

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

DISERTAČNÍ PRÁCE

MUDr. Radovan Vojtíšek

2015

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

Doktorský studijní program
Klinická onkologie a radioterapie

**Využití PET/CT vyšetření při plánování radioterapie
nemalobuněčných plicních karcinomů**

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

MUDr. Radovan Vojtíšek

Školitel: prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.
Školitel konzultant: prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.

Plzeň, září 2015

Obhajoba dne:

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

Plzeň, září 2015

podpis autora

PODĚKOVÁNÍ

Děkuji panu prof. MUDr. Jiřímu Peterovi, Ph.D., mému školiteli, a panu prof. MUDr. Pavlovi Šlampovi, CSc., mému školiteli-konzultantovi, za jejich odborné vedení a neocenitelné rady v průběhu celého mého postgraduálního studia a při přípravě této práce.

Děkuji panu prof. MUDr. Jindřichu Fínkovi, Ph.D., MHA za jeho podporu a rady, kterými přispěl k mému postgraduálnímu rozvoji, a také za pomoc při vzniku této práce.

Děkuji také svému kolegovi, panu MUDr. Karlovi Havránkovi, že mě zasvětil nejen do léčby karcinomu plic, ale i do celého oboru radiační onkologie a poskytl mi neocenitelné rady a připomínky k disertační práci.

Děkuji svým kolegům a spolupracovníkům, Ing. Janu Mužíkovi, Jaroslavu Hejskovi a Bc. Petru Smolákovi, za spolupráci na vzniku této práce.

Děkuji paní RNDr. Marii Budíkové za statistické zpracování výsledků.

Děkuji všem členům mé rodiny, že se mnou měli trpělivost a byli mi oporou po celou dobu mé činnosti na této práci, zejména pak své ženě Romaně za jazykovou korekturu práce.

OBSAH:

POUŽITÉ ZKRATKY	7
1 ÚVOD	9
1.1 EPIDEMIOLOGIE PLICNÍCH KARCINOMŮ	9
1.2 HISTOPATOLOGICKÉ DĚLENÍ.....	11
1.3 HODNOCENÍ KARCINOMU PLIC PODLE UICC (INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER) 2009 - TNM KLASIFIKACE.....	12
1.3.1 <i>Klinické hodnocení karcinomu plic podle UICC 2009</i>	12
1.3.2 <i>Patologické hodnocení karcinomu plic podle UICC 2009</i>	14
1.3.3 <i>Rozdělení do stadií</i>	15
2 ÚLOHA RADIOTERAPIE V KOMPLEXNÍ LÉČBĚ NEMALOBUNĚČNÝCH PLICNÍCH KARCINOMŮ	16
2.1 NEOADJUVANTNÍ RADIOTERAPIE	16
2.2 ADJUVANTNÍ RADIOTERAPIE	17
2.3 RADIKÁLNÍ RADIOTERAPIE	18
2.4 PALIATIVNÍ RADIOTERAPIE, ENDOBRONCHIÁLNÍ BRACHYTERAPIE	20
3 PLÁNOVÁNÍ RADIOTERAPIE NEMALOBUNĚČNÝCH PLICNÍCH KARCINOMŮ	21
3.1 POLOHA PACIENTA A JEHO FIXACE	21
3.2 PLÁNOVACÍ CT VYŠETŘENÍ.....	23
3.3 DEFINICE A LOKALIZACE CÍLOVÝCH OBJEMŮ	24
3.4 PROBLÉMY PŘI KONTURACI, KONTROVERZE	25
3.5 OZAŘOVACÍ TECHNIKY	27
3.6 KRITICKÉ STRUKTURY, TOLERANČNÍ LIMITY.....	27
4 PET/CT.....	28
4.1 OBECNÉ POZNÁMKY	28
4.2 NOVÁ RADIOFARMAKA	29
4.3 PET/CT VYŠETŘENÍ V DIAGNOSTICE PLICNÍCH KARCINOMŮ	30
4.4 PLÁNOVÁNÍ RADIOTERAPIE S POMOCÍ PET/CT VYŠETŘENÍ.....	33
4.4.1 <i>Provedení plánovacího PET/CT vyšetření</i>	33
4.4.2 <i>Definice GTV</i>	33
4.4.2.1 <i>SUV</i>	33
4.4.2.2 <i>Hranice GTV</i>	34
5 TCP	37

