávky dle ICRT pro hippocapy, kvůli jejich uložení ve velké blízkosti CTV a na mozkový kmen. Zbytek orgánů nepřesáhl svou toleranční dávku, i tak je nutno podotknout, že OARs obdržely nenulovou dávku (viz tabulka. č. 2).

Orgán	Minimální dávka (Gy)	Maximální dávka (Gy)	Medián dávky (Gy)	Ozářený objem (cm³)	Dávka na orgán (Gy)	Limitní dávka pro orgán (Gy)
Mozkový kmen	0,00	50,69	4,78	31,83	37,800	49,09
n. optikus dexter	0,00	46,61	9,46	0,78	45,100	49,09
n. optikus sinister	0,00	41,87	7,62	1,05	38,700	49,09
Chiasma optika	26,180	49,66	46,37	1,72	48,600	49,09
Oční bulva pravá	0,00	0,00	0,00	0,00	0,000	49,09
Oční bulva levá	0,00	0,00	0,00	0,00	0,000	49,09
Pravý zvukovod	0,01	1,67	0,35	0,44	0,350	30
Levý zvukovod	0,00	1,05	0,17	0,6	0,170	30
Čelní mozkový lalok pravý	0,00	43,08	11,37	63,15	25,00	63,63
Čelní mozkový lalok levý	0,00	44,03	9,05	67,34	19,800	63,63
Hippocampus levý	0,00	35,86	10,04	5,44	10,040	6,36
Hippocampus pravý	0,00	51,38	16,84	7,44	16,840	6,36

Tabulka 2 Dávka na kritické orgány RT protonovým svazkem (dávky jsou uvedeny v RBÚ pro protonové záření).

Dále se zaměříme na jednotlivé řezy v RT plánu.

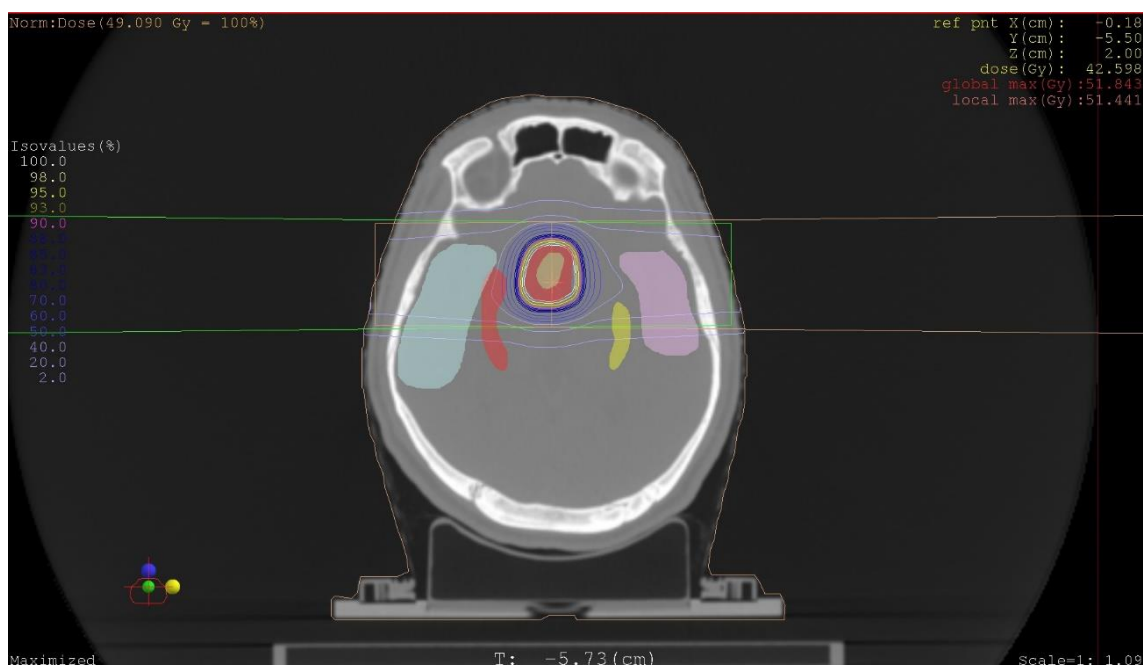


Obrázek 1 Protonový plán

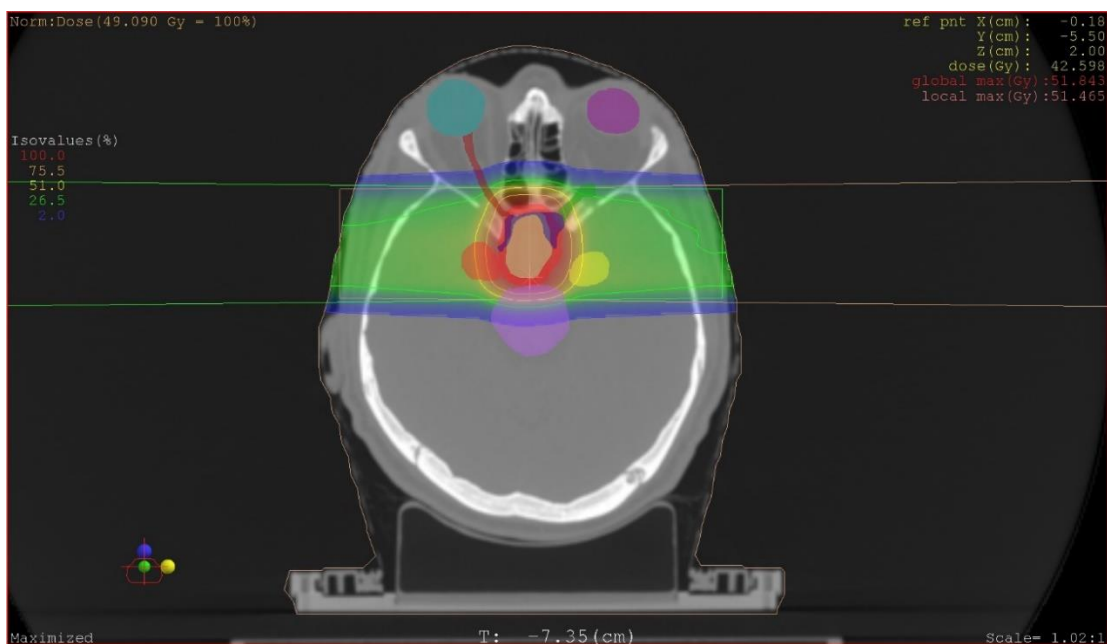
Barevné schéma: Coloure wash

T souřadnice řezu: -5,73 cm

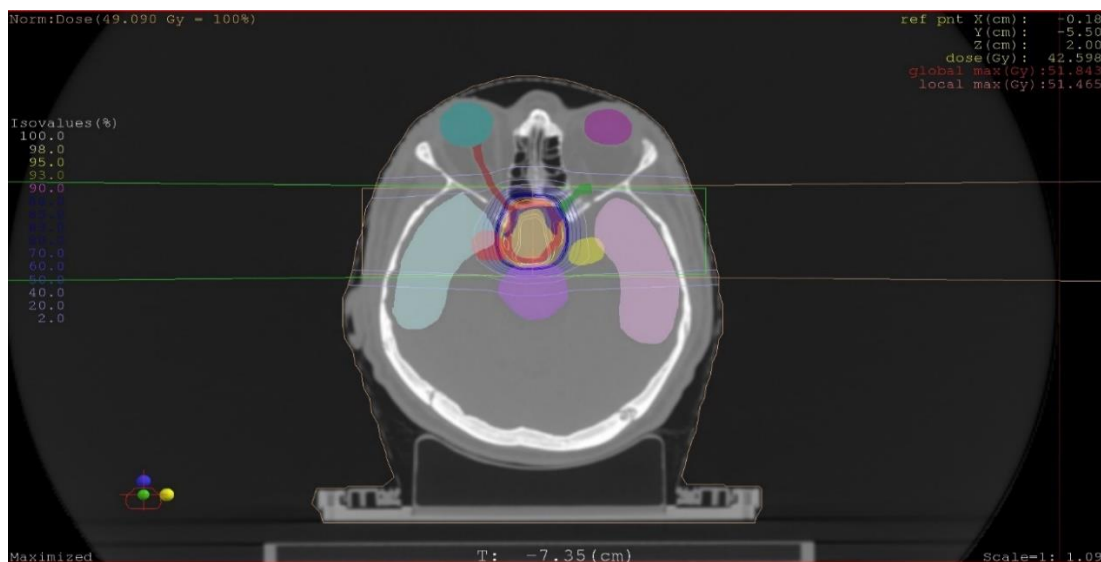
Na obrázcích 1 a 2 jsou patrná lokální maxima (na obrázku vyznačená hvězdičkou), které je umístěné v PTV. Lokální maximum v tomto řezu je 51,44 Gy (což odpovídá dávce 56,584 Gy pro fotonový svazek). Dále je patrné, že dávku obdrželi v tomto řezu oba hypocampy.



