

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



Využití PET/CT vyšetření při plánování radioterapie nemalobuněčných plicních karcinomů

Radovan Vojtíšek

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program: Klinická onkologie a radioterapie

Hradec Králové

2015

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Onkologie a radioterapie na Klinice onkologie a radioterapie Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Radovan Vojtíšek
Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

Školitel: prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.
Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Školitel konzultant: prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.
Klinika radiační onkologie LF MU a Masarykův onkologický ústav Brno

Oponenti: doc. MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

doc. MUDr. David Feltl, Ph.D., MBA
Onkologická klinika FN Ostrava

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR dne

v od hod.

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu Onkologie a radioterapie
Garant studijního programu

Obsah

1	SOUHRN	4
2	SUMMARY	5
3	ÚVOD DO PROBLEMATIKY	6
3.1	EPIDEMIOLOGIE PLICNÍCH KARCINOMŮ	6
3.2	HISTOPATOLOGICKÉ DĚLENÍ.....	6
3.3	PLÁNOVÁNÍ RADIOTERAPIE NEMALOBUNĚČNÝCH PLICNÍCH KARCINOMŮ	6
3.3.1	<i>Poloha pacienta a jeho fixace</i>	6
3.3.2	<i>Plánovací CT vyšetření</i>	7
3.3.3	<i>Definice a lokalizace cílových objemů</i>	7
3.3.4	<i>Problémy při konturaci, kontroverze</i>	8
3.4	PET/CT.....	9
3.4.1	<i>Obecné poznámky</i>	9
3.4.2	<i>Plánování radioterapie s pomocí PET/CT vyšetření</i>	10
3.4.2.1	<i>Provedení plánovacího PET/CT vyšetření</i>	10
3.4.2.2	<i>Definice GTV</i>	10
3.4.2.2.1	<i>SUV</i>	11
3.4.2.2.2	<i>Hranice GTV</i>	11
3.5	TCP.....	12
3.6	NTCP	13
4	CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE	14
5	MATERIÁL A METODIKA	15
5.1	SOUBOR NEMOCNÝCH.....	15
5.2	SIMULACE A PLÁNOVACÍ VYŠETŘENÍ.....	17
5.3	PLÁNOVÁNÍ RADIOTERAPIE	17
5.4	HODNOCENÍ TCP A NTCP, PROGRAM BIOGRAY.....	18
5.5	POROVNÁVANÉ PARAMETRY	18
5.6	STATISTIKA	18
6	VÝSLEDKY	19
6.1	ZMĚNA STAGINGU A JEJÍ VLIV NA LÉČEBNOU STRATEGII	19
6.2	ZMĚNA VELIKOSTI CÍLOVÝCH OBJEMŮ GTV A PTV.....	19
6.3	RADIAČNÍ EXPOZICE ZDRAVÉ PLICNÍ TKÁŇE A NTCP.....	19
6.4	RADIAČNÍ EXPOZICE JÍCNU A NTCP	19
6.5	RADIAČNÍ EXPOZICE MÍCHY A NTCP.....	19
6.6	RADIAČNÍ EXPOZICE SRDCE A NTCP	20
6.7	VLIV ZMĚNY VELIKOSTI CÍLOVÝCH OBJEMŮ NA TCP	20
6.8	VLIV ZMĚNY RADIAČNÍ EXPOZICE KRITICKÝCH ORGÁNŮ NA NTCP	20
7	DISKUZE	21
7.1	ROZDÍLY V KONTURACI CÍLOVÝCH OBJEMŮ A LÉČEBNÉ STRATEGII PŘI POUŽITÍ PET/CT VS. CT VYŠETŘENÍ..	22
7.2	VLIV ZMĚNY VELIKOSTI CÍLOVÉHO OBJEMU NA OZÁŘENÍ KRITICKÝCH STRUKTUR	23
7.3	MOŽNOSTI ESKALACE DÁVKY, VLIV ZMĚNY VELIKOSTI CÍLOVÉHO OBJEMU NA TCP.....	24
7.4	PRAKTICKÉ POUŽITÍ NTCP A TCP MODELŮ	24
8	ZÁVĚRY	25
	POUŽITÁ LITERATURA	26
	PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI	35
	PŮVODNÍ VĚDECKÉ PUBLIKACE V ČASOPISECH S IF	35
	PŮVODNÍ VĚDECKÉ PRÁCE V ČASOPISECH BEZ IF	35
	OSTATNÍ PUBLIKACE V ČASOPISECH BEZ IF	35
	PŘEDNÁŠKY	35

1 SOUHRN

Využití PET/CT vyšetření při plánování radioterapie nemalobuněčných plicních karcinomů

Úvod: V současné době je standardním vyšetřením při plánování radioterapie u pacientů s nemalobuněčnými plicními karcinomy (non-small cell lung cancer; NSCLC) kontrastní CT vyšetření. Recentními studiemi bylo prokázáno, že PET/CT vyšetření má vyšší senzitivitu a specificitu v diagnostice plicních karcinomů a vede tedy k vyšší přesnosti při konturaci cílových objemů u NSCLC.

Cíl práce: Hlavním cílem disertační práce bylo zjistit vliv použití plánovacího PET/CT vyšetření při plánování radioterapie nemalobuněčných plicních karcinomů, a to zejména ve smyslu změny velikosti cílových objemů. Dalším cílem této práce bylo zjistit vliv změn velikostí cílových objemů na hodnoty TCP a NTCP a v neposlední řadě také vliv kombinovaného vyšetření na staging onemocnění a na léčebnou strategii.

Materiál a metodika: V období mezi říjnem 2008 a listopadem 2013 bylo do studie zařazeno 42 pacientů s histologicky potvrzeným inoperabilním NSCLC, kteří byli indikováni k radikální radioterapii. Všichni pacienti podstoupili plánovací PET/CT vyšetření. Vytvořil jsem vždy dvě různé konturace cílových objemů (podle CT a podle PET/CT) a byly vytvořeny dva různé plány, každý s vlastním dávkově objemovým histogramem (dose-volume histogram; DVH). Porovnával jsem následující parametry ozařovacích plánů: staging, léčebný záměr, velikost GTV a PTV, radiační expozici kritických orgánů – plíce, mícha, srdce a jícen. Rovněž jsem porovnával parametry TCP (tumor control probability) a NTCP (normal tissue complication probability).

Výsledky: Použití fúze PET/CT při konturaci vedlo ke zmenšení velikostí cílových objemů oproti konturaci podle samotného CT vyšetření: medián $GTV_{CT} = 80,2 \text{ cm}^3 \pm 115$ (rozsah 19,4 – 715,8 cm^3), medián $GTV_{PET/CT} = 53 \text{ cm}^3 \pm 79$ (rozsah 15,7 – 715,8 cm^3); $p < 0,001$; medián $PTV_{CT} = 336,8 \text{ cm}^3 \pm 308,4$ (rozsah 151,2 – 1204 cm^3), medián $PTV_{PET/CT} = 288,4 \text{ cm}^3 \pm 283,1$ (rozsah 107,9 – 1147 cm^3); $p < 0,001$. V této práci byla také pozorována změna velikosti cílových objemů, která měla statisticky signifikantní vliv na radiační expozici plicní tkáně, ovšem nebyl zjištěn signifikantní vliv na radiační expozici jícnu, srdce a míchy. Ačkoliv byla zjištěna signifikantní redukce velikosti cílových objemů, neodrazilo se to v signifikantním vzestupu hodnoty TCP: medián TCP_{CT} byl $62,8 \% \pm 38,9$ (rozsah 0,4 – 88 %) a medián $TCP_{PET/CT}$ $61,3 \% \pm 38,8$ (rozsah 0,4 – 88 %); $p = 0,5293$. Také jsem zjistil, že existuje silná přímá lineární závislost mezi všemi hodnocenými dozimetrickými parametry a mezi hodnotami NTCP všech hodnocených kritických orgánů.

Závěr: V této disertační práci jsem zjistil, že použití PET/CT vyšetření při plánování radioterapie NSCLC má zásadní vliv na přesnou definici cílového objemu, přesnější staging onemocnění a tím také vliv na možnou změnu léčebného přístupu.

2 SUMMARY

The impact of PET/CT scanning in the radiotherapy planning of non-small cell lung cancer

Background: In the current practice of radiotherapy planning and target volume determination in patients suffering from the non-small cell lung cancer (NSCLC), a contrast-enhanced CT is standard procedure. Contemporary studies have proven that PET/CT examination attains higher sensitivity and specificity in the diagnosis of lung cancer and also leads to higher accuracy in the process of target-volume delineation in NSCLC.

Aim: To compare radiotherapy plans made according to CT and PET/CT examinations in the same patient and to investigate the impact of changes in target volume sizes on tumor control probability (TCP) and normal tissue complication probability (NTCP) and the impact of combined PET/CT examination on the staging of the disease and treatment strategy.

Materials and Methods: Between October 2008 and November 2013, 42 patients suffering from pathologically proven inoperable locally advanced NSCLC that were referred to radical radiotherapy were involved in our study. They all underwent planning PET/CT examination. I carried out two separate delineations of target volumes and two radiotherapy plans, both with their own dose-volume histograms (DVH). I compared the following parameters of radiotherapy plans: staging, treatment purpose, the size of GTV and PTV, the exposure of organs at risk – lungs, spinal cord, heart and oesophagus. The parameters TCP and NTCP were also compared.

Results: PET/CT scan information led to a significant decrease in the sizes of target volumes: median $GTV_{CT} = 80,2 \text{ cm}^3 \pm 115$ (range 19,4 – 715,8 cm^3), median $GTV_{PET/CT} = 53 \text{ cm}^3 \pm 79$ (range 15,7 – 715,8 cm^3); $p < 0,001$; median $PTV_{CT} = 336,8 \text{ cm}^3 \pm 308,4$ (range 151,2 – 1204 cm^3), median $PTV_{PET/CT} = 288,4 \text{ cm}^3 \pm 283,1$ (range 107,9 – 1147 cm^3); $p < 0,001$. This thesis also observed a size change of target volumes that had a statistically insignificant impact on the radiation exposure of lung tissue, but there was a significant impact on radiation exposure of the oesophagus, heart and spinal cord. Although a significant reduction of the target volumes sizes was found, it wasn't reflected in the significant increase of the TCP value: median TCP_{CT} was $62,8 \% \pm 38,9$ (range 0,4 – 88 %) and median $TCP_{PET/CT}$ $61,3 \% \pm 38,8$ (range 0,4 – 88 %); $p = 0,5293$. I also found that there is a very strong direct linear relationship between all evaluated dosimetric parameters and NTCP values of all evaluated organs at risk.

Conclusion: This thesis found that the use of planning PET/CT in the radiotherapy planning of NSCLC has a crucial impact on the precise determination of target volumes, more precise staging of the disease and thus also an impact on possible changes of treatment strategy.

3 ÚVOD DO PROBLEMATIKY

3.1 Epidemiologie plicních karcinomů

Karcinom plic je celosvětově nejčastěji diagnostikovaným nádorovým onemocněním. V roce 2008 bylo na celém světě toto onemocnění diagnostikováno u 1,6 milionu lidí. Karcinom plic je také nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění, v roce 2008 vedl k úmrtí u 1,4 milionu lidí.

V rozvinutých zemích incidence a mortalita karcinomu plic u mužů klesá a u žen se pomalu začíná stabilizovat, což je pravděpodobně způsobeno změnami v kuřáckých návycích u obou pohlaví. Naopak v některých méně rozvinutých zemích pokračuje vzestupná tendence, způsobená zejména endemickým nadužíváním tabákových výrobků.

V České republice zaujímá plicní karcinom čelné postavení v incidenci i mortalitě. U mužů se jedná o druhé nejčastější nádorové onemocnění za nádory prostaty, u žen pak zaujímá třetí místo za nádory prsu a tlustého střeva. V roce 2011 bylo hlášeno 4 482 nových případů u mužů, tj. 86,9/100 000 (v roce 2002 byla incidence 91,4/100 000) a 2 033 nových případů u žen, tj. 38/100 000 (v roce 2002 to bylo 26,8/100 000). Agresivní chování nádoru se odráží i v jeho vysoké mortalitě, která činila v roce 2011 u mužů 75,8/100 000 (v roce 2002 86/100 000), u žen byla mortalita 31,4/100 000 (v roce 2002 24,3/100 000), tedy 3 911, resp. 1 679 úmrtí v důsledku onemocnění plicním karcinomem.

3.2 Histopatologické dělení

Plicní karcinomy se obecně dělí na dva základní typy – skupinu nemalobuněčných plicních karcinomů (NSCLC = non-small cell lung cancer), která se podílí na celkovém zastoupení plicních karcinomů 75–80 %, a malobuněčný plicní karcinom (SCLC = small cell lung cancer), zaujímající zbývajících 20–25 %. Oba typy se od sebe liší jak biologickým chováním a prognózou, tak i léčebnou strategií.

Do skupiny nemalobuněčných plicních karcinomů se řadí adenokarcinom, dlaždicobuněčný karcinom, velkobuněčný karcinom, adenoskvamózní karcinom a plicní karcinoid. Relativní incidence jednotlivých subtypů se však v čase postupně měnila a stále mění. V současné době je nejčastějším plicním nádorem ve Spojených státech amerických adenokarcinom (49 %), v minulých dekádách to však byl dlaždicobuněčný karcinom. Tento je také nejčastějším typem plicního karcinomu v současnosti v Evropě.

3.3 Plánování radioterapie nemalobuněčných plicních karcinomů

3.3.1 Poloha pacienta a jeho fixace

Naprostou zásadní částí plánování radioterapie nejen plicních tumorů je volba vhodné stabilní a reprodukovatelné polohy pacienta. Je potřeba nastolit určitou rovnováhu mezi optimální imobilizační metodou, komfortem pacienta a schopností získat obrazová data v léčebné pozici. K dosažení kýžené stability a reprodukovatelnosti nastavení je možné využít širokou paletu imobilizačních pomůcek. Pokud to situace dovolí, měl by pacient zaujímat supinační polohu s horními končetinami zdviženými nad hlavou, což umožňuje volnější rozmístění ozařovacích

svazků. Toto ve svém důsledku také vede k lepšímu pokrytí cílového objemu předepsanou dávkou a většímu šetření kritických struktur. K výše uvedenému cíli se nejčastěji používají komerčně vyráběné fixační pomůcky, jejichž součástí bývá zpravidla opěrátka na lokty a madla na ruce.