6	NTCP.....	38
7	CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE	41
8	SOUBOR NEMOCNÝCH, METODIKA, STATISTICKÁ ANALÝZA.....	42
	8.1 SOUBOR NEMOCNÝCH.....	42
	8.2 SIMULACE A PLÁNOVACÍ VYŠETŘENÍ.....	44
	8.3 PLÁNOVÁNÍ RADIOTERAPIE.....	45
	8.4 DÁVKOVÉ LIMITY	46
	8.5 HODNOCENÍ TCP A NTCP, PROGRAM BIOGRAY	47
	8.6 POROVNÁVANÉ PARAMETRY.....	50
	8.7 STATISTIKA.....	51
9	VÝSLEDKY	52
	9.1 ZMĚNA STAGINGU A JEJÍ VLIV NA LÉČEBNOU STRATEGII	52
	9.2 ZMĚNA VELIKOSTI CÍLOVÝCH OBJEMŮ GTV A PTV	52
	9.3 RADIAČNÍ EXPOZICE ZDRAVÉ PLICNÍ TKÁŇĚ A NTCP	52
	9.4 RADIAČNÍ EXPOZICE JÍCNU A NTCP	53
	9.5 RADIAČNÍ EXPOZICE MÍCHY A NTCP	53
	9.6 RADIAČNÍ EXPOZICE SRDCE A NTCP.....	53
	9.7 VLIV ZMĚNY VELIKOSTI CÍLOVÝCH OBJEMŮ NA TCP	54
	9.8 VLIV ZMĚNY RADIAČNÍ EXPOZICE KRITICKÝCH ORGÁNŮ NA NTCP	54
10	DISKUZE.....	56
	10.1 ROZDÍLY V KONTURACI CÍLOVÝCH OBJEMŮ A LÉČEBNÉ STRATEGII PŘI POUŽITÍ PET/CT VS. CT VYŠETŘENÍ.....	57
	10.2 VLIV ZMĚNY VELIKOSTI CÍLOVÉHO OBJEMU NA OZÁŘENÍ KRITICKÝCH STRUKTUR	60
	10.3 MOŽNOSTI ESALACE DÁVKY, VLIV ZMĚNY VELIKOSTI CÍLOVÉHO OBJEMU NA TCP	62
	10.4 POZITIVNÍ VLIV PET/CT VYŠETŘENÍ NA SUBJEKTIVNÍ POJETÍ KONTURACE JEDNOTLIVÝMI RADIAČNÍMI ONKOLOGY	63
	10.5 PRAKTICKÉ POUŽITÍ NTCP A TCP MODELŮ	65
11	ZÁVĚR.....	66
	POUŽITÁ LITERATURA.....	67
	PŘÍLOHA.....	81
	SEZNAM OBRAZOVÉ DOKUMENTACE.....	84
	SEZNAM TABULEK.....	86

POUŽITÉ ZKRATKY

3D CRT three dimensional conformal radiotherapy (trojrozměrná konformní radioterapie)

4D four dimensional (čtyřrozměrný)

18F-FAZA 18F-fluoroazomycin arabinosid

18F-FLT 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidin

64Cu-ATSM 64Cu-diacetyl-bis(N⁴-methylsemicarbazone)

ABC anatomic biologic contour

ALK anaplastic lymphoma kinase (kináza anaplastického lymfomu)

ATS American Thoracic Society

AUC area under the curve (plocha pod křivkou)

BED biologická efektivní dávka

BF benefit factor

CT computed tomography (výpočetní tomografie)

CTV clinical target volume (klinický cílový objem)

D_{max} maximální dávka

D_{mean} střední dávka

DNA deoxyribonukleová kyselina

DRR digitally reconstructed radiograph (digitálně rekonstruovaný rentgenogram)

DVH dose volume histogram (dávkově objemový histogram)

EGFR epidermal growth factor receptor (receptor pro epidermální růstový faktor)

ERS European Respiratory Society

EUD ekvivalentní uniformní dávka

FDG 18F-fluorodeoxyglukóza

FN Fakultní nemocnice

GLUT-1, GLUT-3 glukózový transportér 1 a 3

GTV gross tumor volume (makroskopický tumor)

GTV-N gross tumor volume - nodes (makroskopicky postižené lymfatické uzliny)