Obrázek 2 Protonový plán
Barevné schéma: Isodózní linie
T souřadnice řezu: -5,73 cm

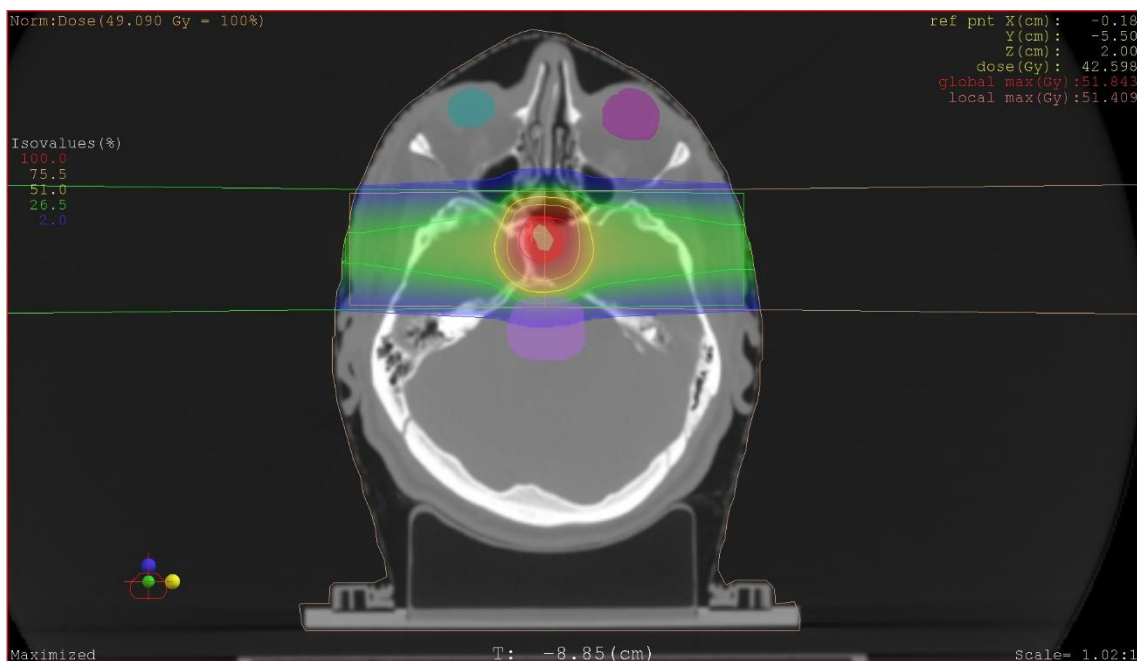


Obrázek 3 Protonový plán
Barevné schéma: Coloure wash
T souřadnice řezu: -7,35 cm



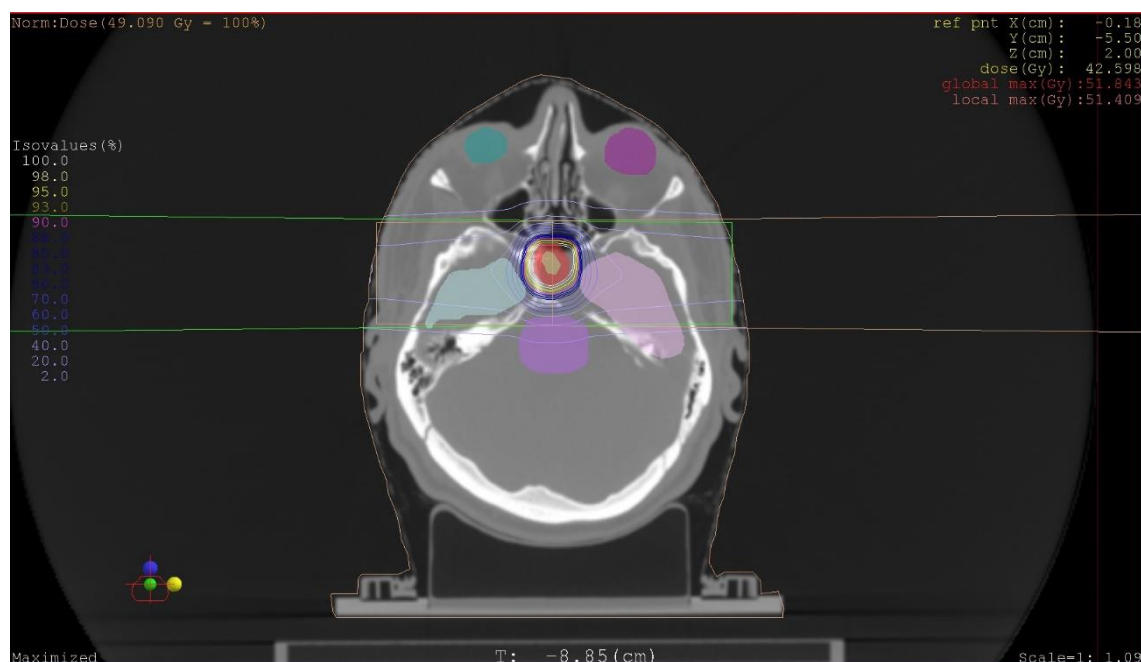
Obrázek 4 Protonový plán
 Barevné schéma: Isodozní linie
 T souřadnice řezu: -7,35 cm

Na obrázku 3 a 4 je lokální maximum umístěné opět v PTV. Dávka v lokálním maximu je 51,465 Gy (což odpovídá dávce 56,612 Gy pro fotonový svazek). Zasažené OARs jsou v tomto řezu hypofarynx, mozkový kmen a oba oční nervy.



Obrázek 5 Protonový plán
 Barevné schéma: Coloure wash
 T souřadnice řezu: -8,85 cm

Na obrázcích 5 a 6 je lokální maximum umístěné v PTV. Dávka v lokálním maximumu je rovna 51,409 Gy (což odpovídá dávce 56,5499 Gy pro fotonový svazek). Dávku obdržel i mozkový kmen.



Obrázek 6 Protonový plán
Barevné schéma: Isodozní linie
T souřadnice řezu: -8,85 cm

5.2.2 Plán pro terapii fotonovým svazkem technikou VMAT

U VMAT techniky se v tomto případě využilo tří ozařovacích polí. První pole se pohybovalo v rozmezí 181–179 stupňů, druhé pole se pohybovalo v rozmezí 179–181 stupňů a třetí pole se pohybovalo v rozmezí 179 až 30 stupňů. V našem případě byla cílová dávka 54 Gy. Tato dávka byla podána v 27 frakcích po 2 Gy za použití normofrakcionačního režimu.

K fixaci pacienta byly použity následující pomůcky: Orbitová tříbodová maska, podložka fixující pozici hlavy a molitanový váleček pod kolena. Žádná z těchto pomůcek není invazivní.