3.3.2 Plánovací CT vyšetření

K lokalizaci cílových objemů a k vlastnímu plánování radioterapie plicních karcinomů se standardně používá kontrastní CT vyšetření. Jedná-li se o ozáření s paliativním záměrem, lze využít i nativní CT vyšetření. Vyšetření se provádí v ozařovací poloze pacienta s použitím stejných fixačních pomůcek jako při prvním nastavení. Plochá deska na vyšetřovacím stole musí být bezpečně přichycena ke stolu, musí být konzistentní s deskou na ozařovacím přístroji a měla by umožňovat přichycení, registraci a indexaci imobilizačních pomůcek. Optimální je situace, kdy se první nastavení pacienta provádí přímo na vyšetřovacím stole a plánovací vyšetření tak následuje prakticky ihned po zvolení zaměřovací roviny. Rozsah vyšetření je určen plánujícím radiačním onkologem, minimálně je však nutné vyšetřit oblast od úrovně cartilago cricoidea až k obratli L2. Tloušťka řezů by se měla pohybovat mezi 2-3 mm, což dovoluje vytvoření digitálně rekonstruovaného rentgenogramu (DRR) s vyšším rozlišením.

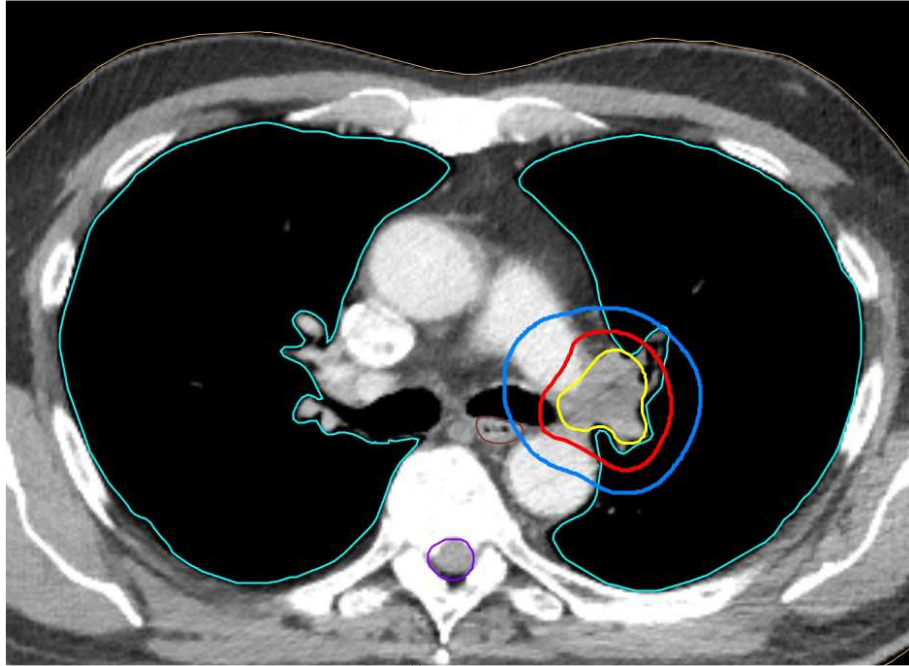
3.3.3 Definice a lokalizace cílových objemů

Cílové objemy jsou v radioterapii obecně definovány na základě doporučení ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) Report 50 a 62.

GTV (gross tumor volume; GTV-T, GTV-N) je nutné konturovat jak v plicním (GTV-T), tak v mediastinálním okně (GTV-N) CT řezů. V praxi to znamená, že do GTV-T je zahrnut makroskopický tumor viditelný na plánovacím CT nebo PET/CT vyšetření v případě primární radiochemoterapie anebo tumor viditelný na CT komponentě PET/CT provedeného po indukční chemoterapii. Lymfatické uzliny, které jsou ve své kratší ose větší než 1 cm, jsou obecně považovány za pozitivní, nebyla-li vyloučena jejich nádorová infiltrace jinou metodou (např. mediastinoskopií) a měly by být proto zahrnuty do GTV-N. Při použití plánovacího PET/CT vyšetření se do GTV-N vždy zahrnují iniciálně PET pozitivní lymfatické uzliny.

V roce 2000 publikovali Giraud a kol. radiologicko-histopatologickou studii, která ve svém závěru navrhla a doporučila následující velikosti lemů CTV (clinical target volume) kolem GTV k tomu, aby bylo dosaženo 95% pokrytí mikroskopické choroby v plicním parenchymu. Je to 6 mm pro dlaždicobuněčné karcinomy a 8 mm pro adenokarcinomy a ostatní histologické typy. Lemy je však nutno definovat přísně individuálně a vždy přizpůsobovat konkrétnímu nálezu, nelze je používat paušálně a nekriticky.

Konturovat bezpečnostní lemy, tedy PTV (planning target volume = internal margin IM + set up margin SM), je nutné opět přísně individuálně a to zejména v závislosti na pohybu tumoru, který lze pozorovat při prvním nastavení na rtg simulátoru. PET vyšetření poskytuje obrázek nádoru ve všech krajních polohách při dýchání, tzn. že velikost zobrazené léze je větší než skutečnost a její okraje jsou méně intenzivní a rozmazané. Tato skutečnost nám pomáhá lépe definovat IM, což je bezpečnostní lem kolem CTV, který kompenzuje nepřesnosti způsobené pohybem a změnou velikostí jednotlivých orgánů a který je součástí PTV, jak bylo také výše uvedeno. Velikost těchto lemů se obvykle pohybuje mezi 10-15 mm (obr. 1).



Obrázek 1: Definice cílových objemů. Žlutá linie – GTV, červená linie - CTV, modrá linie - PTV.

3.3.4 Problémy při konturaci, kontroverze

Existuje několik situací, které působí radičnímu onkologovi problémy při konturaci cílových objemů. V první řadě jsou to tumory způsobující atelektázu, kdy je velmi obtížné, až nemožné odlišit vlastní tumor od kolabované plíce (obr. 2). Rovněž přesné ohrazení spikulárních lézí a lézí v přítomnosti dystelektatických změn je velmi obtížné. Protože i nezvětšené lymfatické uzliny mohou být infiltrované nádorovými buňkami a protože zvětšené uzliny nemusí být nutně postižené nádorem, nelze brát konvenční (na velikosti založená) kritéria pro posouzení stavu lymfatických uzlin za přesná.



Obrázek 2: Tumor způsobující atelektázu části levé plíce.

3.4 PET/CT

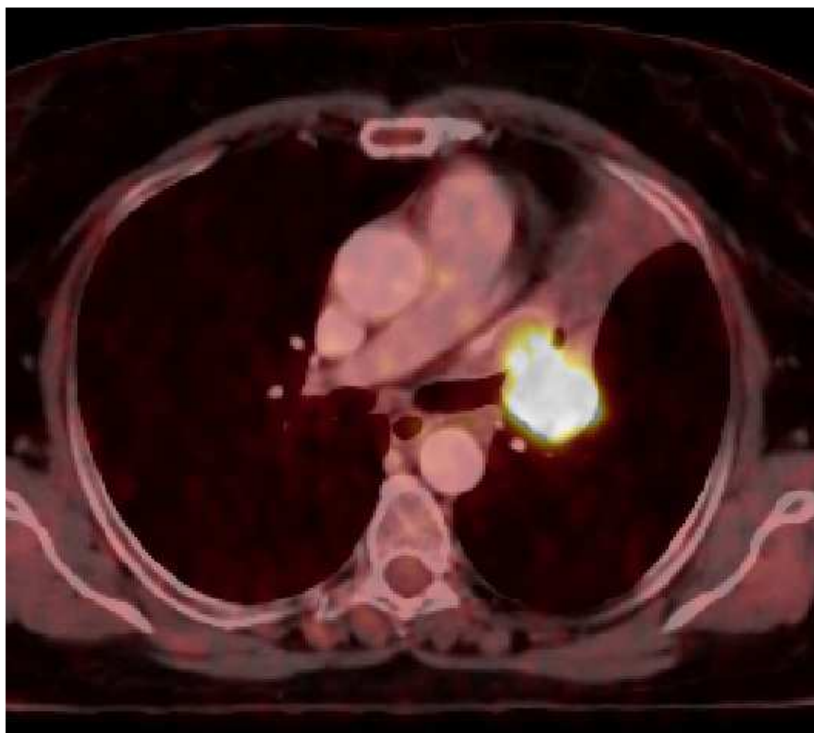
3.4.1 Obecné poznámky

Kromě zobrazovacích metod detekujících změny anatomických poměrů (RTG, CT, MR atd.) jsou dnes k dispozici také zobrazovací metody funkční, jako je například pozitronová emisní tomografie (PET), jejímž principem je detekce metabolických změn uvnitř buněk za použití radiofarmak příbuzných endogenním molekulám.

Nejčastěji užívaným radiofarmakem v současné době je ¹⁸F-fluorodeoxyglukóza (FDG), která dovoluje zobrazit nádorové buňky na základě zvýšeného metabolismu glukózy v nádorových buňkách ve srovnání s normálními buňkami. Tento mechanismus byl poprvé popsán Wartburgem ve 30. letech 20. století. FDG je derivát glukózy, ve kterém je hydroxylová skupina nahrazena na pozici 2 radioaktivním isotopem fluoru. FDG je podobně jako glukóza transportována do buňky prostřednictvím glukózových transportérů (zejména GLUT-1 a GLUT-3) a zde je fosforylována hexokinázou na FDG-6-fosfát. Protože zde chybí hydroxylová skupina na pozici 2, následný metabolismus cestou glukóza-6-fosfát-isomerázy, jak je tomu u glukóza-6-fosfátu, není možný. Dále není tedy FDG-6-fosfát degradován a nemůže penetrovat přes buněčnou membránu, což vede k jeho hromadění v buňce. Glukózové transportní proteiny se také spolupodílejí na zvýšeném transportu FDG do nádorových buněk. Právě vyšší množství glukózových transportérů a hexokinázy a nižší množství glukóza-6-fosfatázy odlišuje nádorové buňky od buněk normálních.

FDG je pozitronové radiofarmakum, jak napovídá název této diagnostické metody. Pozitron je antičástice elektronu, která není schopna trvalé existence a anihiluje s elektronem prostředí. Anihilace je proces, kdy hmota elektronu a pozitronu je přeměněna v energii ve formě dvou fotonů anihilačního záření, které se pohybují po přímce opačným směrem. Vysoká energie (511 keV) těchto dvojic fotonů umožňuje jejich snímání prstencovitě uspořádanými detektory umístěnými v gantry přístroje. Vyšetření je emisní, neboť záření vychází z těla pacienta (opačně než u CT). Zobrazení pomocí PET je tedy založeno na metabolických neboli funkčních změnách buněk, což může pomoci detekovat subklinický tumor, neboť ke změnám na molekulární úrovni dochází dříve než k anatomickým změnám. Stejně je tomu i u normálně vyhlížejících lymfatických uzlin.

Limitací PET vyšetření je nedostatečná informace o přesné anatomické lokalizaci léze, špatná prostorová rozlišovací schopnost a také ta skutečnost, že FDG není specifická pro nádorovou tkáň. Ke zvýšení diagnostické jistoty a k přesnější definici cílových objemů, a tak i ke zmenšení rozpaků radiačního onkologa při konturaci přispívá hybridní vyšetření PET a CT, čili fúze PET/CT, která v sobě kombinuje jak detekci změn anatomických poměrů, tak i funkčních změn (obr. 3). V dnešní době lze tato dvě vyšetření provést na jednom vyšetřovacím stole, ve stejné vyšetřovací poloze nemocného. První prototyp kombinovaného integrovaného PET/CT skeneru byl vyvinut v Pittsburgu roku 1998 a komerčně dostupným se stal na jaře 2001.



Obrázek 3: PET/CT - metabolicky aktivní tumor způsobující atelektázu části levé plíce.

3.4.2 Plánování radioterapie s pomocí PET/CT vyšetření

3.4.2.1 Provedení plánovacího PET/CT vyšetření

Pacienti podstupující plánovací PET/CT vyšetření musí být rovněž uloženi na plochou desku stolu, která se musí snadno montovat na vyšetřovací stůl. Přídavný laserový poziční systém, jako je standardně u CT simulátoru, může být instalován před gantry PET/CT proto, aby se zajistila přesná poloha pacienta na základě předdefinovaných značek (vyšetření po simulaci nebo během léčby), nebo k definování isocentra, jestliže je vyšetření prováděno před léčbou jako plánovací. Tento laserový poziční systém musí být konzistentní se systémem instalovaným na ozařovacím přístroji. Často jsou gantry PET/CT přístroje menší než u klasického CT přístroje a proto se musí vzít do úvahy i určitý psychologický aspekt pacienta, který musí zůstat v klidu delší dobu, což nemusí být příjemné, obzvláště v situaci, kdy má sklony ke klaustrofobii. Nově vyvinuté PET/CT přístroje však mají poněkud zvětšený průměr gantry, což může eliminovat výše uvedený dyskomfort a rovněž lépe zajistí adekvátní a reprodukovatelnou polohu pacienta za použití všech standardních imobilizačních pomůcek.

3.4.2.2 Definice GTV

Nejdůležitějším momentem při plánování radioterapie je přesná definice a konturace cílového objemu a to zejména vlastního nádorového ložiska - GTV. Limity, s kterými se musíme při konturaci vypořádat, byly již uvedeny výše. Fúzí CT s PET se předpokládá zvýšení přesnosti konturace a omezení geografické nepřesnosti. V první řadě je potřeba přiblížit způsoby definice GTV na obrázcích z PET. Jelikož se jedná o funkční zobrazovací metodu, GTV je definován podle poněkud odlišných principů než podle zobrazovacích metod detekujících anatomické změny.