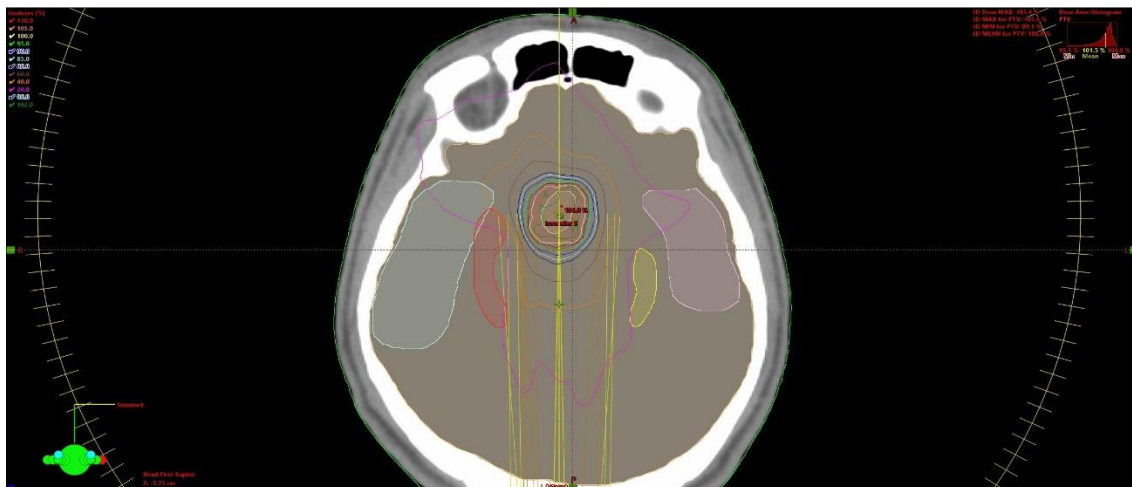
Při ozařování byla dvě procenta PTV ozářena minimální dávkou 48,1 Gy (tzn. rozdíl od předepsané dávky v minimální dávce je 10,9 %). Naproti tomu dvě procenta byla ozářena maximální dávkou 56,9 Gy (tzn. rozdíl od

předepsané dávky v maximální dávce je 5,4 %). I u tohoto plánu byly překročeny toleranční dávky na hippocampy a mozkový kmen dle ICRT. Avšak i zde u zbylých OARs nebyly překročeny toleranční dávky, i tak byly OARs vystaveny nenulové dávce (Viz tabulka č. 3)

Orgán	Minimální dávka (Gy)	Maximální dávka (Gy)	Medián dávky (Gy)	Ozářený objem (cm ³)	Dávka na orgán (Gy)	Toleranční dávka pro orgán (Gy)
Mozkový kmen	1,7	55,1	13,3	31,6	12,1	54
n. optikus dexter	6,3	51,9	14,1	0,6	8,1	54
n. optikus sinister	5,9	44,6	13,7	0,9	14,2	54
Chiasma optika	24,6	54,2	50,8	1,1	52,1	54
Oční bulva pravá	1,5	8,1	5,4	9,4	5,5	54
Oční bulva levá	1,8	8,2	5,1	9,1	5,3	54
Pravý zvukovod	1,6	8,4	4,0	0,4	2,5	33
Levý zvukovod	1,1	4,7	2,6	0,6	2,5	33
Mozek	0,2	56,9	6,2	1555,8	-	-
Hypocampus levý	2,3	34,3	10,8	5,2	8,9	7
Hypocampus pravý	1,7	55,6	11,1	7,3	4,7	7

Tabulka 3 Dávka na kritické orgány RT fotonovým svazkem technikou VMAT
Dávky jsou uvedeny v RBÚ pro fotonový svazek

Nyní se zaměříme na jednotlivé řezy v RT plánu.

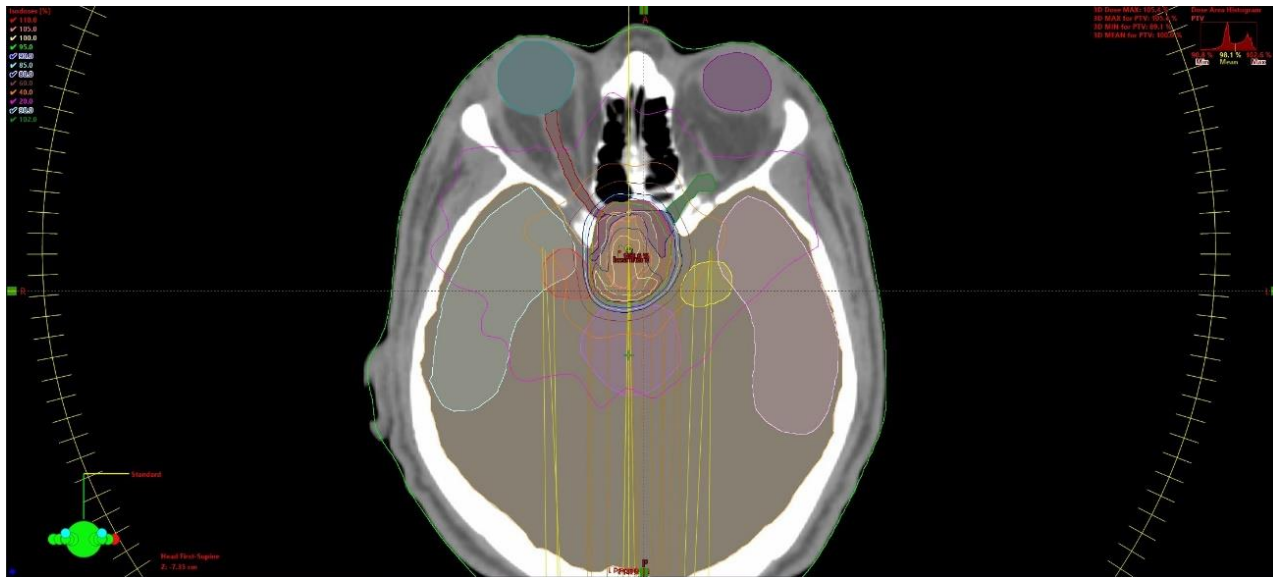


Obrázek 7 VMAT plán
Barevné schéma: Isodózní linie
T souřadnice: -5,73 cm

Na obrázku 7 a 8 je stejný řez ve dvou barevných schématech. Lokální maximum je lokalizováno uvnitř PTV. Dávka v lokálním maximu je 56,16 Gy. Dávku zde obdržely oba hippocampy i oba temporální laloky mozku. Dále vidíme, že byla zasažena i část čelního laloku mozku.