3.4.2.2.1 SUV

SUV (standardized uptake value) je semi-kvantitativní bezrozměrná hodnota, která by měla odlišit normální a abnormální akumulaci použitého radiofarmaka. Definována je jako poměr aktivity na jednotku objemu zájmové oblasti a aktivity na jednotku objemu celého těla. Všeobecně byly a stále ještě jsou hodnoty SUV nad 2,5 považované za ukazatele přítomnosti maligní tkáně, ale rovněž se ví, že hodnoty kolem 2,5 mohou vykazovat také nemaligní tkáně. A naopak malé nádory mohou vykazovat SUV menší než 2,5. Použití této hodnoty může zákonitě vést k falešně negativnímu hodnocení malých pozitivních uzlin z důvodu nízkého SUV způsobeného parciálním objemovým efektem. Navíc některé dobře diferencované plicní karcinomy mají nízký SUV, zatímco některé zánětlivé procesy mají hodnoty SUV vyšší než 2,5. K určení okrajů GTV se tedy příliš nehodí, jedná se o nepřesnou metodu, jak bude ještě níže rozebráno. Existuje množství faktorů, které ovlivňují akumulaci radiofarmaka ve tkáni. Jedná se zejména o množství podané dávky/aktivity, krevní perfúzi danou tkání, inzulinovou rezistenci organismu, čas snímání aktivity po aplikaci a dýchací pohyby.

3.4.2.2.2 Hranice GTV

Rozlišovací schopnost PET je poměrně malá, průměrně asi 4,5 mm, a proto bývají okraje zobrazeného tumoru poněkud rozmazané. Tato nízká rozlišovací schopnost je komplexní záležitostí, vyplývající z několika faktorů. Mezi ty nejdůležitější patří používaný software, energie pozitronu, velikost detektoru, kontrast mezi tumorem a pozadím a jinými artefakty.

V odborné literatuře je popsáno několik možností a způsobů, jak definovat hranice GTV na PET skenech. Historicky první a v současnosti asi nejpoužívanější metoda je využití všech dostupných klinických nálezů, zkušeností a znalostí plánujícího radiačního onkologa, neboli metoda vizuálního hodnocení.

Druhým způsobem, který byl v několika studiích zkoumán, je použití matematických automatických či semi-automatických modelů k určování hranic. K hodnocení se používají určité prahové cut-off hodnoty, a to buď procento maximální hodnoty SUV (nejčastěji 40%, 42% a 50%), anebo absolutní hodnota SUV (zpravidla SUV 2,5) – do cílového objemu jsou zahrnuty oblasti s hodnotou vyšší než je hodnota uvedená jako prahová. V nukleární medicíně je dobře známo, že výběr prahové hodnoty závisí na velikosti, tvaru léze a kontrastu, a je jasně prokázáno, že znalost velikosti, tvaru a kontrastu před vyšetřením může pomoci lépe specifikovat prahové hodnoty k přesnému hodnocení objemu tumoru.

Pro danou problematiku je zásadní práce Nestle a kol. z roku 2005. Na souboru 25 pacientů s NSCLC porovnávali 4 metody (1. GTV hodnocené vizuálně – GTV_{viz} , 2. $GTV_{SUV\ 40\%}$, 3. $GTV_{SUV\ 2,5}$, 4. GTV podle algoritmu porovnávacího intenzity aktivity nádoru a pozadí – GTV_{bg}) navzájem a korelovali je s definicí GTV podle CT - GTV_{CT} . Konturované objemy se zvětšovaly od $GTV_{SUV\ 40\%}$ (střední objem 53,6 cm³), GTV_{bg} (94,7 cm³), GTV_{viz} (157,7 cm³) až k $GTV_{SUV\ 2,5}$ (164,6 cm³). Zjištěné rozdíly dobře korelovaly s maximálním SUV, nádorovou homogenitou a velikostí léze. U nehomogenních lézí vedl $GTV_{SUV\ 40\%}$ k vizuálně neadekvátnímu pokrytí nádoru u 3 z 8 pacientů. Ve srovnání s ostatními objemy nekoreloval také tento jediný objem ($GTV_{SUV\ 40\%}$) s GTV_{CT} . Autoři nepovažují hodnotu SUV 2,5 za příliš vhodnou pro určení prahu při hodnocení mediastinálních uzlin vzhledem k přítomnosti struktur v pozadí s relativně vysokou aktivitou.

Biehl a kol. se pokusili zjistit, která z prahových hodnot SUV generuje nejlepší volumetrickou shodu s objemem GTV podle CT vyšetření. Zjistili, že pro různě velké objemy jsou vhodné různé prahové hodnoty. Na souboru 20 pacientů s periferně uloženými NSCLC, které byly dobře ohraničeny, popisují nejlepší volumetrickou shodu pro tumory větší než 5 cm v průměru v oblasti SUV 15±6 %, pro tumory o velikosti 3-5 cm v oblasti SUV 24±9 % a

pro tumory menší než 3 cm v oblasti SUV 42 ± 2 %, pro všechny tumory pak v oblasti SUV 24 ± 13 %. Objemy s prahem SUV 20 % nadhodnotily objem GTV dle CT u všech 4 tumorů menších než 3 cm a podhodnotili u všech 6 tumorů větších než 5 cm. Objemy s prahem SUV 40 % minimálně nadhodnotili objem GTV dle CT u všech 4 tumorů menších než 3 cm a podhodnotili u všech 16 tumorů větších než 3 cm. Autoři proto považují jednoprahový model za neadekvátní, minimálně z výše uvedené objemové závislosti a také vzhledem k nehomogenní akumulaci radiofarmaka v tumoru.

Nahradit stávající koncept GTV přiléhavějším termínem pro konturaci dle PET/CT navrhli Ashamalla a kol. Kombinaci anatomické, tedy strukturální, a funkční informace nazývají ABC (anatomic biologic contour). Stejní autoři se rovněž nespokojují s koncepcí prahových hodnot, neboť popisují na svém souboru PET nálezů u pacientů s NSCLC oblast „halo“ kolem oblasti maximálního SUV. Tato „halo“ oblast je široká $2 \pm 0,5$ mm a má hodnotu SUV $2 \pm 0,4$. Doporučují ji vždy zahrnovat do GTV bez ohledu na absolutní či relativní hodnotu SUV.

Je pochopitelné, že se objevují další a další metody a pokusy, jak nejlépe definovat GTV na základě PET vyšetření, většinou vycházejí z modelových studií. Jednou takovou je snaha určit relativní prahovou hodnotu (relative threshold level) na základě subtrakce aktivity pozadí, která nepatrně ovlivňuje výsledný tvar signálu a vede k poklesu celkové aktivity obrazu. Davis a kol. použili subtrakci pozadí k vytvoření fixní prahové hodnoty k určení rozměru PET signálu. Toto by mohlo sloužit jako první krok před vlastní konturací radiačním onkologem, většinou je tato velikost v porovnání s CT mírně podhodnocena.

V současné době neexistuje žádný zlatý standard pro určení prahové hodnoty. Prahy vytvářejí pouze zdání objektivitu, jsou příliš zjednodušující a nepřesné. Jejich význam se nesmí přecenit, neboť mohou vést k signifikantním chybám v odhadu objemu tumoru. Je nutné uvažovat i o dalších faktorech kromě samotné přítomnosti tumoru, které mohou ovlivnit akumulaci radiofarmaka. Například nekrotické nebo hypoxické tumory mohou mít nízký nebo žádný metabolismus FDG, přesto by tyto oblasti měly být zahrnuty do GTV. Na druhou stranu některé granulomatózní léze mohou mít stejně vysokou metabolickou aktivitu jako agresivní tumory. Toto je také jeden z důvodů, proč není vhodné používat zmíněné matematické algoritmy.

Získat onu magickou linii mezi maligní a normální tkání je prozatím nemožné. K tomu, aby se podařilo určit kritéria pro stanovení vhodných prahových hodnot by byla zapotřebí korelace s patologickým nálezem excidovaného tumoru, což je však více než obtížné u pacientů s NSCLC.

Tuto subkapitolu lze uzavřít tak, že jako nejlepší přístup k definici GTV se jeví konturace okrajů tumoru na CT komponentě PET/CT vyšetření. Ten nejzásadnější přínos PET/CT u nemalobuněčných plicních karcinomů spočívá spíše v přesnějším hodnocení rozsahu nádorové choroby ve smyslu kategorií N a M než ve smyslu kategorie T.

3.5 TCP

Úspěšnost radioterapie závisí na usmrcení poslední nádorové klonogenní buňky. Pravděpodobnost kontroly nádoru (tumor control probability, TCP) tedy stoupá s tím, jak stoupá dávka záření a klesá počet přežívajících klonogenních nádorových buněk. Tento koncept se objevil až v 80. letech minulého století a vyjadřuje pravděpodobnost, že všechny nádorové klonogenní buňky jsou inaktivovány. Vztah mezi kontrolou nádoru a dávkou však není lineární. Graf závislosti pravděpodobnosti lokální kontroly určitého nádoru nevykazuje žádnou odpověď až do dosažení určité prahové dávky, pak následuje strmý vzestup až ke 100% pravděpodobnosti lokální kontroly, kdy dojde k usmrcení poslední klonogenní buňky. Křivka má tedy esovitý průběh. V zásadě platí požadavek, aby TCP bylo co nejvyšší, 100 % kontroly lze však jen těžko dosáhnout.

Průběh a tvar křivky je u různých pacientů se stejným typem nádoru odlišný, a to z toho důvodu, že usmrcování nádorových buněk je náhodný proces, k jehož modelování se používá statistická metoda založená na Poissonově rozdělení pravděpodobnosti. Podle tohoto rozdělení se řídí jevy, které mají vysoký počet pokusů a zároveň velmi malou pravděpodobnost výskytu daného jevu v jednom pokusu. V této situaci se Poissonovo rozdělení vztahuje na pravděpodobnost usmrcení klonogenní nádorové buňky ozářením. Tato pravděpodobnost je pro jednu frakci malá, přičemž počet frakcí radioterapie je velký. Například, bude-li průměrné buněčné přežití jeden klonogen v tumoru, může to znamenat v průměru 37 % bez přeživších klonogenů, 37 % s jedním, 18,4 % se dvěma, 6,1 % se třemi a 1,5 % se čtyřmi a více přežívajícími klonogeny. Pravděpodobnost lokální kontroly bude v takovéto situaci 37 %, nikoliv 0 %.

TCP velmi závisí na radiosenzitivitě klonogenních nádorových buněk a na jejich počtu. Základní formule TCP je následující:

$$TCP = e^{-c \cdot e^{-\alpha \cdot BED}}$$

Kde „e“ je základ přirozených logaritmů (Eulerovo číslo, jeho hodnota je přibližně 2,718), „c“ je počet klonogenů v tumoru, „α“ je koeficient radiosenzitivity a BED je biologická ekvivalentní dávka kalkulovaná z LQ modelu.

TCP křivky z experimentálních zvířecích studií jsou relativně strmé, ale křivky pro lidské nádory jsou poněkud mělké, než by se dalo předpokládat z odhadů radiosenzitivity nádorových buněk. Toto je odrazem heterogenity určitých nádorových charakteristik (rozdíly v iniciálním počtu klonogenů, vnitřní radiosenzitivitě nádorových buněk, opravách subletálního nebo potenciálně letálního poškození, redistribuční a repopulační kinetiky, reoxygenace) a léčebných předpisů (rozdíly ve frakcionaci, nehomogenitě dávkové distribuce, nejednotnosti dávkové specifikace atd.).

3.6 NTCP

Riziko komplikací konkrétního kritického orgánu se obvykle určuje na základě dávkové objemových histogramů (DVH), počítanými moderními plánovacími systémy pro konkrétní prostorovou distribuci dávky v kritickém orgánu. DVH sice nabízejí možnost porovnání alternativních plánů, ale bohužel se nejedná o objektivní porovnatelný kvantifikátor. Tímto kvantifikátorem může být v nejjednodušším případě číselný parametr, jehož hodnota je jednoznačně definována pro aktuální prostorovou distribuci dávky pro příslušný kritický orgán. Takovýto charakter mají hodnoty NTCP (normal tissue complication probability), počítané na základě radiobiologických modelů a příslušné dávkové distribuce reprezentované DVH.

Modely NTCP byly poprvé prezentovány, stejně jako modely TCP, v 80. letech minulého století a obecně mohou být buď empirické, anebo mechanistické. Empirické modely byly navrženy k prokladu experimentálně určených dat pomocí určité funkce a jejích parametrů. Mechanistické modely zase vycházejí ze základních radiobiologických principů účinku ionizujícího záření a potenciálně tak naplňují obecný smysl NTCP modelů.

Nejrozšířenější NTCP model je tzv. Lymanův čtyřparametrový model pro absorbovanou dávku D v parciálním objemu orgánu V:

$$NTCP(D, V) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{u(D, V)} \exp\left(-\frac{1}{2}x^2\right) dx$$

$$D_{50}(V) = \frac{D_{50}(V = 1)}{V^n}$$

$$u(D, V) = \frac{D - D_{50}(V)}{m \cdot D_{50}(V)}$$

V tomto modelu se vyskytují dvě nezávisle proměnné „D“ a „V“ a tři parametry modelu: „m“, $D_{50}(V = 1)$ a „n“. Hodnota $D_{50}(V = 1)$ je celková dávka, která odpovídá 50% pravděpodobnosti specifikované komplikace nebo ztrátě funkce orgánu při homogenním ozáření celého objemu orgánu touto dávkou. Hodnota objemového parametru „n“ je vždy mezi 0 a 1, přičemž čím vyšší hodnota, tím výraznější je objemový efekt orgánu. Paralelní orgány mají vysokou hodnotu „n“. Parametr „m“ popisuje strmost křivky vztahu dávky a pravděpodobnosti komplikací (opět v rozmezí 0 a 1), přičemž čím je parametr vyšší, tím vyšší je závislost na dávce záření. Sériové orgány mají vysokou hodnotu „m“. Tento model nevychází z žádných mechanistických radiobiologických základů, a je proto považován za empirický model, který je používán k prokládům experimentálně získaných sérií uspořádaných dat typu „dávka-objem“.

Lymanův model popisuje situace, kdy je určitá část orgánu homogenně ozářena určitou dávkou. To v praxi není možné, kritický orgán je vždy ozářen nehomogenní dávkovou distribucí. Nejčastější vyjádření této situace je již zmíněný DVH. Aby bylo možné použít Lymanův model pro výpočet NTCP z DVH, je nutné redukovat DVH do jednoho bodu v prostoru. Jinými slovy, je třeba najít ekvivalentní dávku, která, kdyby jí byl homogenně ozářen celý orgán, odpovídá nehomogenní dávkové distribuci a odpovídajícímu původnímu DVH. Alternativou pak může být nalezení efektivního objemu odpovídajícího maximální dávce v orgánu, opět ideálně se stejnými důsledky pro orgán jako aktuální nehomogenní distribuce dávky. Základním předpokladem druhé metody je, že každý objemový element (objemový prvek DVH) orgánu má stejnou charakteristiku dávkové odezvy jako celý orgán. Metoda hledání efektivního objemu byla formulována Kutcherem a Burmanem:

$$V_{eff} = \sum_i V_i \left(\frac{D_i}{D_1} \right)^{\frac{1}{n}}$$

Kde V_i je i-tý objemový interval v DVH, D_i/D_1 je relativní hodnota dávky v příslušném i-tém dávkovém intervalu DVH normalizovaná k maximální dávce v orgánu D_1 (index 1 odpovídá maximální dávce v DVH) a „n“ je stejný objemový parametr jako v původním Lymanově modelu, který popisuje míru objemového efektu pro daný orgán.