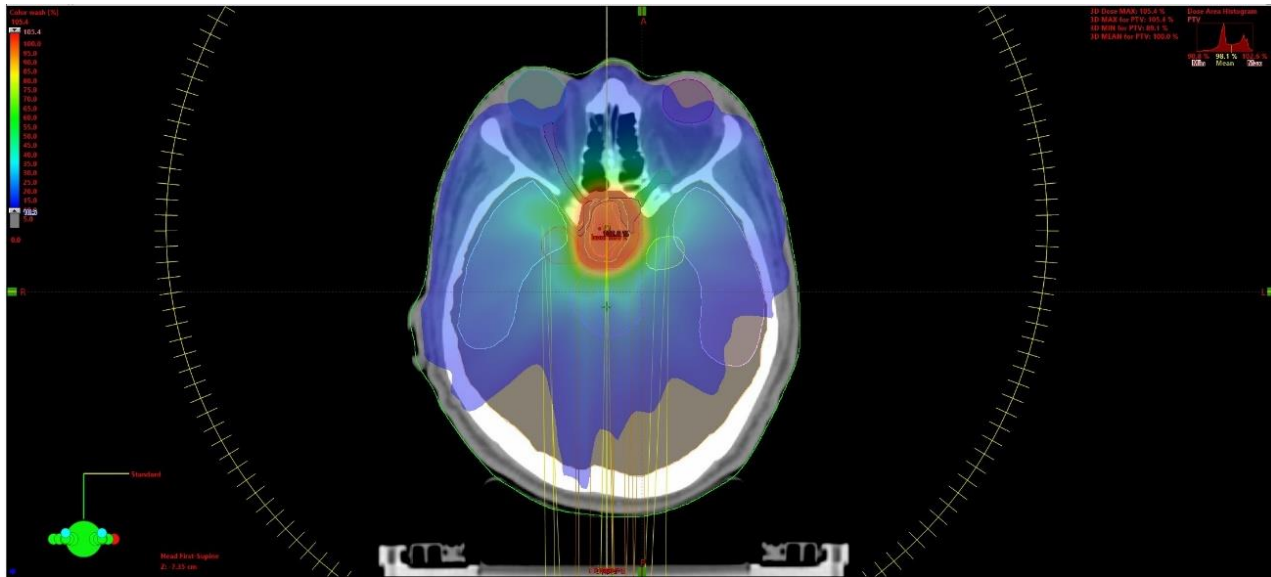


Obrázek 8 VMAT plán
Barevné schéma: Coloure wash
T souřadnice: -5,73 cm

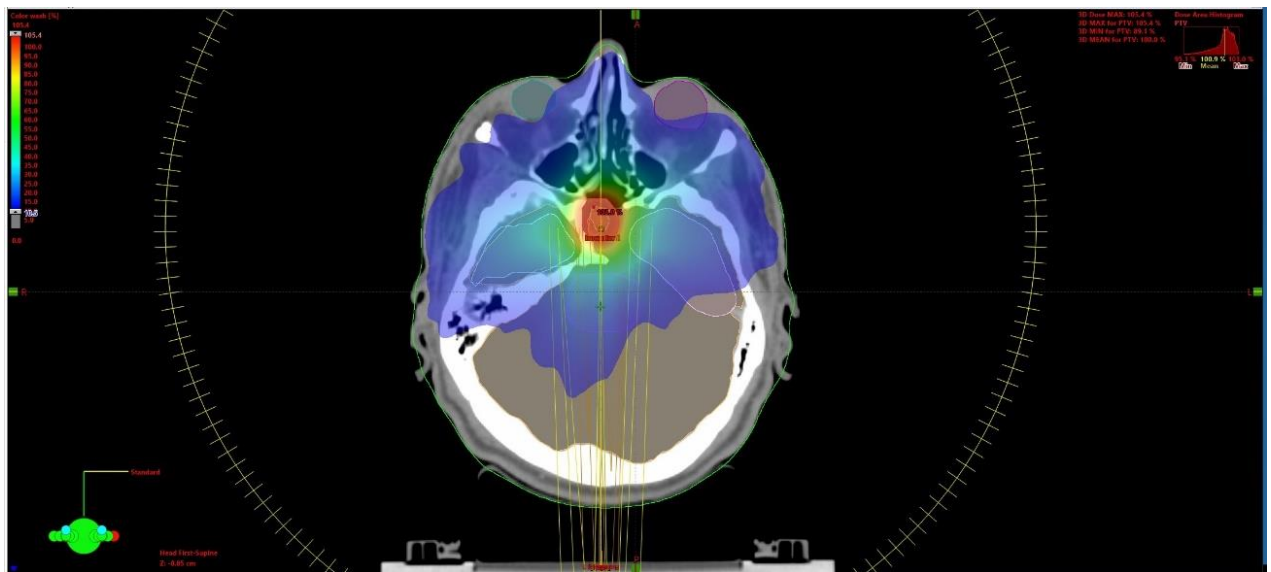


Obrázek 9 VMAT plán
 Barevné schéma: Isodózní linie
 T souřadnice: -7,35 cm

Na obrázku 9 a 10 vidíme řez v T souřadnici -7,35 cm ve dvou barevných schématech. Lokální maximum je umístěno v PTV. Dávka v lokálním maximum je 55,404 Gy. Mimo cílový objem byly ozářeny i následující orgány: oba hippocampy, mozkový kmen, temporální laloky mozku, oba oční nervy, obě oční bulvy a chiasma optica.



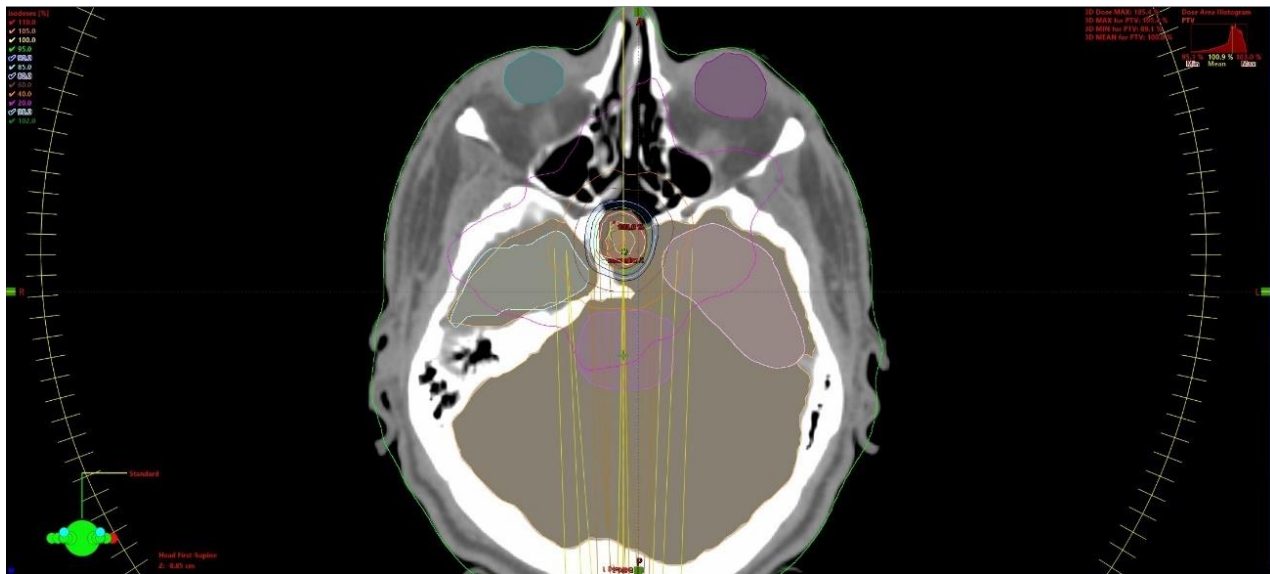
Obrázek 10 VMAT plán
 Barevné schéma: Coloure wash
 T souřadnice: -7,35 cm



Obrázek 11 VMAT plán
 Barevné schéma: coloure wash
 T souřadnice: -8,85 cm

Na obrázku 11 a 12 vidíme řez o T souřadnici -8,85 cm ve dvou barevných schématech. Lokální maximum je obsaženo v PTV. Lokální maximum obdrželo dávku 55,62 Gy. I zde jsou zasaženy orgány mimo PTV. Mezi těmito

zasazenými orgány jsou: obě oční bulvy, mozkový kmen, levá i pravá cochlea i okolní mozkové struktury.



Obrázek 12 VMAT Plán
Barevné schéma: Isodózní linie
T souřadnice: -8,85 cm

5.2.3 Porovnání VMAT techniky a terapie pomocí protonového svazku

Pokud porovnáme RT plán pro protonový svazek a RT pro VMAT techniku, tak zjistíme, že v rámci použitých pomůcek se shodují až na pomůcky, kterou se vypodkládají kolena. Tento rozdíl neovlivňuje samotnou terapii a je spíše zapříčiněn různým vybavením jednotlivých ozařoven a zvyklostí pracoviště. Ani u jednoho pracoviště fixační pomůcky nejsou invazivní.

Časová dotace na aplikaci jedné frakce je také u obou ozařovacích metod shodná a to 15 minut na jednu frakci. Počet frakcí je též shodný – 27 frakcí.

Dávka na PVT převedená na RBÚ fotonového svazku je ovšem rozdílná. U protonového svazku se jedná o rozmezí dávky mezi 48,94 Gy v minimu a v maximu dosáhla dávka 57,013 Gy. Oproti tomu dávka na PTV při použití VMAT techniky se pohybuje v rozmezí 48,1 Gy v minimu a v maximu dosahuje

dávky 56,9 Gy. Předepsaná dávka byla 54 Gy. Z tohoto vyplývá, že minimální objemová dávka u protonového svazku odpovídá 90,6 % předepsané dávky, naproti tomu u VMAT techniky minimální dávka odpovídá 89,1 % předepsané dávky. U maximální objemové dávky protonového svazku odpovídá 105,6 % předepsané dávky, naproti tomu dávka objemového maxima 105,3 %.

Pokud porovnáme maximální objemové dávky, zjistíme, že se liší o 0,3 % ve prospěch VMAT techniky. Kdežto při porovnání minimální dávky získáme rozdíl 1,5 % ve prospěch protonové terapie. Z těchto čísel vychází, že se více blíží předepsané dávce protonová terapie.

Pokud se zaměříme na porovnání dávek na OARs, tak nám vyjdou následující údaje viz tabulka č. 4.

Orgán	Minimální dávka (Gy)		Maximální dávka (Gy)		Medián dávky (Gy)		Ozářený objem (cm ³)		Dávka na orgán (Gy)	
	Protonová terapie	VMAT technika	Protonová terapie	VMAT technika	Protonová terapie	VMAT technika	Protonová terapie	VMAT technika	Protonová terapie	VMAT technika
Mozkový kmen	0,00	1,70	55,76	55,10	5,26	13,30	31,83	31,60	37,80	12,10
n. optikus dexter	0,00	6,30	51,27	51,90	10,41	14,10	0,78	0,60	45,10	8,10
n. optikus sinister	0,00	5,90	46,06	44,60	8,38	13,70	1,05	0,90	38,70	14,20
Chiasma optika	28,80	24,60	54,62	54,20	51,00	50,80	1,72	1,10	48,60	52,10
Oční bulva pravá	0,00	1,50	0,00	8,10	0,00	5,40	0,00	9,40	0,00	5,50
Oční bulva levá	0,00	1,80	0,00	8,20	0,00	5,10	0,00	9,10	0,00	5,30
Pravý zvukovod	0,11	1,60	1,84	8,40	0,39	4,00	0,44	0,40	0,35	2,50
Levý zvukovod	0,00	1,10	1,16	4,70	0,19	2,60	0,60	0,60	0,17	2,50
Hypocampus levý	0,00	2,30	39,45	34,30	11,05	10,80	5,44	5,20	10,04	8,90
Hypocampus pravý	0,00	1,70	56,52	55,60	18,52	11,10	7,44	7,30	16,84	4,70

Tabulka 4 Porovnání dávek na OARs protonová terapie a VMAT technika
Dávky jsou uvedeny v RBÚ fotonového svazku

Pokud se zaměříme na dávku na kritické orgány, zjistíme, že se dávka vztažená na jeden orgán liší v závislosti na druhu použité radioterapie.