Původní Lymanův NTCP model s metodou redukce DVH navrženou Kutcherem a Burmanem je označován jako „LKB model“. Hodnota NTCP se získá použitím efektivního objemu V_{eff} a maximální dávky D_1 jako hodnot veličin V, resp. D v původním Lymanově model.

4 CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

Hlavním cílem disertační práce bylo zjistit vliv použití plánovacího PET/CT vyšetření při plánování radioterapie nemalobuněčných plicních karcinomů a to zejména ve smyslu změny velikosti cílových objemů. Dalším cílem této práce bylo zjistit vliv změn velikostí cílových objemů na hodnoty TCP a NTCP a v neposlední řadě také vliv kombinovaného vyšetření na staging onemocnění a na léčebnou strategii. Ve snaze o dosažení výše uvedených cílů jsem

vytvořil modelovou studii, ve které jsem porovnával plány vytvořené pomocí samotného CT vyšetření a pomocí PET/CT vyšetření u stejného pacienta prostřednictvím různých dávkově objemových parametrů a podle velikostí cílových objemů.

5 MATERIÁL A METODIKA

5.1 Soubor nemocných

V období mezi říjnem 2008 a listopadem 2013 bylo do studie zařazeno 42 pacientů (34 mužů a 8 žen, medián věku byl 68, podrobnosti v tab. 1) s histologicky potvrzeným inoperabilním NSCLC, kteří byli indikováni k radikální radioterapii, a to buď samostatně anebo v kombinaci s chemoterapií, sekvenční či konkomitantní.

<u>Všichni pacienti (n = 42)</u>	
Pohlaví	
Muži	34 (81 %)
Ženy	8 (19 %)
Věk v době diagnózy (medián, rozpětí)	68 (54-80)
Strana	
Pravá	27 (64.3 %)
Levá	15 (35.7 %)
Histologie	
Dlaždicobuněčný karcinom	32 (76.2 %)
Adenokarcinom	9 (21.4 %)
Nespecifikováno	1 (2.4 %)
Dodaná dávka (Gy; medián; rozpětí)	66 (30-80)
Stadium podle CT vyšetření	
IA	0
IB	2 (4.8 %)

IIA	2 (4.8 %)
IIB	0
IIIA	20 (47.6 %)
IIIB	14 (33.3 %)
IV	4 (9.5 %)
Stadium podle PET/CT vyšetření	
IA	0
IB	2 (4.8 %)
IIA	0
IIB	3 (7.1 %)
IIIA	20 (47.6 %)
IIIB	11 (26.2 %)
IV	6 (14.3 %)
Cíl radioterapie podle CT vyšetření	
Radikální	38 (90.5 %)
Paliativní	4 (9.5 %)
Cíl radioterapie podle PET/CT vyšetření	
Radikální	35 (83.3 %)
Paliativní	4 (9.5 %)
Indikace radioterapie zrušena	3 (7.1 %)

Tabulka 1: Charakteristika souboru pacientů a jejich onemocnění.

5.2 Simulace a plánovací vyšetření

Všichni pacienti absolvovali na Onkologickém a radioterapeutickém oddělení (nyní již Onkologická a radioterapeutická klinika, ORAK) FN Plzeň standardní přípravu, tzn. nastavení vhodné ozařovací polohy a volbu fixačních pomůcek (standardně používáme fixační pomůcku WingBoard od firmy MED-TEC, poloha nemocných je supinační s horními končetinami za hlavou), lokalizaci referenční roviny na RTG simulátoru a zakreslení průmětů simulovaného isocentra na kůži pacientů. Vlastní plánovací PET/CT vyšetření proběhlo na Klinice zobrazovacích metod (KZM) FN Plzeň, a to stejným způsobem jako jakékoliv jiné diagnostické PET/CT vyšetření pouze s tím rozdílem, že pacienti zaujímali námi zvolenou polohu a byly použity shodné fixační pomůcky k zajištění stejné polohy jako při vstupním vyšetření na RTG simulátoru. Konkavita vyšetřovacího stolu byla kompenzována vyrovnávací radiolucentní deskou vyrobenou svépomocí. Pacient byl uložen do požadované pozice za použití laserového pozičního systému, průměty simulovaného isocentra byly označeny třemi rentgenkontrastními značkami. PET záznam byl proveden za 60 minut po aplikaci ^{18}F FDG (2-[^{18}F]fluor-2-deoxy-D-glukózy) o aktivitě kolem 400 MBq. CT záznam byl proveden po perorálním podání 1 litru 2,5% roztoku manitolu a 100 ml neionické jódové kontrastní látky. Vyšetření bylo provedeno v rozsahu od baze lební až po oblast třísel za použití PET/CT přístroje Biograph HiRez/16 slice (Siemens, Forchheim, Germany). Při vyšetření nebyl použit žádný specifický režim dýchání, pacientům bylo doporučeno klidné dýchání. CT a PET snímky byly po vyšetření exportovány do našeho plánovacího systému PlanW.

5.3 Plánování radioterapie

Ke konturaci jsem nejprve použil pouze CT data (a nálezu z PET jsem nevěnoval pozornost) a zakreslil cílové objemy GTV, CTV, PTV a kritické struktury podle doporučení ICRU Report 50 a 62. Konturaci jsem prováděl za použití plicního (GTV-T) i mediastinálního okna (GTV-N). Následně jsem provedl fúzi zkopírovaných CT řezů se snímky z PET a provedl novou konturaci cílových objemů podle stejného doporučení. Nepoužil jsem žádný matematický algoritmus k automatické konturaci GTV, využil jsem detailního popisu nálezu a konzultaci radiodiagnostika, stejně tak jako všechny možné dostupné klinické informace, což je také v současnosti nejčastěji doporučovaný postup. Lem mezi GTV a CTV byl 5 mm a lem mezi CTV a PTV 10-15 mm v závislosti na zjištěné velikosti dechových exkurzí při prvním nastavení na simulátoru. Až do listopadu 2010 byla na našem oddělení standardní technika postupného zmenšování polí (shrinking-field) s elektivním ozářením uzlinových oblastí (ipsilaterální hilus a mediastinum, event. oba hily a mediastinum). V prosinci 2010 jsme modifikovali vlastní standardní postupy s ohledem na závěry několika klinických studií a doporučení EORTC a do cílového objemu jsem již nezahrnoval elektivní uzlinové oblasti, ale pouze postižené uzlinové skupiny.

Rovněž jsem konturoval všechny kritické orgány v oblasti hrudníku podle standardu našeho pracoviště – plíce (objem obou plic minus GTV), jícen (od prstenčité chrupavky hrtanu až po gastroesofageální junkci), mícha (definovaná vnitřním okrajem páteřního kanálu) a srdce (kraniální okraj-infundibulum pravé komory a apex obou síní, vynechání velkých cév jak jen je možné, kaudální okraj-nejnižší část spodní stěny levé komory, která je odlišitelná od jater).

Následně byly radiologickými fyziky vytvořeny 2 plány se stejnou předepsanou dávkou v ICRU referenčním bodě a se stejnými dávkově objemovými limity kritických orgánů. Oba plány měly vlastní dávkově-objemové histogramy cílových objemů a kritických orgánů. Nakonec jsme, společně s radiologickými fyziky, využili program modelující radiobiologické účinky (BioGray v. 1.5) k tomu, abychom získali hodnoty TCP a NTCP.

Vzhledem k tomu, že se jednalo o modelovou studii, všichni pacienti byli diagnostikováni a léčeni podle standardních léčebných postupů našeho pracoviště.

5.4 Hodnocení TCP a NTCP, program BioGray

K tomu, abychom získali tyto hodnoty, jsme používali program BioGray v. 1.5 (Systém pro modelování a predikci radiobiologických účinků v radioterapii. Autoři: Ján Končík, Pavol Matula, Peter Halaburka, Východoslovenský onkologický ústav, a.s., Košice, leden 2007), což je komplexní program, který se věnuje radiobiologickému modelování a predikování časných nebo pozdních nežádoucích projevů postradiační toxicity a rovněž pravděpodobnosti kontroly nádorového onemocnění. Tento program je založen na LQ (lineárně kvadratickém) modelu využívajícím koncept biologické efektivní dávky (BED), který byl navržen Barendsenem¹¹⁰ a modifikovaný LKB model pro výpočet NTCP a TCP. BED je biofyzikální parametr využitelný při porovnávání účinnosti radioterapeutických režimů. Program pracuje na základě metody simultánní simulace účinků na vybrané tkáni. Kalkuluje radiobiologické parametry (kumulativní aplikovaná dávka, BED, TCP a NTCP) po každé frakci radioterapie pro každou tkáň. Hodnoty těchto výpočtů mohou být zobrazeny buď jako funkce času, anebo jako aplikovaná fyzikální (kumulativní) dávka. Program obsahuje knihovnu předdefinovaných jednotek, které reprezentují kritické struktury a druhy nádorů s vloženými parametry, které odpovídají radiobiologickému modelu a jeho charakteristikám. Podle DVH kritické struktury (a cílového objemu) je určena maximální dávka a relativní objemové zatížení a tyto hodnoty jsou poté použity k upravení schématu aktuálního ozáření dané struktury.

5.5 Porovnávané parametry

Porovnávali jsme následující parametry: staging, léčebný záměr, velikost GTV a PTV (nebo PTV pro redukovaný objem v situacích, kdy byli pacienti léčeni technikou postupného zmenšování polí ve dvou fázích), vybrané parametry radiační expozice jednotlivých kritických orgánů – plíce: V_{13} , V_{20} a MLD, mícha: D_{max} , srdce: V_{33} a D_{mean} , jícen: V_{50} ; TCP a NTCP všech kritických orgánů.

5.6 Statistika

Při statistickém zpracování datového souboru byly použity tyto metody:

Tabulky absolutních a relativních četností a kontingenční tabulky simultánních absolutních a relativních četností.

Číselné charakteristiky sledovaných proměnných, tj. průměr, medián, rozpětí, směrodatná odchylka.

Párové testy porovnávající střední hodnoty či mediány dvou proměnných zjišťovaných na témže objektu, a to buď párový t-test (v případě, kdy proměnné mají normální rozložení) nebo párový Wilcoxonův test (v případě, kdy proměnné nemají normální rozložení).

Testy nezávislosti dvou proměnných, a to asymptotický χ^2 -test nezávislosti pro proměnné nominálního (neboli kategoriálního) typu, test pořadové nezávislosti s využitím Spearmanova koeficientu pořadové korelace pro proměnné ordinálního typu či proměnné intervalového nebo poměrového typu, které nemají dvourozměrné normální rozložení, test stochastické nezávislosti s využitím koeficientu korelace pro proměnné intervalového nebo poměrového typu, které mají dvourozměrné normální rozložení.

6 VÝSLEDKY

6.1 Změna stadiu a její vliv na léčebnou strategii

Nálezy z PET/CT vyšetření vedly u 12 pacientů (28,6 %) k upstagingu onemocnění hodnoceného podle samotného CT vyšetření, u dalších 12 pacientů (28,6 %) vedly k downstagingu a u 18 pacientů (42,9 %) nebyla zaznamenána žádná změna mezi stadiem hodnoceným podle CT a podle PET/CT vyšetření. V 6 (50 %) z 12 případů, kdy nálezy z CT vyšetření podhodnocovaly rozsah onemocnění, vedly nové nálezy (metastatický rozsev) ke změně léčebného záměru, a to k paliativní radioterapii plicního tumoru (3 případy) a paliativní chemoterapii (3 případy; u jednoho z těchto pacientů byla provedena paliativní radioterapie skeletálního postižení). Ve 3 (25 %) z 12 případů, kdy nálezy z CT vyšetření nadhodnocovaly rozsah onemocnění, byla zahájena radikální léčba, ačkoliv by tato podle samotného CT vyšetření indikována nebyla.

6.2 Změna velikosti cílových objemů GTV a PTV

Při použití fúze PET/CT při konturaci došlo ke zmenšení velikostí cílových objemů oproti konturaci podle samotného CT vyšetření: medián $GTV_{CT} = 80,2 \text{ cm}^3 \pm 115$ (rozsah 19,4 – 715,8 cm^3), medián $GTV_{PET/CT} = 53 \text{ cm}^3 \pm 79$ (rozsah 15,7 – 715,8 cm^3); $p < 0,001$. Medián $PTV_{CT} = 336,8 \text{ cm}^3 \pm 308,4$ (rozsah 151,2 – 1204 cm^3). Medián $PTV_{PET/CT} = 288,4 \text{ cm}^3 \pm 283,1$ (rozsah 107,9 – 1147 cm^3); $p < 0,001$.

6.3 Radiační expozice zdravé plicní tkáně a NTCP

Při porovnání plánování podle PET/CT s plánováním podle samotného CT lze konstatovat, že radiační expozice zdravé plicní tkáně nesignifikantně poklesla: průměr V_{13} z 41,1 % \pm 19,5 (rozsah 9 – 81 %) na 39,7 % \pm 20 (rozsah 8 – 82 %), $p = 0,1424$; průměr V_{20} z 31,1 % \pm 16 (rozsah 7 – 73 %) na 30,6 % \pm 16,6 (rozsah 6 – 73 %), $p = 0,5528$; a průměr mean lung dose (MLD) z 16,8 Gy \pm 6,6 (rozsah 4 – 29,6 Gy) na 16,4 Gy \pm 6,8 (rozsah 3,6 – 29,8 Gy), $p = 0,3539$.

Zjištěné hodnoty NTCP se neliší mezi jednotlivými způsoby plánování: medián $NTCP_{CT} = 14,7 \% \pm 19,3$ (rozsah 4,2 – 52,1 %) a medián $NTCP_{PET/CT} = 13,7 \% \pm 22,5$ (rozsah 3,5 – 54,2 %), $p = 0,1018$.

6.4 Radiační expozice jícnu a NTCP

Použití PET/CT vyšetření vedlo k signifikantnímu zvýšení radiační expozice jícnu analyzované podle hodnoty V_{50} : medián této hodnoty stoupl ze 17 % \pm 43 (rozsah 0 – 72 %) na 20 % \pm 41 (rozsah 0 – 70 %); $p = 0,0022$.

Medián NTCP však poklesl z 31,3 % \pm 46,1 (rozsah 0 – 75,5 %) na 27,9 % \pm 45,2 (rozsah 0 – 75 %); $p < 0,001$.

6.5 Radiační expozice míchy a NTCP

Radiační expozice míchy byla při použití PET/CT při plánování nižší: medián hodnoty D_{\max} klesl ze 43,1 Gy \pm 12,1 (rozsah 14,9 – 52,5 Gy) na 39,9 Gy \pm 17,4 (rozsah 3,2 – 49,9 Gy); $p = 0,0038$.

Změnu hodnot NTCP nebylo možno statisticky hodnotit vzhledem k velmi nízkému počtu nenulových hodnot.

6.6 Radiační expozice srdce a NTCP

Co se týká radiační expozice srdce, tak zahrnutím PET/CT do plánování došlo také k poklesu všech analyzovaných dozimetrických parametrů: medián V_{33} klesl z $18,5 \% \pm 25$ (rozsah 0 – 47 %) na $16,9 \% \pm 24,8$ (rozsah 0 – 51 %), $p=0,0018$; a medián D_{mean} z 18 Gy $\pm 14,3$ (rozsah 1,6 – 31,8 Gy) na $14,6 \text{ Gy} \pm 15,2$ (rozsah 0 – 31,8 Gy), $p<0,001$.

Medián NTCP poklesl z $0,3 \% \pm 5,4$ (rozsah 0 – 43,6 %) na $0 \% \pm 4,8$ (rozsah 0 – 44); $p=0,0106$.

6.7 Vliv změny velikosti cílových objemů na TCP

Ačkoliv bylo zjištěno signifikantní zmenšení velikostí cílových objemů (GTV a PTV), neodrazilo se to v signifikantní změně hodnoty TCP: medián TCP_{CT} byl $62,8 \% \pm 38,9$ (rozsah 0,4 - 88 %) a medián $TCP_{PET/CT}$ $61,3 \% \pm 38,8$ (rozsah 0,4 - 88 %); $p=0,5293$. Byla totiž zjištěna pouze velmi slabá nepřímá pořadová závislost velikosti GTV a hodnoty TCP (Spearmanův koeficient korelace $-0,2577$ a $-0,3049$ při použití CT, resp. PET/CT).

Cílový objem	Velikost cílového objemu (medián, IQR, rozsah)			TCP (medián, IQR, rozsah), v %		
	CT	PET/CT	p-hodnota	CT	PET/CT	p-hodnota
GTV (cm³)	$80,2 \pm 115$ (19.4–715.8)	53 ± 79 (15.7–715.8)	$p<0.001$	62.8 ± 38.9 (0.4–88)	61.3 ± 38.8 (0.2–88)	0.5293
PTV (cm³)	333.6 ± 308.4 (151.2–1204)	288.4 ± 283.1 (107.9–1147)	$p<0.001$			

Tabulka 2: Změny velikosti cílových objemů a TCP při použití PET/CT (IQR = kvartilové rozpětí; interquartile range).

6.8 Vliv změny radiační expozice kritických orgánů na NTCP

Zjistili jsme, že existuje silná přímá lineární závislost mezi všemi hodnocenými dozimetrickými parametry a mezi hodnotami NTCP všech hodnocených kritických orgánů (viz tabulka 3).

Parametr	Radiační expozice (medián*, IQR*, rozsah)			NTCP (medián*, IQR*, rozsah)		
	CT	PET/CT	p-hodnota	CT	PET/CT	p-hodnota
Plíce (%)				14.7±19.3 (4.2-52.1)	13.7±22.5 (3.5-54.2)	0.1018
V ₁₃ (%)	41.1±19.5 (9-81)	39.7±20 (8-82)	0.1424			
V ₂₀ (%)	31.1±16 (7-73)	30.6±16.6 (6-73)	0.5528			
Mean lung dose (Gy)	16.8±6.6 (4-29.6)	16.4±6.8 (3.6-29.8)	0.3539			
Jícen (%)				31.3±46.1 (0 – 75.5)	27.9±45.2 (0 – 75)	<0.001
V ₅₀ (%)	17±43 (0-72)	20±41 (0 – 70)	0.0022			
Mícha (%)				0±0.4 (0-2.1)	0±0.4 (0-2.3)	N
Maximální dávka (Gy)	43.1±12.1 (14.9–52.5)	39.9±17.4 (3.2–49.9)	0.0038			
Srdce (%)				0.3±5.4 (0-43.6)	0±4.8 (0–44)	0.0106
V ₃₃ (%)	18.5±25 (0–47)	16.9±24.8 (0–51)	0.0018			
Mean heart dose (Gy)	18±14.3 (1.6–31.8)	14.6±15.2 (0–31.8)	0.0004			

* mimo plicních parametrů, ty jsou vyjádřeny jako průměr a směrodatná odchylka

Tabulka 3: Dosimetrické parametry kritických orgánů a hodnot NTCP u všech hodnotitelných pacientů (n=38). IQR = kvartilové rozpětí (interquartile range); N = nehodnotitelné.

7 DISKUZE

Konturace cílových objemů obecně vyžaduje využití jak extrémně senzitivní (velmi nízký počet falešně negativních nálezů, nebo vysoká negativní prediktivní hodnota), tak i specifické (velmi nízký počet falešně pozitivních nálezů, nebo vysoká pozitivní prediktivní hodnota) zobrazovací metody. Jinými slovy, chceme, aby nám obrázky sdělily pravdu, jenom pravdu a nic než pravdu (the truth, all the truth and only the truth).⁵² V léčbě lokoregionálně pokročilého onemocnění jsou dávky pohybující se mezi 60-70 Gy spojeny s častými relapsy a velice chmurným pětiletým přežitím, neboť je jednoznačně popsán vztah mezi celkovou dávkou, lokální kontrolou a přežitím nemocných léčených pro nemalobuněčný plicní karcinom. V současnosti je tedy snahou ozařovat co možná nejmenší cílový objem co možná nejvyšší dávkou a za současného maximálního šetření kritických orgánů. K tomu slouží nejmodernější zobrazovací metody, které jsou schopné přesněji definovat cílový objem. Jedná se zejména o PET/CT vyšetření.

Zatím pouze několik málo studií bylo publikováno na téma klinických výsledků při použití konkomitantní radiochemoterapie NSCLC II.-III. stadia, jestliže byl plán vytvořen na základě PET/CT vyšetření. Ve studii Fleckesteina a kol. bylo hodnoceno 32 pacientů a autoři pozorovali

pouze jednu regionální rekurenci (později bylo zjištěno, že se jednalo o chybně do cílového objemu nezahrnutou metabolicky aktivní lymfatickou uzlinu) a jednu lokální progresi krátce po skončení konkomitantní radiochemoterapie, když v cílovém objemu byla pouze metabolicky aktivní ložiska. V jiné studii (van Baardwijk a kol.), ve které bylo hodnoceno 137 pacientů s NSCLC ve III. stadiu, kteří byli léčeni konkomitantní radiochemoterapií mediánem dávky 65 ± 6 Gy na oblast metabolicky aktivní choroby, byla zjištěna samostatná lokoregionální rekurence jako první událost pouze u 14,6 % a kombinace lokoregionální rekurence se vzdálenou diseminací byla zjištěna u 16,8 %. Tyto závěry naznačují, že plánování radioterapie pomocí PET/CT vede minimálně ke stejným klinickým výsledkům ve srovnání s plánováním pomocí CT, ovšem lze takto dosáhnout většího šetření normálních tkání.

7.1 Rozdíly v konturaci cílových objemů a léčebné strategii při použití PET/CT vs. CT vyšetření

Bylo již prokázáno, že PET/CT vyšetření lépe hodnotí stav lymfatických uzlin než samotné CT vyšetření, a to nejen v oblasti plicních nádorů, ale i u nádorů hlavy a krku, nádorů děložního čípku a dalších. Samozřejmě ani PET/CT není nejpřesnější metodou v predikci nádorového uzlinového postižení.

O tom, že nejpřesnější metodou je bioptické vyšetření uzlin, není pochyb. Vanuytsel a kol. porovnávali teoretické předléčebné objemy GTV vytvořené na základě CT a na základě kombinace PET/CT proti histologickým nálezům. Ze 73 hodnotitelných pacientů s CT či PET pozitivními lymfatickými uzlinami by objem GTV dle CT zahrnoval všechny skutečně postižené mediastinální uzliny v 75 % a GTV dle PET/CT v 89 %.

K podobným závěrům došli o několik let později kanadští autoři (Faria a kol.). Ti retrospektivně hodnotili přínos fúze PET/CT u 32 pacientů na základě porovnání velikosti cílových objemů podle CT a podle PET/CT. Rovněž zkoumali i vliv kombinovaného vyšetření na TNM klasifikaci. Nálezy poté ještě srovnávali s patologickým vyšetřením vzorků z mediastina a z primárního tumoru. Patologické nálezy měnily stadium vytvořené podle CT u 22 (69 %) pacientů a podle PET/CT u 16 (50 %) pacientů, nejčastěji se měnilo N stadium. Nálezy z PET/CT měnily TNM klasifikaci u 15 (44 %) pacientů ve srovnání se samostatným CT, nicméně pouze 7 z oněch 15 změn bylo potvrzeno patologickým vyšetřením. PET/CT měnilo konturaci GTV u 18 (56 %) pacientů, u 16 z nich byl rozdíl v GTV větší než 30 % a u 2 byl změněn stav lymfatických uzlin. U 12/18 pacientů bylo pozorováno zmenšení a u 6/18 pacientů zvětšení velikosti původního GTV.

Kromě toho, že PET/CT lépe odhaduje postižení či nepostižení lymfatických uzlin, pomáhá také lépe definovat primární tumor v oblasti kolabované plíce. V naší studii jsme zjistili, že použitím PET/CT při plánování radioterapie dochází k významnému zmenšení velikosti cílových objemů, a to zejména vynecháním nepostižených uzlinových skupin (lépe definovaných pomocí PET/CT) a přesnější definicí primárního tumoru (odlišení od dystelektatických změn nebo atelektázy). Změny velikostí cílových objemů jsou často odrazem změněného stagingu onemocnění, zejména jedná-li se o změněné hodnocení uzlinového postižení. Změny stagingu mohou tedy logicky vést ke změně léčebného záměru, a to zejména poměrně častým zjištěním vzdálené diseminace onemocnění. V této práci jsem zjistil, že u 12 z celkových 42 pacientů vedlo PET/CT vyšetření k upstagingu onemocnění hodnoceného podle samotného CT vyšetření a v dalších 12 případech vedlo k downstagingu. U pacientů, u kterých vedlo PET/CT vyšetření k upstagingu onemocnění, se jednalo v 6 případech o změnu v N kategorii a v dalších 6 případech byla zjištěna vzdálená generalizace onemocnění, což vedlo ke změně léčebného záměru. Pacienti se zjištěnou vzdálenou generalizací byli dále léčeni ve třech případech paliativní radioterapií na oblast primárního tumoru, ve dvou případech samostatnou paliativní chemoterapií a u jednoho pacienta byla paliativní chemoterapie kombinována s paliativní radioterapií skeletálního postižení.

Jedna z prvních publikovaných studií hodnotících přínos integrovaného PET/CT vyšetření pro plánování radioterapie obecně byla práce švýcarského kolektivu (Ciernik a kol.) z roku 2003, který hodnotil celkem 39 pacientů s různými typy nádorů (nádory hlavy a krku, rekta, anu, gynekologické malignity), mezi nimiž bylo také 6 plicních karcinomů (4x NSCLC). Autoři porovnávali velikost cílového objemu na základě konturace podle CT a PET/CT, jako cut off hodnotu významnosti změny si zvolili 25 % pro GTV a 20 % pro PTV. Tyto hodnoty by měly eliminovat metodologické nejistoty. V 56 % všech případů došlo ke změně GTV o více než 25 % a k modifikaci PTV ve 46 %, léčebná strategie byla změněna u 16 %. PET/CT vyšetření změnilo léčebnou strategii, dávku či velikost cílových objemů u 63 % případů. Co se týká plicních tumorů, GTV se zmenšilo u 4 pacientů a zvětšilo u 1 pacienta. Mimochodem, největší změny velikosti GTV byly zaznamenány u nádorů rekta.

Italové Brianzoni a kol. přispěli do diskuse prací hodnotící 28 pacientů (24x plicní karcinom a 4x non-hodgkinský lymfom v krční oblasti) vyšetřených na integrovaném PET/CT přístroji. Prahovou hodnotu akumulace (hranice GTV) si určili SUV 40 %. Celkem bylo hodnoceno v této práci pouze 25 případů, neboť ve zbývajících 3 případech došlo k modifikaci stadia, která vedla ke změně léčebného záměru. U 14 (56 %) pacientů nevedla informace z PET k významné změně GTV nebo CTV, zatímco u 11 (44 %) pacientů tato informace vedla ke změně cílových objemů - u 5/11 došlo ke zmenšení (2x vlivem přítomné atelektázy, 3x v důsledku falešně pozitivních uzlin na CT) a u 6/11 došlo ke zvětšení (3x falešně negativní uzliny na CT, 3x lepší konturace GTV v terénu atelektázy).

Ashamalla a kol. porovnávali konturaci GTV a PTV podle CT a PET/CT snímků vytvořených na integrovaném přístroji u 19 pacientů s NSCLC ve stadiu II-IIIb, přičemž zvolili stejnou cut off hodnotu významnosti rozdílu jako Ciernik a kol., tj. 25 % pro GTV a 20 % pro PTV. K významné změně velikosti GTV došlo u 10 (52 %) pacientů – u 5/10 bylo zaznamenáno zvětšení, u stejného množství pacientů zmenšení velikosti. Změny velikosti PTV bylo dosaženo u 8 (42 %) pacientů.