Mozkový kmen obdržel při použití VMAT plánu dávku v rozmezí 1,7–55,1 Gy s mediánem 13,3 Gy a ozářeným objemem 31,6 cm³. Naproti tomu, pokud by pacient podstoupil protonovou terapii, jeho mozkový kmen by obdržel dávku v rozmezí 0,00 – 55,76 Gy s mediánem 5,26 Gy a ozářeným

objemem 31,83 cm³. Mozkový kmen patří mezi sériové orgány, proto je pro nás markantnější ukazatel nejvyšší dávky. V tomto ohledu je výhodnější VMAT technika o 0,66 Gy. Jelikož je však rozdíl v maximu dávky takto malý bylo by vhodné přihlídnout i k mediánu dávky. V mediánu dávky si stojí lépe terapie protonovým svazkem a to o 7,7 Gy. Množství ozářené tkáně bylo srovnatelné, avšak zde si stála lépe technika VMAT a to o 0,23 cm³. Z tohoto vyplývá, že pro mozkový kmen by bylo při zachování plánu vhodnější využít VMAT techniku.

Pravý oční nerv se, stejně jako mozkový kmen, řadí mezi sériové orgány. Při použití VMAT techniky obdržel pravý oční nerv dávku v rozmezí 6,3–51,9 Gy s mediánem 14,1 Gy a ozářeným objemem 0,6 cm³. Naproti tomu při použití protonové terapie pravý oční nerv obdržel dávku v rozpětí 0–51,27 Gy s mediánem dávky 10,41 Gy a ozářeným objemem 0,78 cm³. Z těchto hodnot vychází, že u minimální dávky a maximální dávky vychází lépe protonová terapie. Minimální dávka je u protonové terapie nižší o 6,3 Gy a maximální dávka je nižší o 0,63 Gy. Protonová terapie má nižším medián dávky a to o 3,69 Gy. Nicméně pomocí VMAT techniky bylo ozářeno menší množství tkáně očního nervu a to o 0,18 cm³. Z těchto údajů vyplývá, že pro pravý oční nerv by bylo příhodnější využít při tomto plánu protonovou terapii.

Levý oční nerv se taktéž řadí mezi sériové orgány. Při použití VMAT techniky by byl levý oční nerv ozářen dávkou v rozmezí 5,9–44,6 Gy s mediánem dávky 13,7 Gy a ozářeným objemem 0,9 cm³. Při použití protonové terapie by levý oční nerv obdržel dávku v rozpětí 0–46,06 Gy s mediánem dávky 8,38 Gy a ozářeným objemem 1,05 cm³. Minimální dávka je nižší u protonové terapie o 5,9 Gy, ale maximální dávka je nižší u VMAT techniky o 1,46 Gy. Medián dávky je nižší u protonové terapie o 5,32 Gy. A ozářený objem byl menší u VMAT techniky o 0,15 cm³. Z těchto čísel vyplývá, že pro levý oční nerv by byla vhodnější při zachování plánu využít VMAT techniky.

Chiasma optica se řadí mezi sériové orgány. Při použití VMAT techniky by bylo ozářeno v rozmezí 24,6–54,2 Gy s mediánem dávky 50,8 Gy a ozářeným

objemem 1,1 cm³. Naproti tomu při použití protonové terapie by se dávka pohybovala v rozmezí 28,8–54,62 Gy s mediánem dávky 51 Gy a ozářeným objemem 1,72 cm³. Minimální dávka je nižší u VMAT techniky o 4,2 Gy. Maximum dávky je taktéž nižší u VMAT techniky a to o 0,42 Gy. Ozářený objem je nižší u VMAT techniky o 0,61 cm³. Pro chiasma optica by bylo lepší použít VMAT techniku, při zachování stávajícího plánu.

Pravá oční bulva se řadí mezi sériové orgány. Za použití VMAT techniky obdrží dávku v rozmezí 1,5–8,1 Gy s mediánem dávky 5,4 Gy a ozářeným objemem 9,4 cm³. Naproti tomu se při použití protonové terapie levá oční bulva vyhne ozáření tj. obdrží dávku 0 Gy. Z čehož vyplývá, že pro pravou oční bulvu by bylo lepší použít protonovou terapii, a to kvůli nulové dávce.

Levá oční bulva spadá pod sériové orgány. Za použití VMAT techniky obdrží dávku v rozmezí 1,8–8,2 Gy s mediánem dávky 5,1 Gy a ozářeným objemem 9,1 cm³. Naproti tomu se při použití protonové terapie levá oční bulva vyhne ozáření tj. obdrží dávku 0 Gy. Z čehož vyplývá, že pro levou oční bulvu by bylo lepší použít protonovou terapii, a to kvůli nulové dávce.

Pravá cochlea se řadí pod paralelní orgány. Při použití VMAT techniky by obdržela dávku v rozmezí 1,6–8,4 Gy s mediánem dávky 4 Gy a ozářeným objemem 0,4 cm³. Naproti tomu při použití protonové terapie by se dávka pohybovala v rozmezí 0,11–1,84 Gy s mediánem dávky 0,39 Gy a ozářeným objemem 0,44 cm³. Nižší minimální dávku o 1,49 Gy má protonová terapie. Protonová terapie má také nižší maximální dávku a to o 6,5 Gy. Medián dávky je nižší u protonové terapie o 0,01 Gy. Avšak ozářený objem je nižší u VMAT techniky o 0,04 cm³. Z těchto dat nám vyplývá, že by byla, při zachování tohoto plánu, pro cochleu vhodnější protonová terapie.

Levá cochlea spadá pod paralelní orgány. Při použití VMAT techniky by se obdržená dávka pohybovala v rozmezí 1,1–4,7 Gy s mediánem dávky 2,6 Gy a ozářeným objemem 0,6 cm³. U protonové terapie by se dávka pohybovala v rozmezí 0,00–1,6 Gy s mediánem 0,19 Gy a ozářeným objemem 0,6 cm³.

Ozářený objem je jak u protonové terapie, tak u VMAT techniky shodný. Dávka však nikoli. Minimální dávka je nižší u protonové terapie a to o 1,1 Gy.

Maximální dávka je nižší u protonové terapie o 3,1 Gy. Medián je taktéž nižší u protonové terapie a to o 2,41 Gy. Pro levou cochleu by byla vhodnější, při zachování plánu, protonová terapie.

Pravý hippocamp patří mezi paralelní orgány. Při použití VMAT techniky by obdržel dávku v rozmezí 1,7–55,6 Gy s mediánem dávky 11,1 Gy a ozářeným objemem 7,3 cm³. Naproti tomu při aplikaci protonové terapie by se dávka pohybovala v rozmezí 0,00–56,52 Gy s mediánem dávky 18,52 Gy a ozářeným objemem 7,44 cm³. Nižší minimální dávkou oplývá protonová terapie a to o 1,7 Gy. Maximální dávku má naproti tomu nižší VMAT technika o 0,92 Gy. Medián dávky je nižší o 7,42 Gy u VMAT techniky. A ozářený objem je o 0,14 cm³ nižší u VMAT techniky. Z těchto údajů vyplývá, že pro pravý hippocamp je výhodnější VMAT technika, při zachování plánu.

Levý hippocamp spadá pod paralelní orgány. Při použití VMAT techniky by obdržel dávku pohybující se v rozmezí 2,3–34,3 Gy s mediánem dávky 10,8 Gy a ozářeným objemem 5,2 cm³. Naproti se dávka u protonové terapie pohybuje v rozmezí 0,00–39,45 Gy s mediánem 11,05 Gy a ozářeným objemem 5,44 cm³. Nižší minimální dávka je u protonové terapie a to o 2,3 Gy. Naproti tomu nižší maximální dávka je u VMAT techniky a to o 5,15 Gy. Medián dávky je nižší u VMAT techniky a to o 0,25 Gy. Menší ozářený objem je u VMAT techniky a to o 0,24 cm³. Z tohoto plyne, že pro levý hippocamp je vhodnější použít VMAT techniku.