7.2 Vliv změny velikosti cílového objemu na ozáření kritických struktur

Změna velikosti cílových objemů ve svém důsledku vede také ke změně ozářeného objemu kritických struktur, ať už ke zmenšení nebo ke zvětšení. Největší význam má v této souvislosti odlišení atelektázy od tumoru, což ve svém důsledku vede ke snížení pravděpodobnosti pneumonitidy a esofagitidy. Ve své studii jsem zjistil, že změna velikostí cílových objemů má pouze minimální (statisticky nesignifikantní) vliv na stupeň ozáření zdravé plicní tkáně, ale významný vliv na stupeň radiační expozice jícnu, srdce a míchy. V případě této studie vedl pokles velikostí cílových objemů k poklesu dosimetrických parametrů kritických orgánů kromě již zmíněné plicní tkáně. To mohlo být způsobeno zřejmě tím, že v první polovině naší studie byla rutinně využívána elektivní radioterapie uzlinových oblastí a tím pádem byla podstatná část plicní tkáně vystavena radiační expozici bez ohledu na velikost GTV. Pokles dosimetrických parametrů byl také následován významným poklesem hodnot NTCP.

Podobně koncipovaná studie australských autorů (MacManus a kol.) neprokázala významný rozdíl mezi hodnotami MLD a V_{20} ($p=0,801$, resp. $0,816$) u plánů vzniklých na základě CT a PET/CT u 10 pacientů s NSCLC, ačkoliv ve všech případech byla část $PTV_{PET/CT}$ (10-40 %) mimo PTV_{CT} . Ve 3 případech byl dokonce celý objem uložen mimo PTV_{CT} (lokalizační chyba). U 5 pacientů byla přítomna atelektáza, kterou jasně odlišilo PET/CT. Ve 3 případech byl objem $PTV_{PET/CT}$ větší o více než 10 % než PTV_{CT} , v 6 případech byl menší o více než 10 % a v 1 případě byl téměř identický, ačkoliv se oba objemy téměř minuly.

V rozsáhlé studii srovnávající konturace cílových objemů prostřednictvím CT a PET/CT referují Deniaud-Alexandre a kol. o vlivu změny těchto objemů na ozáření kritických struktur. Hodnotili však pouze stupeň ozáření plic (V_{20}) a srdce (V_{36}). Z původních 101 pacientů bylo do hodnocení zařazeno 92 pacientů (8x PET/CT objevilo ložisko vzdálené metastázy a 1x se

jednalo o extenzivní hrudní postižení, rovněž znemožňující léčbu s kurativním záměrem). Velikost GTV se zmenšila u 21 (23 %) pacientů, medián změny byl 32,7 % (2,5 – 143 %) a u 24 (26 %) pacientů se velikost GTV zvětšila, medián změny 18,5 % (1,5 – 77,5 %). Redukce velikosti GTV byla větší než 25 % u 7 pacientů (6x se to týkalo GTV-T, 1x GTV-N, ve 3 případech byla přítomná atelektáza), naopak ke zvětšení velikosti GTV o více než 25 % došlo u 14 pacientů (11x GTV-T, 3x GTV-N, 4x byla přítomná atelektáza). Modifikace GTV vedla ke změně PTV u 43 pacientů, u 20 z nich došlo ke zmenšení velikosti (medián 25,5 %) a u 23 ke zvětšení (medián 30,5 %). Z celkového počtu 81 pacientů, kteří obdrželi dávku vyšší nebo rovnu 60 Gy, byl pozorován pokles hodnoty V_{20} u 22 pacientů (medián změny 12,5 %) a u 15 pacientů byl pozorován její vzestup (medián 154 %). Co se týká hodnoty V_{36} pro predikci kardiální toxicity, tak tato stoupla u 8 pacientů (medián 53,5 %) a klesla u 14 pacientů (medián 65,5 %). Multivariantní analýza prokázala, že pouze tumor způsobující atelektázu je jediným nezávislým faktorem, který vede k signifikantní modifikaci velikosti GTV použitím PET/CT vyšetření.

7.3 Možnosti eskalace dávky, vliv změny velikosti cílového objemu na TCP

Jak již bylo zmíněno, sníží-li se radiační expozice kritických orgánů, je možné eskalovat dávku aplikovanou do cílového objemu a zvýšit tak pravděpodobnost lokální kontroly onemocnění, radiobiologicky číselně hodnocenou jako TCP. Ve své práci jsem srovnával hodnoty TCP dvou porovnávaných plánů pouze na základě změněného objemu GTV a změněného stadia onemocnění a zjistil jsem, že přestože došlo k signifikantnímu poklesu objemu GTV, neodrazilo se to ve zvýšení mediánu hodnoty TCP. To bylo pravděpodobně způsobeno stejnými porovnávanými dávkami, na rozdíl od níže uvedených studií. Zmenšení GTV samo o sobě (bez zvýšení aplikované dávky) nemůže vést ke zvýšení hodnoty TCP, ale může být následováno navýšením dodané dávky, pokud je to možné.

Zvyšování aplikované dávky a její vliv na TCP „modelovali“ například holandská autoři Van Der Wal a kol., kteří se snažili zjistit, jaké dávkové eskalace by mohli být schopni dosáhnout při dodržování tolerančních limitů v situaci, kdy zjistili sníženou radiační expozici jícnu a plic použitím informace z PET. Hodnotili 21 pacientů s NSCLC s uzlinovým stavem N2-N3 dle CT. U 7 (33 %) pacientů došlo k downstagingu, u 5 zůstalo stadium stejné a u 9 pacientů zjistili mediastinální postižení v jiné uzlinové oblasti, než bylo původně uvažováno. Radiační pole se zmenšila u 11 pacientů, u 3 se zvětšila a u 7 zůstala beze změny. Když vzali do úvahy všechny dávkové limity pro plíce, jícen a míchu, radiační zátěž normálních struktur se při použití PET snížila a dovolila by zvýšení aplikované dávky z $56 \pm 5,4$ Gy na $71 \pm 13,7$ Gy ($p=0,038$), a tím by se i TCP zvýšilo z $14,2 \pm 5,6$ % na $22,8 \pm 7,1$ % ($p=0,026$).

Ačkoliv by se na základě závěrů dříve uvedené studie RTOG 0617 mohlo zdát, že další zvyšování dávek při konkomitantní radiochemoterapii a při použití konvenční frakcionace nemá smysl, je nutné pokračovat v dalším úsilí o intenzifikaci léčby. Tato oblast zahrnuje jak 4D plánování radioterapie, 4D IGRT (image-guided radiotherapy), IMRT, protonovou radioterapii, alterované frakcionační režimy anebo kombinace radioterapie s cílenou léčbou nebo imunoterapií.

7.4 Praktické použití NTCP a TCP modelů

Riziko komplikací konkrétního kritického orgánu by v ideálním případě mělo být odvozováno na základě kompletní série dat obsahujících hodnotu dávky v každém bodě (voxelu) kritického orgánu, protože jen v takovém případě není efekt aktuální prostorové distribuce dávky jakkoli zjednodušován. Nicméně vzhledem k tomu, že není reálné na základě takové série dat

jakkoli kvantifikovat či vzájemně porovnat potenciální klinický efekt alternativních dávkových distribucí, je jisté zjednodušení či reprezentace distribuce dávky v kritickém orgánu nutností. Tímto zjednodušením jsou dávkově objemové histogramy, počítané moderními plánovacími systémy pro konkrétní prostorovou distribuci dávky a soubor zájmových struktur. Tato redukce prostorové dávkové distribuce prostřednictvím DVH je kontroverzní z toho důvodu, že principiálně existuje mnoho různých dávkových distribucí v orgánu, které vedou ke stejnému DVH a nelze očekávat, že odpovídající riziko komplikací bude vždy stejné. Typickým příkladem orgánu, který obsahuje více různých struktur s různou funkcí a zřejmě by tedy ideálně neměl být uvažován jako jednotný orgán s určitým objemovým efektem, je srdce.

Hodnota NTCP, která slouží jako jakýsi objektivní kvantifikátor aktuální prostorové dávkové distribuce, je také zatížena určitou mírou nepřesnosti, a to zejména tím, že se jedná pouze (a to je nutné mít na paměti) o pravděpodobnostní záležitost. Přestože rovnice NTCP modelů vykazují relativní matematickou složitost, musíme si být vědomi limitujících předpokladů modelu a neočekávat od něj více než je nám schopen poskytnout. Před použitím NTCP v klinické praxi je tedy bezpodmínečně nutné, aby byla jednoznačně prokázána jeho korelace s incidencí toxicity klinickou studií.

Pravděpodobnost lokální kontroly různých tumorů stejného T stadia nemůže být nikdy totožná. Stejně T stadium v sobě zahrnuje poměrně velkou objemovou rozmanitost nádorů, což se odráží i ve velkém rozsahu počtu klonogenních buněk. Jsou zde také rozdíly v poměru kmenových a diferencovaných buněk, v rozsahu nekrotických oblastí nebo v rozsahu infiltrace nádoru normálními buňkami (např. fibrovaskulární stroma a makrofágy). Další variace v počtu klonogenů plynou také z rozdílu ve vnitřní nádorové růstové kinetice a v potenciálu akcelerované repopulace přežívajících buněk v průběhu radioterapie.

Přes všechny zmiňované pochyby a složitosti je použití předpovědí TCP a NTCP stále častější. Důvodem je, že mohou pomoci při volbě plánu v případě, že alternativní plány vykazují překrývající se DVH.

8 ZÁVĚRY

Použití PET/CT vyšetření při plánování radioterapie nemalobuněčných plicních karcinomů má zásadní vliv na přesnou definici cílového objemu, přesnější staging onemocnění a tím také vliv na možnou změnu léčebného přístupu. Dojde-li ke zmenšení velikosti cílového objemu, lze aplikovanou dávku bezpečně eskalovat a zvýšit tak hodnotu TCP, tedy zvýšit pravděpodobnost lokální kontroly onemocnění při akceptovatelné toxicitě v oblasti kritických orgánů vyjádřenou buď v dávkově objemové formě anebo ve formě hodnoty NTCP, vyjadřující pravděpodobnost poškození daného orgánu.

PET/CT vyšetření při plánování radioterapie musí být používáno na základě striktních klinických protokolů, protože objemové hodnocení s pomocí PET/CT je významně závislé na technických faktorech, a hrubých chyb se lze vyvarovat pouze dodržováním dobře připravených protokolů.

Jakákoliv chyba v konturaci může potenciálně vést k suboptimální pravděpodobnosti lokoregionální kontroly nemoci anebo k nadměrné toxicitě léčby. Vývoj moderních ozařovacích technik, které jsou schopny vytvářet vysoký dávkový gradient, činí z této problematiky klíčovou záležitost.

POUŽITÁ LITERATURA

1. JEMAL, A., BRAY, F., CENTER, M.M., et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011, vol. 61, no. 2, s. 69-90.
2. YOULDEN, D.R., CRAMB, S.M., BAADE, P.D. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol*, 2008, vol. 3, no. 8, s. 819-831.
3. DUŠEK, L., MUŽÍK, J., KUBÁSEK, M., et al. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [online]. Masarykova univerzita, 2005, (cit. 2015-2-19). Dostupné z: <<http://www.svod.cz>>. Verze 7,0 (2007), ISSN 1802-8861.
4. BRAMBILLA, E., TRAVIS, W.D., COLBY, T.V., et al. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J*, 2001, vol. 18, no. 6, s. 1059-1068.
5. HALPERIN, E.C., PEREZ, C.A., BRADEY, L.W., et al. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 5th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2008. 2106 s. ISBN-13: 978-0781763691. Chapter 48, Lung, s. 1076-1108.
6. ŠKARDA, J., UBERALL, I., TICHÝ, T., MATĚJ, R. Novinky v klasifikaci adenokarcinomů plic a potenciální prognostické a prediktivní faktory u nemalobuněčných plicních karcinomů. *Cesk Patol*, 2011, vol. 47, no. 4, s. 168-172.
7. TRAVIS, W.D., BRAMBILLA, E., NOGUCHI, M., et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*, 2011, vol. 6, no. 2, s. 244-285.
8. SOBIN, L.H., GOSPORAROWICZ, M.K., WITTEKIND, CH. TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 7. vydání. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 2011, s. 117-121.
9. NARAYAN, S., THOMAS, C.R. JR. Multimodality therapy for Pancoast tumor. *Nat Clin Pract Oncol*, 2006, vol. 3, no. 9, s. 484-491.
10. RUSCH, V.W., GIROUX, D.J., KRAUT, M.J., et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol*, 2007, vol. 25, no. 3, s. 313-318.
11. LALLY, B.E., ZELTERMAN, D., COLASANTO, J.M., et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol*, 2006, vol. 24, no. 19, s. 2998-3006.
12. SPOELSTRA, F.O., SENAN, S., LE PÉCHOUX, C., et al. Lung Adjuvant Radiotherapy Trial Investigators Group. Variations in target volume definition for postoperative radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer: analysis of an international contouring study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, vol. 76, no. 4, s. 1106-1113.
13. DILLMAN, R.O., HERNDON, J., SEAGREN, S.L., et al. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst*, 1996, vol. 88, no. 17, s. 1210-1215.
14. SAUSE, W., KOLESAR, P., TAYLOR, S. IV, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Ches*, 2000, vol. 117, no. 2, s. 358-364.
15. FURUSE, K., FUKUOKA, M., KAWAHARA, M., et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 1999, vol. 17, no. 9, s. 2692-2699.

16. FOURNEL, P., ROBINET, G., THOMAS, P., et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol*, 2005, vol. 23, no. 25, s. 5910-5917.
17. BELDERBOS, J., UITTERHOEVE, L., VAN ZANDWIJK, N., et al. Randomized trial of sequential versus concurrent chemoradiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972-22973). *Eur J Cancer*, 2007, vol. 43, no. 1, s. 114-121.
18. BRADLEY, J.D., MOUGHAN, J., GRAHAM, M.V., et al. A phase I/II radiation dose escalation study with concurrent chemotherapy for patients with inoperable stages I to III non-small-cell lung cancer: phase I results of RTOG 0117. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, vol. 77, no. 2, s. 367-372.
19. SCHILD, S.E., MCGINNIS, W.L., GRAHAM, D., et al. Results of a Phase I trial of concurrent chemotherapy and escalating doses of radiation for unresectable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, vol. 65, no. 4, s. 1106-1111.
20. SOCINSKI, M.A., BLACKSTOCK, A.W., BOGART, J.A., et al. Randomized phase II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and dose-escalated thoracic conformal radiotherapy (74 Gy) in stage III non-small-cell lung cancer: CALGB 30105. *J Clin Oncol*, 2008, vol. 26, no. 15, s. 2457-2463.
21. MARTEL, M.K., TEN HAKEN, R.K., HAZUKA, M.B., et al. Estimation of tumor control probability model parameters from 3-D dose distributions of non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*, 1999, vol.24, no. 1, s. 31-37.
22. BRADLEY, J.D., PAULUS, R., KOMAKI, R., et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2015, vol. 16, no. 2, s. 187-99.
23. VAN BAARDWIJK, A., WANDERS, S., BOERSMA, L., et al. Mature results of an individualized radiation dose prescription study based on normal tissue constraints in stages I to III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2010, vol. 28, no. 8, s. 1380-1386.
24. CURRAN, W.J. JR, PAULUS, R., LANGER, C.J., et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst*, 2011, vol. 103, no. 19, s. 1452-1460.
25. ZATLOUKAL, P., PETRUŽELKA, L., ZEMANOVÁ, M., et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: A randomized study. *Lung Cancer*, 2004, vol. 46, no. 1, s. 87-98.
26. SENAN, S., LAGERWAARD, F. Stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer: current results and new developments. *Cancer Radiother*, 2010, vol.14, no. 2, s. 115-118.
27. VANSTEENKISTE, J., DE RUYSSCHER, D., EBERHARDT, W.E., et al; ESMO Guidelines Working Group. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2013, vol. 24, suppl. 6, s. 89-98.
28. GRUTTERS, J.P., KESSELS, A.G., PIJLS-JOHANNESMA, M., et al. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Radiother Oncol*, 2010, vol. 95, no. 1, s. 32-40.
29. DE RUYSSCHER, D., FAIVRE-FINN, C., NESTLE, U., et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer recommendations for planning and delivery of

- high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer. *J Clin Oncol*, 2010, vol. 28, no. 36, s. 5301-5310.
30. COFFEY, M., VAANDERING, A. Patient setup for PET/CT acquisition in radiotherapy planning. *Radiother Oncol*, 2010, vol. 96, no. 3, s. 298-301.
 31. SENAN, S., DE RUYSSCHER, D., GIRAUD, P., et al. Radiotherapy Group of European Organization for Research and Treatment of Cancer. Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol*, 2004, vol. 71, no. 2, s. 139-146.
 32. *ICRU Report 50*. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Bethesda: International Commission for Radiation Units and Measurements, 1993, 71 s.
 33. *ICRU Report 62*. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Suppl. to ICRU Report 50). Bethesda: International Commission for Radiation Units and Measurements, 1999, 52 s.
 34. GIRAUD, P., ANTOINE, M., LARROUY, A., et al. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, vol. 48, no. 4, s. 1015-1024.
 35. VOJTÍŠEK, R., HAVRÁNEK, K., FÍNEK, J. Využití PET/CT vyšetření při plánování radioterapie nemalobuněčných plicních karcinomů. *Klin Onkol*, 2011, vol. 24, no. 1, s. 23-34.
 36. ROSENZWEIG, K.E., SIM, S.E., MYCHALCZAK, B., et al. Elective nodal irradiation in the treatment of non-small-cell lung cancer with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, vol. 50, no. 3, s. 681-685.
 37. SENAN, S., BURGERS, S., SAMSON, M.J., et al. Can elective nodal irradiation be omitted in stage III non-small-cell lung cancer? Analysis of recurrences in a phase II study of induction chemotherapy and involved-field radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, vol. 54, no. 4, s. 999-1006.
 38. EMAMI, B., MIRKOVIC, N., SCOTT, C., et al. The impact of regional nodal radiotherapy (dose/volume) on regional progression and survival in unresectable non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG data. *Lung Cancer*, 2003, vol. 41, no. 2, s. 207-14.
 39. BRUGMANS, M.J., VAN DER HORST, A., LEBESQUE, J.V., MIJNHEER, B.J. Beam intensity modulation to reduce the field sizes for conformal irradiation of lung tumors: a dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, vol. 43, no. 4, s. 893-904.
 40. WERNER-WASIK, M., YORKE, E., DEASY, J., et al. Radiation dose-volume effects in the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, vol. 76, suppl. 3, s. 86-93.
 41. MARKS, L.B., YORKE, E.D., JACKSON, A., et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, vol. 76, suppl. 3, s. 10-19
 42. MARKS, L.B., BENTZEN, S.M., DEASY, J.O., et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, vol. 76, suppl. 3, s. 70-76.
 43. CHAO, K.S.C., et al. *Practical essentials of intensity modulated radiation therapy*, 2nd edition, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2005. 362 s. ISBN 0-7817-5279-5. Chapter 5, PET imaging for target determination and delineation, s. 62-81.
 44. WARBURG, O., WIND, F., NEGELEIN, E. The metabolism of tumors in the body. *J Gen Physiol*, 1927, vol. 8, no. 6, s. 519-530.
 45. HAUBNER, R. PET radiopharmaceuticals in radiation treatment planning - synthesis and biological characteristics. *Radiother Oncol*, 2010, vol. 96, no. 3, s. 280-287.
 46. PAUWELS, E.K., RIBEIRO, M.J., STOOT, J.H., et al. FDG accumulation and tumor biology. *Nucl Med Biol*, 1998, vol. 25, no. 4, s. 317-322.
 47. SMITH, T.A. FDG uptake, tumour characteristics and response to therapy: a review. *Nucl Med Commun*, 1998, vol. 19, no. 2, s. 97-105.

48. NESTLE, U., KREMP, S., GROSU, A.L. Practical integration of [18F]-FDG-PET and PET-CT in the planning of radiotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC): the technical basis, ICRU-target volumes, problems, perspectives. *Radiother Oncol*, 2006, vol. 81, no. 2, s. 209-225.
49. MACAPINLAC, H.A. Clinical applications of positron emission tomography/computed tomography treatment planning. *Semin Nucl Med*, 2008, vol. 38, no. 2, s. 137-140.
50. BEYER, T., TOWNSEND, D.W., BRUN, T., et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med*, 2000, vol. 41, no. 8, s. 1369-1379.
51. GÁMEZ, C., ROSELL, R., FERNÁNDEZ, A., et al. PET/CT fusion scan in lung cancer: current recommendations and innovations. *J Thorac Oncol*, 2006, vol. 1, no. 1, s. 74-77.
52. GREGOIRE, V., CHITI, A. PET in radiotherapy planning: particularly exquisite test or pending and experimental tool? *Radiother Oncol*, 2010, vol. 96, no. 3, s. 275-276.
53. DE RUYSSCHER, D., KIRSCH, C.M. PET scans in radiotherapy planning of lung cancer. *Radiother Oncol*, 2010, vol. 96, no. 3, s. 335-338.
54. PADHANI, A. PET imaging of tumour hypoxia. *Cancer Imaging*, 2006, vol. 31, no. 6, s. 117-121.
55. KENNY, L.M., ABOAGYE, E.O., PRICE, P.M. Positron emission tomography imaging of cell proliferation in oncology. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2004, vol. 16, no. 3, s. 176-185.
56. BUCK, A.K., HERRMANN, K., SHEN, C., et al. Molecular imaging of proliferation in vivo: positron emission tomography with [18F]fluorothymidine. *Methods*, 2009, vol. 48, no. 2, s. 205-215.
57. RASEY, J.S., GRIERSON, J.R., WIENS, L.W., et al. Validation of FLT uptake as a measure of thymidine kinase-1 activity in A549 carcinoma cells. *J Nucl Med*, 2002, vol. 43, no. 9, s. 1210-1217.
58. NESTLE, U., WEBER, W., HENTSCHEL, M., GROSU, A.L. Biological imaging in radiation therapy: role of positron emission tomography. *Phys Med Biol*, 2009, vol. 54, no. 1, s. 1-25.
59. BIRIM, O., KAPPETEIN, A.P., STIJNEN, T., BOGERS, A.J. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2005, vol. 79, no. 1, s. 375-382.
60. LIU, B.J., DONG, J.C., XU, C.Q., et al. Accuracy of 18F-FDG PET/CT for lymph node staging in non-small-cell lung cancers. *Chin Med J*, 2009, vol. 122, no. 15, s. 1749-1754.
61. TASCI, E., TEZEL, C., ORKI, A., et al. The role of integrated positron emission tomography and computed tomography in the assessment of nodal spread in cases with non-small cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010, vol. 10, no. 2, s. 200-203.
62. DOOMS, C., VERBEKEN, E., STROOBANTS, S., et al. Prognostic stratification of stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy: a model based on the combination of morphometric-pathologic response in mediastinal nodes and primary tumor response on serial 18-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography. *J Clin Oncol*, 2008, vol. 26, no. 7, s. 1128-1134.
63. ERASMUS, J.J., MACAPINLAC, H.A., SWISHER, S.G. Positron emission tomography imaging in nonsmall-cell lung cancer. *Cancer*, 2007, vol. 110, no. 10, s. 2155-2168.
64. VIDETIC, G.M., RICE, T.W., MURTHY, S., et al. Utility of positron emission tomography compared with mediastinoscopy for delineating involved lymph nodes in stage III lung cancer: insights for radiotherapy planning from a surgical cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, vol. 72, no. 3, s. 702-706.

65. CHRISTIAN, N., LEE, J.A., BOL, A., et al. The limitation of PET imaging for biological adaptive-IMRT assessed in animal models. *Radiother Oncol*, 2009, vol. 91, no. 1, s. 101-106.
66. YASUFUKU, K., NAKAJIMA, T., MOTOORI, K., et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest*, 2006, vol. 130, no. 3, s. 710-718.
67. ELOUBEIDI, M.A., CERFOLIO, R.J., CHEN, V.K., et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of mediastinal lymph node in patients with suspected lung cancer after positron emission tomography and computed tomography scans. *Ann Thorac Surg*, 2005, vol. 79, no. 1, s. 263-268.
68. FARIA, S.L., MENARD, S., DEVIC, S., et al. Impact of FDG-PET/CT on radiotherapy volume delineation in non-small-cell lung cancer and correlation of imaging stage with pathologic findings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, vol. 70, no. 4, s. 1035-1038.
69. PFISTER, D.G., JOHNSON, D.H., AZZOLI, C.G., et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol*, 2004, vol. 22, no. 2, s. 330-353.
70. SILVESTRI, G.A., GOULD, M.K., MARGOLIS, M.L., et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 2007, vol. 132, suppl. 3, s. 178-201.
71. BURY, T., CORHAY, J.L., DUYSINX, B., et al. Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J*, 1999, vol. 14, no. 6, s. 1376-1380.
72. DENIAUD-ALEXANDRE, E., TOUBOUL, E., LEROUGE, D., et al. Impact of computed tomography and 18F-deoxyglucose coincidence detection emission tomography image fusion for optimization of conformal radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, vol. 63, no. 5, s. 1432-1441.
73. ESCHMANN, S.M., FRIEDEL, G., PAULSEN, F., et al. Repeat 18F-FDG PET for monitoring neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2007, vol. 55, no. 2, s. 165-171.
74. MACMANUS, M.P., HICKS, R.J., MATTHEWS, J.P., et al. Metabolic (FDG-PET) response after radical radiotherapy/chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer correlates with patterns of failure. *Lung Cancer*, 2005, vol. 49, no. 1, s. 95-108.
75. HICKS, R.J. Role of 18F-FDG PET in assessment of response in non-small cell lung cancer. *J Nucl Med*, 2009, vol. 50, suppl. 1, s. 31-42.
76. RYU, J.S., CHOI, N.C., FISCHMAN, A.J., et al. FDG-PET in staging and restaging non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: correlation with histopathology. *Lung Cancer*, 2002, vol. 35, no. 2, s. 179-187.
77. GRGIC, A., NESTLE, U., SCHAEFER-SCHULER, A., et al. FDG-PET-based radiotherapy planning in lung cancer: optimum breathing protocol and patient positioning--an intraindividual comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, vol. 73, no. 1, s. 103-111.
78. GOERRES, G.W., KAMEL, E., HEIDELBERG, T.N., et al. PET-CT image co-registration in the thorax: Influence of respiration. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, vol. 29, no. 3, s. 351-360.
79. GILMAN, M.D., FISCHMAN, A.J., KRISHNASETTY, V., et al. Optimal CT breathing protocol for combined thoracic PET/CT. *AJR Am J Roentgenol*, 2006, vol. 187, no. 5, s. 1357-1360.
80. SATTLER, B., LEE, J.A., LONSDALE, M., COCHE, E. PET/CT (and CT) instrumentation, image reconstruction and data transfer for radiotherapy planning. *Radiother Oncol*, 2010, vol. 96, no. 3, s. 288-297.