6 DISKUZE

Z výsledků porovnávaných v této práci vyšly metody velmi podobně, tudíž by záleželo pouze na indikujícím lékaři, kterou metodu zvolit. Avšak za povšimnutí stojí hned několik věcí.

Byly toleranční překročeny dávky na OARs u levého a pravého hippocampu u radioterapie protonovým svazkem, což mělo důvod v lokalizaci obou hippocampů uvnitř PTV, popřípadě naléhání hippocampů na PTV. U VMAT techniky je překročena dávka také na oba hippocampy, což přisuzují opět blízkosti či pronikání struktury hippocampů do PTV. Překročení této toleranční dávky může způsobit například omezení či absenci tvorby nových vzpomínek, pokud by však adenom nebyl léčen, došlo by k utlačení hippocampů, z čehož by mohly vyplynout stejné obtíže a při neřešení těchto obtíží by následně adenom hypofýzy mohl začít utlačovat další tkáň, a tím způsobit další poruchy funkcí jednotlivých utlačovaných orgánů.

Možným opatřením pro snížením dávky na struktury hippocampů naléhajících na PTV by bylo využití polí z jiných úhlů. Čímž bychom u terapie protonovým svazkem mohli docílit snížení dávky na hippocampy, Došlo by však k ozáření dalších OARs.

V rámci dávek na další OARs data ukázaly, že na tomto plánu markantní rozdíly v dávkách na OARs nejsou. Tento poznatek ale není platný pro všechny lokality v lidském těle. V některých případech je protonová terapie schopna ušetřit dávku na OARs stejným způsobem, jako na plánu adenomu hypofýzy byly šetřeny oční bulvy.

Protonová terapie je už ze své podstaty méně vhodná pro objemy, které se pohybují, popřípadě pokud se kolem ozařovaného objemu vyskytují pohybující se orgány.

Dalším faktorem při výběru techniky u radioterapie, který má spojitost s OARs, je již založen na možném řešení následků nežádoucích reakcí, resp.

volit takovou metodu léčby, u které, pokud nejsme schopni komplikacím předejít, budou komplikace vyléčitelné nebo takového charakteru, aby co nejméně ovlivňovaly život pacienta. V našem případě je dosaženo při protonové terapii nulové dávky na oční bulvy, za cenu vyšší dávky na hippocampy, naproti tomu u VMAT techniky jsou oční bulvy ozářeny, ale dávka na hippocampy je nižší. Podle výše zmíněného kritéria bychom spíše volili VMAT techniku, která sice v může způsobit šedý zákal, avšak šance na poruchu tvorby vzpomínek je nižší. A to kvůli tomu, že v dnešní době šedý zákal úspěšně léčíme, ale tvorbu nových vzpomínek neumíme nahradit.

Dalšími kritérii při porovnávání radioterapeutického plánu může být například robustnost radioterapeutického plánu. Tento údaj nám říká, jak citlivý je plán na vnější vlivy. Mezi tyto vlivy můžeme zařadit například i nepřesné nastavení pacienta.

Mezi kritéria, která hrají nezanedbatelnou roli patří i cena terapie. Zde má rozhodující roli pojišťovna, ale i ta povoluje proplácení protonové terapie u některých případech.

Před indikací radioterapie u adenomu hypofýzy je ovšem indikující lékař nucen zvážit přínos radioterapie oproti jiným léčebným možnostem. Naproti jiným terapiím má totiž radioterapie zásadní nevýhodu v nenulové radiační zátěži OARs, která může pro pacienta v budoucnu znamenat vznik sekundárních tumorů či vzniku sekundárních poškození dotyčných OARs. Tyto sekundární tumory jsou těžko zachytitelné a rozpoznatelné od tumorů, které by vznikly i bez aplikace terapie pomocí IZ. Je však potvrzeno, že po aplikaci IZ je vyšší riziko vzniku dalších nádorových onemocnění [17], což je nesporná nevýhoda pro všechny druhy radioterapií.

Kvůli rychlému pokroku u tvorby nových farmak je možné, že časem bude radioterapie úplně vystrnaděna z možných indikovaných terapií, stejně jako se dnes považuje u prolaktinomů za metodu, ke které se sahá až při vyčerpání všech ostatních léčebných možností.

7 ZÁVĚR

Pokud zvažujeme u porovnání radioterapeutických plánů pouze použité pomůcky, invazivitu pomůcek, ozařovací čas, odchylku od předepsané dávky v PTV a dávku na OARs, tak nám vychází, že oba dva plány mají pouze drobné odchylky.

Pomůcky a jejich invazivita, stejně jako ozařovací čas a poloha pacienta, jsou shodné.

V rámci odchylky od předepsané dávky je u tohoto plánu přesnější u minimální dávky protonová terapie o 1,3 % předepsané dávky, avšak u maximální dávky je přesnější VMAT technika o 0,3 % předepsané dávky.

Pokud se zaměříme na dávku na OARs, pro tento plán vychází výhodněji protonová terapie pro následujících pět orgánů: oční bulva pravá i levá, pravý oční nerv a cochlel pravá i levá. Naproti tomu VMAT technika je výhodnější pro následujících pět orgánů: mozkový kmen, chiasma optica, levý oční nerv a hippocampy levý i pravý.

Nicméně u dávky na OARs je nutné si uvědomit, že toleranční dávka není shodná s jistotou neobjevení se nežádoucích účinků, proto je potřeba zvažovat při volbě terapie i kritérium závažnosti vzniklých komplikací a zvolit tzv. „menší zlo“.

8 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

IMRT – Intenzity modulated radiotherapy

VMAT – sekvenční rotační terapie se současnou objemovou modulací intenzity

RBÚ – Radiobiologická účinnost

Resp. – respektive

Tj. – tj.

Tzv. - takzvaně

RT LGN – radioterapie Leksellovým gama nožem

STH – Somatotropin

PR – prolaktin

ACTH – adrenokortikotropní hormon

FSH – Folikuly stimulující hormon

LH – luteinizační hormon

ICSH – hormon stimulující intersticiální buňky varlete

TSH – thyrotropin

ADH – Antidiuretický hormon

SIADH – syndrom neadekvátní sekrece antidiuretického hormonu

CNS – centrální nervová soustava

RTG – rentgen

MR – magnetická rezonance

FDP – flat detektorový panel

CT – výpočetní tomografie

HU – Hounsfieldova jednotka

RF – radiofrekvenční

PET – pozitronová emisní tomografie

ČR – česká republika

RIA - Radioimunoanalýzy

FLAIR – T2 weighted fluid attenuation inversion recovery

PET-CT – fúze pozitronové emisní tomografie a výpočetní tomografie

DSA – digitální substrakční angiografie

SSTR 1 – somatostationový receptor 1

SSTR 2 - somatostationový receptor 2

SSTR 3 - somatostationový receptor 3

SSTR 4 - somatostatinový receptor 4

SSTR 5 - somatostatinový receptor 5

IZ – ionizující záření

D – dávka

RT – radioterapie

ZIZ – zdroj ionizujícího záření

9 BIBLIOGRAFIE

FOTOGRAFICKÝ INTERAKTIVNÍ ATLAS ČLOVĚKA [online]. ČR: UPOL,

1] 2012 [cit. 2019-02-10]. Dostupné z:

<http://www.atlascloveka.upol.cz/cs/cs02/cs0207/cs020701.html>

HUDÁK, Radovan a David KACHLÍK. *Memorix anatomie*. 1. Praha:

2] Triton, 2013. ISBN 978-80-7387-674-6.

DYLEVSKÝ, Ivan a Stanislav TROJAN. *Somatologie 2*. 2. Brno:

3] AVICENUM, 1990. ISBN 80-201-0063-6.

VACEK, Zdeněk. *Histologie a histologická technika*. 1. Brno: Institut pro

4] další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1995. ISBN 80-701-3201-9.

ČERMÁKOVÁ, Marta. *Klinická biochemie*. 1. Brno: Národní centrum

5] ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, 2005. ISBN 80-701-3424-0.

Medscape [online]. St. Luise University School of Medicine: Medscape,

6] 2013 [cit. 2019-02-10]. Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/>

Owensboro health [online]. US: Owensboro health, 2018 [cit. 2019-02-10].

7] Dostupné z:

<http://owensborohealthse3.adam.com/content.aspx?productId=117&pid=1&gid=003706>

Nádory selární oblasti [online]. ČR: Triton, 2007 [cit. 2019-02-10]. Dostupné
8] z:
http://www.medicabaze.cz/index.php?sec=term_detail&categId=22&cname=Neurologie&letter=N&termId=3382&tname=N%C3%A1dory+sel%C3%A1rn%C3%AD+oblasti&h=empty#jump

MACA, Karel, Vaclav VYBIHAL a Martin SMRCKA. Komplexni lecba
9] adenomu hypofyzy. *Oncology*. 2015, 9(5), 218-220. ISSN 18024475. Dostupné
také z: <https://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-201505-0003.php>

Histologický Atlas LF MU [online]. Brno: Masarykova Univerzita, 2018 [cit.
10 2019-03-09]. Dostupné z:
] http://www.med.muni.cz/histology/MedAtlas_2/MA_txt9-1-2.htm

NCBI [online]. US: National Center for Biotechnology Information, U.S.
11 National Library of Medicine, 2019 [cit. 2019-03-09]. Dostupné z:
] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526069/>

Health Line [online]. San Francisco: Healthline Media, 2017 [cit. 2019-03-
12 09]. Dostupné z: <https://www.healthline.com/health/adh#purpose>
]

Lab Test Online [online]. Praha: Labtestonline.cz, 2018 [cit. 2019-03-09].
13 Dostupné z: [https://www.labtestonline.cz/antidiuretický-](https://www.labtestonline.cz/antidiuretický-hormon.html#vysetrovany-parametr)
] [hormon.html#vysetrovany-parametr](https://www.labtestonline.cz/antidiuretický-hormon.html#vysetrovany-parametr)

Science Direct [online]. UK: Elsevier, 1998 [cit. 2019-03-09]. Dostupné z:
14 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322397004393>

]

SEIDL, Zdeněk. *Radiologie pro studium i praxi*. Praha: Grada, 2012, 372 s.
15 ISBN 978-80-247-4108-6.

]

Radiopedia [online]. US: radiopedia.org, 2019 [cit. 2019-03-10]. Dostupné z:
16 <https://radiopaedia.org/?lang=us>

]

Lucie Súpupová: *Něco málo o zobrazování a dávkách v radiodiagnostice, ale i*
17 *mimo ni, aneb co by Vás mohlo zajímat...* [online]. ČR: Lucie Súpupová, 2019
] [cit. 2019-03-26]. Dostupné z: <http://www.sukupova.cz/>

PODZIMEK, František. *Radiologická fyzika – Fyzika ionizujícího záření*. 1.
18 České vysoké učení technické v Praze, 2017, 336 s. ISBN 978-80-87727-05-8.

]

SKALICKÁ, Zuzana, Leoš NAVRÁTIL, Jiří HALAŠKA et al.
19 Radiobiologie. *Radiobiologie* [online]. Česká Republika: SirdikDotCom, b.r.
] [cit. 2018-04-01]. Dostupné z: <http://fbmi.sirdik.org/>

ERIC, Kreit, Mäthger M., Hanlon T., Dennis B., Naik R., Forsythe ERIC a
20 Heikenfeld JASON. Biological versus electronic adaptive coloration: how
] can one inform the other?: how can one inform the other?. *Journal of The*

Royal Society Interface. Royal Society, 2013, **10**(78), 20120601. DOI:
10.1098/rsif.2012.0601. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1098/rsif.2012.0601>

BISHOP, Michael, Edward FODY a Larry SCHOEFF. *Clinical chemistry:
21 principles, techniques, and correlations*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Raven,
] 2013. ISBN 978-1451118698.

VASHIST, Sandeep a John LUONG. *Handbook of immunoassay technologies:
22 approaches, performances, and applications*. 1. London: Elsevier/AP, Academic
] Press, an imprint of Elsevier, 2018. ISBN 978-012-8117-620.

POOLE, C. *Gas chromatography*. 1. Amsterdam: Elsevier, 2012. ISBN 978-
23 012-3855-404.
]

ARDREY, R. *Liquid chromatography-mass spectrometry: an introduction*. 2.
24 New York: J. Wiley, 2003. ISBN 978-047-1497-998.
]

SHERMA, Joseph a Bernard FRIED. *Handbook of thin-layer chromatography*.
25 3rd ed., rev. and expanded. New York: Marcel Dekker, 2003.
] Chromatographic science, v. 89. ISBN 978-0-8247-0895-5.

Linkos [online]. ČR: Česká onkologická společnost České lékařské
26 společnosti J.E. Purkyně, 2019 [cit. 2019-03-09]. Dostupné z:
] <https://www.linkos.cz/>

Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie [online]. 2011, 2011(74107) [cit. 27 2019-03-09]. ISSN 1802-4041. Dostupné z: <http://www.csmn.eu/>
]

Reserchgate [online]. UK: reserchgate.net, 2019 [cit. 2019-03-09]. Dostupné
28 z: <https://www.researchgate.net/>
]

MOLISH, Mark a Edward LIVINGSTONE, ed., Mary MCGRAE, ed.
29 Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas. *Jama* [online]. 2017,
] 2017(5), 9 [cit. 2019-03-10]. Dostupné z:
<http://www.iaclد.ir/DL/elm/95/diagnosis%20and%20treatment%20of%20pituitary%20adenomas.pdf>

KRSEK CSC, Michal. Hyperprolaktinemie a prolaktinomy. *Internal*
30 *Medicine for Practice*. 2002, 4(11), 530-536. ISSN 12127299. Dostupné také z:
] <https://www.internimedicina.cz/artkey/int-200211-0002.php>

GABALEC, Filip a Jan CAP. Farmakologicka lecba tumoru hypofyzy.
31 *Practical pharmacy*. 2014, 10(5), 174-176. ISSN 18012434. Dostupné také z:
] <https://www.praktickelekarenstvi.cz/artkey/lek-201405-0006.php>

DRSC, Marek MUDr Josef. Incidentalomy v endokrinologii - hypofyza.
32 *Internal Medicine for Practice*. 2001, 3(8), 358-362. ISSN 12127299. Dostupné
] také z: <https://www.internimedicina.cz/artkey/int-200108-0005.php>

MASOPUST, V, D NETUKA a V BENEŠ. Endonazální endoskopická
33 transsfenoidální resekce selárních lézí. *Česká a slovenská neurologie a*
] *neurochirurgie* [online]. Ambit Media, 2008, (711046, 704-710 [cit. 2019-04-15].
ISSN 1802-4041. Dostupné z: <http://www.csnn.eu/pdf?id=49703>

LIPINA, MUDr.Radim, MUDr.Petr MATOUSEK, MUDr.Tomas KREJCI,
34 MUDr.Tomas HRBAC a doc.MUDr.Pavel KOMINEK. Adenomy hypofyzy:
] vysledky operacni lecby transnazalni endoskopickou technikou: vysledky
operacni lecby transnazalni endoskopickou technikou. *Neurology for practice*.
2013, **14**(5), 262-266. ISSN 12131814. Dostupné také z:
<https://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201305-0012.php>

PALMER, J.N. a A.G. CHIU. *Atlas of Endoscopic Sinus and Skull Base*
35 *Surgery: Expert Consult - Online and Print: ClinicalKey 2012*. Elsevier Health
] Sciences, 2013. ISBN 9780323044080. Dostupné také z:
<https://books.google.cz/books?id=e6oUZpFsPGsC>

Radiobiologická úskalí nových technik v radioterapii. *Klinická Oncologie*
36 [online]. 2013, **26**(6), 394-398 [cit. 2019-04-26]. Dostupné z:
] <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/181/4325.pdf>

SHIH, Helen A. a Jay S. LOEFFLER. Radiation Therapy in the
37 Management of Pituitary Adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology &*
] *Metabolism*. 2011, **96**(7), 1992-2003. DOI: 10.1210/jc.2011-0251. ISSN 0021-972X.
Dostupné také z: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0251>

The Cell: A Molecular Approach [online]. 2. Sunderland (MA): Sinauer
38 Associates, 2000 [cit. 2019-04-26]. ISBN 0-87893-106-6. Dostupné z:
] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9900/>

MAXWELL, C. A., M. C. FLEISCH, S. V. COSTES et al. Targeted and
39 Nontargeted Effects of Ionizing Radiation That Impact Genomic Instability.
] *Cancer Research* [online]. 2008, **68**(20), 8304-8311 [cit. 2019-04-26]. DOI:
10.1158/0008-5472.CAN-08-1212. ISSN 0008-5472. Dostupné z:
<http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/0008-5472.CAN-08-1212>