81. THIE, J.A. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *J Nucl Med*, 2004, vol. 45, no. 9, s. 1431-1434.
82. PAULINO, A.C., TEH, S.T., et al. *PET/CT in radiotherapy treatment planning*, 1st Edition, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. 259 s. ISBN 978-1-4160-3224-3. Chapter 4, Biological Target Volume, s. 52-90.
83. PAULINO, A.C., JOHNSTONE, P.A. FDG-PET in radiotherapy treatment planning: Pandora's box? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, vol. 59, no. 1, s. 4-5.
84. HUANG, S.C. Anatomy of SUV. Standardized uptake value. *Nucl Med Biol*, 2000, vol. 27, no. 7, s. 643-646.
85. NESTLE, U., WALTER, K., SCHMIDT, S., et al. 18F-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, vol. 44, no. 3, s. 593-597.
86. BRADLEY, J., THORSTAD, W.L., MUTIC, S., et al. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, vol. 59, no. 1, s. 78-86.
87. GIRAUD, P., GRAHEK, D., MONTRAVERS, F., et al. CT and (18)F-deoxyglucose (FDG) image fusion for optimization of conformal radiotherapy of lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, vol. 49, no. 5, s. 1249-1257.
88. BRIANZONI, E., ROSSI, G., ANCIDEI, S., et al. Radiotherapy planning: PET/CT scanner performances in the definition of gross tumour volume and clinical target volume. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, vol. 32, no. 12, s. 1392-1399.
89. ERDI, Y.E., ROSENZWEIG, K., ERDI, A.K., et al. Radiotherapy treatment planning for patients with non-small cell lung cancer using positron emission tomography (PET). *Radiother Oncol*, 2002, vol. 62, no. 1, s. 51-60.
90. FOX, J.L., RENGAN, R., O'MEARA, W., et al. Does registration of PET and planning CT images decrease interobserver and intraobserver variation in delineating tumor volumes for non-small-cell lung cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, vol. 62, no. 1, s. 70-75.
91. MAH, K., CALDWELL, C.B., UNG, Y.C., et al. The impact of (18)FDG-PET on target and critical organs in CT-based treatment planning of patients with poorly defined non-small-cell lung carcinoma: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, vol. 2, no. 2, s. 339-350.
92. VIDETIC, G.M., RICE, T.W., MURTHY, S., et al. Utility of positron emission tomography compared with mediastinoscopy for delineating involved lymph nodes in stage III lung cancer: insights for radiotherapy planning from a surgical cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, vol. 72, no. 3, s. 702-706.
93. JARRITT, P.H., CARSON, K.J., HOUNSELL, A.R., VISVIKIS, D. The role of PET/CT scanning in radiotherapy planning. *Br J Radiol*, 2006, vol. 79, spec. no. 1, s. 27-35.
94. HONG, R., HALAMA, J., BOVA, D., et al. Correlation of PET standard uptake value and CT window-level thresholds for target delineation in CT-based radiation treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, vol. 67, no. 3, s. 720-6.
95. NESTLE, U., KREMP, S., SCHAEFER-SCHULER, A., et al. Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-small cell lung cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 2005, vol. 46, no. 8, s. 1342-1348.
96. BIEHL, K.J., KONG, F.M., DEHDASHTI, F., et al. 18F-FDG PET definition of gross tumor volume for radiotherapy of non-small cell lung cancer: is a single standardized uptake value threshold approach appropriate? *Journal of Nuclear Medicine*, 2006, vol. 47, no. 11, s. 1808-1812.

97. ASHAMALLA, H., RAFLA, S., PARIKH, K., et al. The contribution of integrated PET/CT to the evolving definition of treatment volumes in radiation treatment planning in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, vol. 63, no. 4, s. 1016-1023.
98. DAVIS, J.B., REINER, B., HUSER, M., et al. Assessment of 18F PET signals for automatic target volume definition in radiotherapy treatment planning. *Radiother Oncol*, 2006, vol. 80, no. 1, s. 43-50.
99. BLACK, Q.C., GRILLS, I.S., KESTIN, L.L., et al. Defining a radiotherapy target with positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, vol. 60, no. 4, s. 1272-1282.
100. YAREMKO, B., RIAUKA, T., ROBINSON, D., et al. Threshold modification for tumour imaging in non-small-cell lung cancer using positron emission tomography. *Nucl Med Commun*, 2005, vol. 26, no. 5, s. 433-440.
101. CHITI, A., KIRIENKO, M., GRÉGOIRE, V. Clinical use of PET-CT data for radiotherapy planning: what are we looking for? *Radiother Oncol*, 2010, vo. 96, no. 3, s. 277-279.
102. GONDI, V., BRADLEY, K., MEHTA, M., et al. Impact of hybrid fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography on radiotherapy planning in esophageal and non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, vol. 67, no. 1, s. 187-195.
103. ŠLAMPA, P., PETERA, J. et al. *Radiační onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2007. 458 s. ISBN 978-80-7262-469-0. Kapitola 2, Principy radioterapie, s. 11-66.
104. FELTL, D., CVEK, J. *Klinická radiobiologie*. 1. vyd. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2008. 106 s. ISBN 978-80-7311-103-8. Kapitola 5, Radiobiologické modely, s. 57-66.
105. HALPERIN, E.C., PEREZ, C.A., BRADEY, L.W., et al. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 5th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2008. 2106 s. ISBN-13: 978-0781763691. Chapter 2, Biologic Basis of Radiation Therapy, s.95-97.
106. FELTL, D., CVEK, J. *Klinická radiobiologie*. 1. vyd. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2008. 106 s. ISBN 978-80-7311-103-8. Kapitola 3, Tkáňová a orgánová radiobiologie, s. 19-45.
107. HALPERIN, E.C., PEREZ, C.A., BRADEY, L.W., et al. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 5th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2008. 2106 s. ISBN-13: 978-0781763691. Chapter 8, Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy: Physics, Treatment Planning and Clinical Aspects, s. 218-238.
108. LYMAN, J.T., WOLBARST, A.B. Optimization of radiation therapy, III: A method of assessing complication probabilities from dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1987, vol. 13, no. 1, s. 103-109.
109. KUTCHER, G.J., BURMAN, C., BREWSTER, L., et al. Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, vol. 21, no. 1, s. 137-146.
110. BARENSEN, G.W. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1982, vol. 8, no. 11, s. 1981-1997.
111. SAUNDERS, M., DISCHE, S., BARRETT, A., et al. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee. *Radiother Oncol*, 1999, vol. 52, no. 2, s. 137-148.
112. RENGAN, R., ROSENZWEIG, K.E., VENKATRAMAN, E., et al. Improved local control with higher doses of radiation in large-volume stage III non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, vol. 60, no. 3, s. 741-747.

113. WILLNER, J., BAIER, K., CARAGIANI, E., et al. Dose, volume, and tumor control prediction in primary radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, vol. 52, no. 2, s. 382-389.
114. FLECKENSTEIN, J., HELLWIG, D., KREMP, S., et al. F-18-FDG-PET confined radiotherapy of locally advanced NSCLC with concomitant chemotherapy: results of the PET-PLAN pilot trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, vol. 81, no. 4, s. 283-289.
115. VAN BAARDWIJK, A., REYMEN, B., WANDERS, S., et al. Mature results of a phase II trial on individualised accelerated radiotherapy based on normal tissue constraints in concurrent chemo-radiation for stage III non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*, 2012, vol. 48, no. 15, s. 2339-2346.
116. VANUYTSEL, L.J., VANSTEENKISTE, J.F., STROOBANTS, S.G. et al. The impact of (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*, 2000, vol. 55, no. 3, s. 317-324.
117. PAULSEN, F., SCHEIDERBAUER, J., ESCHMANN, S.M., et al. First experiences of radiation treatment planning with PET/CT. *Strahlenther Onkol*, 2006, vol. 182, no. 7, s. 369-375.
118. KIFFER, J.D., BERLANGIERI, S.U., SCOTT, A.M., et al. The contribution of 18F-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomographic imaging to radiotherapy planning in lung cancer. *Lung Cancer*, 1998, vol. 19, no. 3, s. 167-177.
119. CIERNIK, I.F., DIZENDORF, E., BAUMERT, B.G., et al. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, vol. 57, no. 3, s. 853-863.
120. CERESOLI, G.L., CATTANEO, G.M., CASTELLONE, P., et al. Role of computed tomography and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography image fusion in conformal radiotherapy of non-small cell lung cancer: a comparison with standard techniques with and without elective nodal irradiation. *Tumori*, 2007, vol. 93, no. 1, s. 88-96.
121. GRILLS, I.S., YAN, D., BLACK, Q.C., et al. Clinical implications of defining the gross tumor volume with combination of CT and 18FDG-positron emission tomography in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, vol. 67, no. 3, s. 709-719.
122. KWA, S.L., LEBESQUE, J.V., THEUWS, J.C., et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, vol. 42, no. 1, s. 1-9.
123. SINGH, A.K., LOCKETT, M.A., BRADLEY, J.D. Predictors of radiation-induced esophageal toxicity in patients with non-small-cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, vol. 55, no. 2, s. 337-341.
124. MACMANUS, M., D'COSTA, I., EVERITT, S., et al. Comparison of CT and positron emission tomography/CT coregistered images in planning radical radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Australas Radiol*, 2007, vol. 51, no. 4, s. 386-393.
125. VAN DER WEL, A., NIJSTEN, S., HOCHSTENBAG, M., et al. Increased therapeutic ratio by 18FDG-PET CT planning in patients with clinical CT stage N2-N3M0 non-small-cell lung cancer: a modeling study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, vol. 61, no. 3, s. 649-655.
126. DE RUYSSCHER, D., WANDERS, S., MINKEN, A., et al. Effects of radiotherapy planning with a dedicated combined PET-CT-simulator of patients with non-small cell

- lung cancer on dose limiting normal tissues and radiation dose-escalation: a planning study. *Radiother Oncol*, 2005, vol. 77, no. 1, s. 5-10.
127. GILLHAM, C., ZIPS, D., PÖNISCH, F., et al. Additional PET/CT in week 5-6 of radiotherapy for patients with stage III non-small cell lung cancer as a means of dose escalation planning? *Radiother Oncol*, 2008, vol. 88, no. 3, s. 335-341.
 128. GIRAUD, P., ELLES, S., HELFRE, S., et al. Conformal radiotherapy for lung cancer: Different delineation of the gross tumour volume (GTV) by radiologists and radiation oncologists. *Radiother Oncol*, 2002, vol. 62, no. 1, s. 27-36.
 129. LING, C.C., HUMM, J., LARSON, S., et al. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): Biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, vol. 47, no. 3, s. 551-560.
 130. KLOPP, A.H., CHANG, J.Y., TUCKER, S.L., et al. Intrathoracic patterns of failure for non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography/computed tomography-defined target delineation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, vol. 69, no. 5, s. 1409-1416.
 131. SURA, S., GRECO, C., GELBLUM, D., et al. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-based assessment of local failure patterns in non-small-cell lung cancer treated with definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, vol. 70, no. 5, s. 1397-1402.
 132. DE RUYSSCHER, D., WANDERS, S., VAN HAREN, E., et al. Selective mediastinal node irradiation based on FDG-PET scan data in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, vol. 62, no. 4, s. 988-994.
 133. JEREMIC, B. Incidental irradiation of nodal regions at risk during limited-field radiotherapy (RT) in dose-escalation studies in nonsmall cell lung cancer (NSCLC). Enough to convert no-elective into elective nodal irradiation (ENI)? *Radiother Oncol*, 2004, vol. 71, no. 2, s. 123-125.

PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI

Původní vědecké publikace v časopisech s IF

Šimrová J., Barták M., **Vojtíšek R.**, Rogalewicz V. The costs and reimbursements for lung cancer treatment among selected health care providers in the Czech Republic. *Ekonomika a management*, 2014; XVII, 3; 74-85. (IF 1,021)

Původní vědecké práce v časopisech bez IF

Vojtíšek R., Mouryc F., Čechová D., Ciprová R., Ferda J., Fínek J. Na MRI založené 3D plánování brachyradioterapie karcinomů děložního hrdla – naše zkušenosti s použitím uterovaginálního aplikátoru Vienna Ring MR-CT. *Klin Onkol* 2014; 27(1):45-51.

Vojtíšek R., Mužík J., Šlampa P., Budíková M., Hejsek J., Smolák P., Ferda J., Fínek J. The impact of PET/CT scanning on the size of target volumes, radiation exposure of organs at risk, TCP and NTCP, in the radiotherapy planning of non-small cell lung cancer. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2013; 19(3):182-90.

Vojtíšek R., Ferda J., Fínek J. Effectiveness of PET/CT with ¹⁸F-fluorothymidine in the staging of patients with squamous cell head and neck carcinomas before radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2015; 20, 210-216.

Ostatní publikace v časopisech bez IF

Vojtíšek R., Havránek K., Fínek J. Využití PET/CT vyšetření při plánování radioterapie nemalobuněčných plicních karcinomů. *Klin Onkol* 2011; 24(1):23-34.

Vojtíšek R., Kinkor Z., Fínek J. Sekundární angiosarkomy po konzervativní léčbě nádorů prsu. *Klin Onkol* 2011; 24(5):382-388.

Vojtíšek R., Fínek J. Aktuální doporučení pro plánování radioterapie nemalobuněčných plicních karcinomů. *Stud. Pneumol. Phthiseol.*, 72, 2012, č. 3, s. 151-158.

Přednášky

Vojtíšek R., Vaidišová A., Hejsek J., Smolák P. Využití PET/CT při plánování radioterapie plicních karcinomů – první zkušenosti. 1/2009 - večer RTO – SLČ JEP.

Vojtíšek R. Radioterapie nemalobuněčných plicních karcinomů. 6/2009 - XII. Setkání Klubu mladých onkologů .

Vojtíšek R., Havránek K. Alternativní frakcionační režimy v radioterapii nádorů hlavy a krku. 26.1.2011 Plzeň - večer RTO – SLČ JEP.

Vojtíšek R. Liver metastases four years after complex locoregional treatment of rectal cancer: case report. 14.2.2011 Salzburg Weill Cornell/MSKCC Seminar in Gastrointestinal and Hepatobiliary Oncology.

Vojtíšek R. Využití PET/CT vyšetření při plánování radioterapie plicních karcinomů. 30.3.2011 Nemocnice Na Homolce Praha - VI. Mezinárodní konference „Nejnovější trendy radioterapie, stereotaktické radioterapie a radiochirurgie“.

Vojtíšek R., Mouryc F. Od konvenčního 2D směrem ke 3D plánování brachyterapie karcinomu děložního čípku. 11.1.2012 Plzeň - večer RTO – SLČ JEP.

Vojtíšek R. Rozpaky při plánování radioterapie plicních nádorů. 9.11.2012 Darová – XX. Západočeské pneumoonkologické dny.

Vojtíšek R., Mouryc F., Ciprová R., Čechová D., Kastner J. Na MR založené 3D plánování brachyterapie nádorů děložního čípku. 12.6.2013 Plzeň - večer RTO – SLČ JEP.

Vojtíšek R. Na MRI založené 3D plánování brachyradioterapie karcinomů děložního hrdla – naše zkušenosti s použitím uterovaginálního aplikátoru Vienna Ring MR-CT. 21.5.2014 Nemocnice Na Homolce Praha – IX. Mezinárodní konference „Nejnovější trendy radioterapie, stereotaktické radioterapie, radiochirurgie a brachyterapie“.

Vojtíšek R., Ferda J. Využití PET/CT vyšetření s fluorothymidinem při plánování radioterapie dlaždicobuněčných nádorů hlavy a krku. 15.10.2014 Plzeň - večer ORAK – SLČ JEP.

Vojtíšek R. Reirradiation of nasopharyngeal cancer: case report. 9.12.2014 Salzburg Weill Cornell/MSKCC Seminar in Thoracic and Head and Neck Cancers.

Vojtíšek R. Reiradiace nádorů hlavy a krku. 25.2.2015 Plzeň - večer ORAK – SLČ JEP.