LIŠČÁK, Roman. *Radiochirurgie gama nožem: principy a neurochirurgické*
40 *aplikace*. 1. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-2350-1.
]

BURNET, Neil G. Defining the tumour and target volumes for
41 radiotherapy. *Cancer Imaging* [online]. 2004, **4**(2), 153-161 [cit. 2019-04-26].
] DOI: 10.1102/1470-7330.2004.0054. ISSN 1470-7330. Dostupné z:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1434601/>

FADRUS, MUDr.Pavel, MUDr.Radek LAKOMY, MUDr.Petra
42 HUBNEROVA et al. Intrakraniální nádory - diagnostika a terapie. *Internal*
] *Medicine for Practice*. 2010, **12**(7), 376-381. ISSN 12127299. Dostupné také z:
<https://www.internimedica.cz/artkey/int-201007-0010.php>

ŠLAMPÁ, Pavel a Jiří PETERA. *Radiační onkologie*. 1. Praha: Galén, 2007.
43 ISBN 978-80-7262-469-0.
]

YU, Cedric X a Grace TANG. Intensity-modulated arc therapy:
44 principles, technologies and clinical implementation. *Physics in Medicine and*
] *Biology* [online]. 2011, **56**(5), 31-54 [cit. 2019-05-03]. DOI: 10.1088/0031-
9155/56/5/R01. ISSN 0031-9155. Dostupné z: [http://stacks.iop.org/0031-
9155/56/i=5/a=R01?key=crossref.7d1397affcb78514d21331791d40a6d7](http://stacks.iop.org/0031-9155/56/i=5/a=R01?key=crossref.7d1397affcb78514d21331791d40a6d7)

KUBEŠ, Jiří, Barbora ONDROVÁ, Pavel VÍTEK a Štěpán VINAKURAU.
45 Radiobiological Pitfalls of New Techniques in Radiotherapy. *Klinická*
] *onkologie* [online]. 2013, **26**(6), 394-398 [cit. 2019-05-03]. DOI:
10.14735/amko2013394. ISSN 0862495X. Dostupné z:
[http://www.linkos.cz/klinicka-onkologie-journal/search-for-
articles/skupina/a/zobrazit/ids/4326/](http://www.linkos.cz/klinicka-onkologie-journal/search-for-articles/skupina/a/zobrazit/ids/4326/)

BRADA, Michael, Madelon PIJLS-JOHANNESMA a Dirk DE
46 RUYSSCHER. Proton Therapy in Clinical Practice: Current Clinical
] Evidence. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2007, **25**(8), 965-970 [cit. 2019-
05-03]. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.0131. ISSN 0732-183X. Dostupné z:
<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2006.10.0131>

SCHWARZ, M. Treatment planning in proton therapy. *The European*
47 *Physical Journal Plus* [online]. 2011, **126**(7), 1-19 [cit. 2019-05-03]. DOI:
] 10.1140/epjp/i2011-11067-y. ISSN 2190-5444. Dostupné z:
<http://www.springerlink.com/index/10.1140/epjp/i2011-11067-y>

LEVIN, W P, H KOOY, J S LOEFFLER a T F DELANEY. Proton beam
48 therapy. *British Journal of Cancer* [online]. 2005, **93**(8), 849-854 [cit. 2019-05-
] 03]. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602754. ISSN 0007-0920. Dostupné z:
<http://www.nature.com/articles/6602754>

SIMONOVA, Gabriela a Roman LISCAK. Stereotakticka radiochirurgie a
49 radioterapie gama nozem. *Oncology*. 2011, 5(2), 77-83. ISSN 18024475.

] Dostupné také z: <https://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-201102-0005.php>

VLADYKA, Vilibald. *Léčení gama nožem u adenomů hypofýzy: [informace pro*
50 *pacienty]*. 1. Praha: Triton, 2000. Vím víc. ISBN 80-725-4108-0.

]]

KILBY, W., J. R. DOOLEY, G. KUDUVALLI, S. SAYEH a C. R. MAURER.
51 The CyberKnife® Robotic Radiosurgery System in 2010. *Technology in Cancer*

] *Research and Treatment* [online]. 2010, 9(5), 433-452 [cit. 2019-05-03]. DOI:

10.1177/153303461000900502. ISSN 1533-0346. ISSN: 1533-0346. Dostupné z:

<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/153303461000900502>

ANTYPAS, Christos a Evangelos PANTELIS. Performance evaluation of a
52 CyberKnife® G4 image-guided robotic stereotactic radiosurgery system.

] *Physics in Medicine and Biology* [online]. 2008, 53(17), 4697-4718 [cit. 2019-05-
03]. DOI: 10.1088/0031-9155/53/17/016. ISSN 0031-9155. Dostupné z:

<http://stacks.iop.org/0031->

9155/53/i=17/a=016?key=crossref.b49db8c8b816069a7a734a29038aa41c

COSTE-MANIERE, Eve, Derek OLENDER, Warren KILBY a Raymond
53 SCHULZ. Robotic whole body stereotactic radiosurgery: clinical advantages

] of the CyberKnife integrated system. *International Journal of Medical Robotics*
and Computer Assisted Surgery [online]. 2005, 01(02), 28-39 [cit. 2019-05-03].

DOI: 10.1581/mrcas.2005.010211. ISSN 1478-5951. Dostupné z:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17518376>

ICRP Annals of the ICRP: ICRP publication 103 [online]. 1. UK: Elsevier, 54 2007 [cit. 2019-05-07]. ISBN 978-0-7020-3048-2. Dostupné z:
] https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/ANIB_37_2-4

10 SEZNAM POUŽITÝCH OBRÁZKŮ

OBRÁZEK 1 PROTONOVÝ PLÁN	BAREVNÉ SCHÉMA: COLOURE WASH T SOUŘADNICE ŘEZU: -5,73 CM	73
OBRÁZEK 2 PROTONOVÝ PLÁN	BAREVNÉ SCHÉMA: ISODÓZNÍ LINIE T SOUŘADNICE ŘEZU: -5,73 CM	74
OBRÁZEK 3 PROTONOVÝ PLÁN	BAREVNÉ SCHÉMA: COLOURE WASH T SOUŘADNICE ŘEZU: -7,35 CM	74
OBRÁZEK 4 PROTONOVÝ PLÁN	BAREVNÉ SCHÉMA: ISODOZNÍ LINIE T SOUŘADNICE ŘEZU: -7,35 CM	75
OBRÁZEK 5 PROTONOVÝ PLÁN	BAREVNÉ SCHÉMA: COLOURE WASH T SOUŘADNICE ŘEZU: -8,85 CM	75
OBRÁZEK 6 PROTONOVÝ PLÁN	BAREVNÉ SCHÉMA: ISODOZNÍ LINIE T SOUŘADNICE ŘEZU: -8,85 CM	76
OBRÁZEK 7 VMAT PLÁN	BAREVNÉ SCHÉMA: ISODÓZNÍ LINIE T SOUŘADNICE: -5,73 CM	78
OBRÁZEK 8 VMAT PLÁN	BAREVNÉ SCHÉMA: COLOURE WASH T SOUŘADNICE: -5,73 CM	78
OBRÁZEK 9 VMAT PLÁN	BAREVNÉ SCHÉMA: ISODÓZNÍ LINIE T SOUŘADNICE: -7,35 CM	79
OBRÁZEK 10 VMAT PLÁN	BAREVNÉ SCHÉMA: COLOURE WASH T SOUŘADNICE: -7,35 CM	80
OBRÁZEK 11 VMAT PLÁN	BAREVNÉ SCHÉMA: COLOURE WASH T SOUŘADNICE: -8,85 CM	80
OBRÁZEK 12 VMAT PLÁN	BAREVNÉ SCHÉMA: ISODÓZNÍ LINIE T SOUŘADNICE: -8,85 CM	81

11 SEZNAMU POUŽITÝCH TABULEK

TABULKA 1 TOLERANČNÍ DÁVKY DLE ICRP PRO PROTONOVÁ SVAZEK A FOTONOVÝ SVAZEK [54]	70
TABULKA 2 DÁVKA NA KRITICKÉ ORGÁNY RT PROTONOVÝM SVAZKEM	72
TABULKA 3 DÁVKA NA KRITICKÉ ORGÁNY RT FOTONOVÝM SVAZKEM TECHNIKOU VMAT	77
TABULKA 4 POROVNÁNÍ DÁVEK NA OARS PROTONOVÁ TERAPIE A VMAT TECHNIKA	83