GTV-T gross tumor volume – tumor (makroskopický primární tumor)

Gy Gray

IASLC International Association for the Study of Lung Cancer

ICRU International Commission on Radiation Units and Measurements

IGRT image-guided radiotherapy (radioterapie řízená obrazem)

IQR interquartile range (kvartilové rozpětí)

IM internal margin (lem kompenzující fyziologické změny polohy cílového objemu)

IMRT intensity modulated radiotherapy (radioterapie s modulovanou intenzitou svazku)

keV kiloelektronvolt

KZM Klinika zobrazovacích metod

LKB Lyman Kutcher Burman

LQ lineárně kvadratický

MED mean esophageal dose (střední jícnová dávka)

MLD mean lung dose (střední plicní dávka)

MR magnetická rezonance

MV megavolt

NSCLC non-small cell lung cancer (nemalobuněčný plicní karcinom)

NTCP normal tissue complication probability

ORAK Onkologická a radioterapeutická klinika

PET/CT positron emission tomography/computed tomography (pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie)

PTV planning target volume (plánovací cílový objem)

R reziduální nádor - patologické hodnocení reziduálního nádoru po chirurgické léčbě

RTG rentgen

RTOG Radiation Therapy Oncology Group

SCLC small cell lung cancer (malobuněčný plicní karcinom)

SD standard deviation (standardní odchylka)

SM set up margin (lem kompenzující nepřesnosti nastavení pacienta na ozařovači)

SUV standardized uptake value

TCP tumor control probability (pravděpodobnost kontroly nádoru)

TPS treatment planning system (plánovací systém pro radioterapii)

TNM tumor nodes metastasis

UICC International Union Against Cancer

V_{eff} efektivní objem

V_{parc} parciální objem

V_x objem orgánu ozářený dávkou vyšší než X Gy

WHO World Health Organization (Světová zdravotnická organizace)

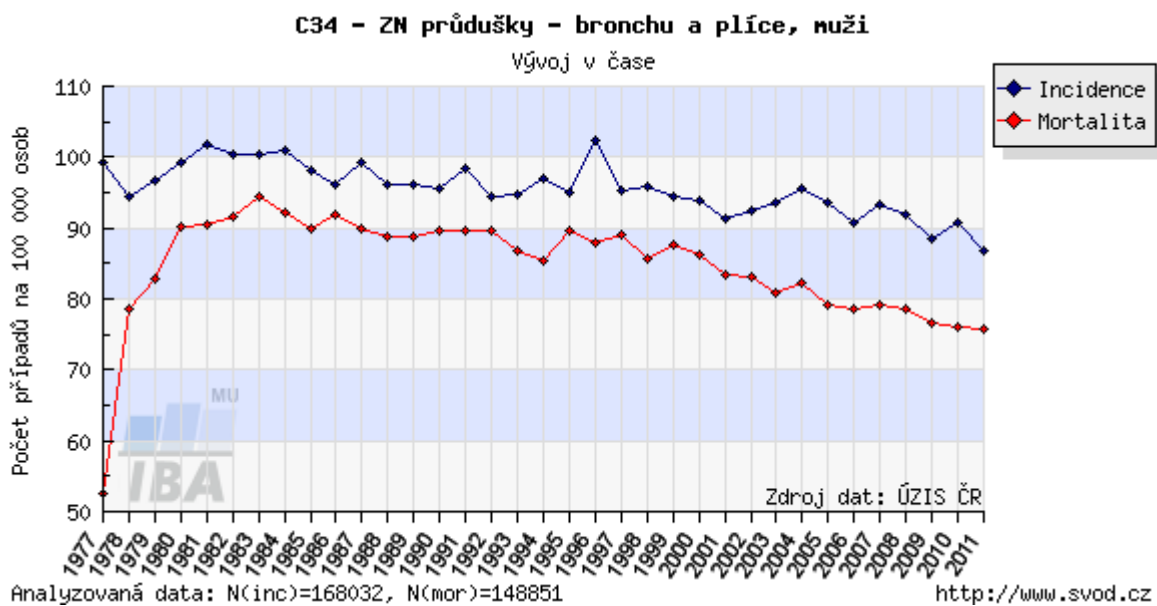
1 ÚVOD

1.1 Epidemiologie plicních karcinomů

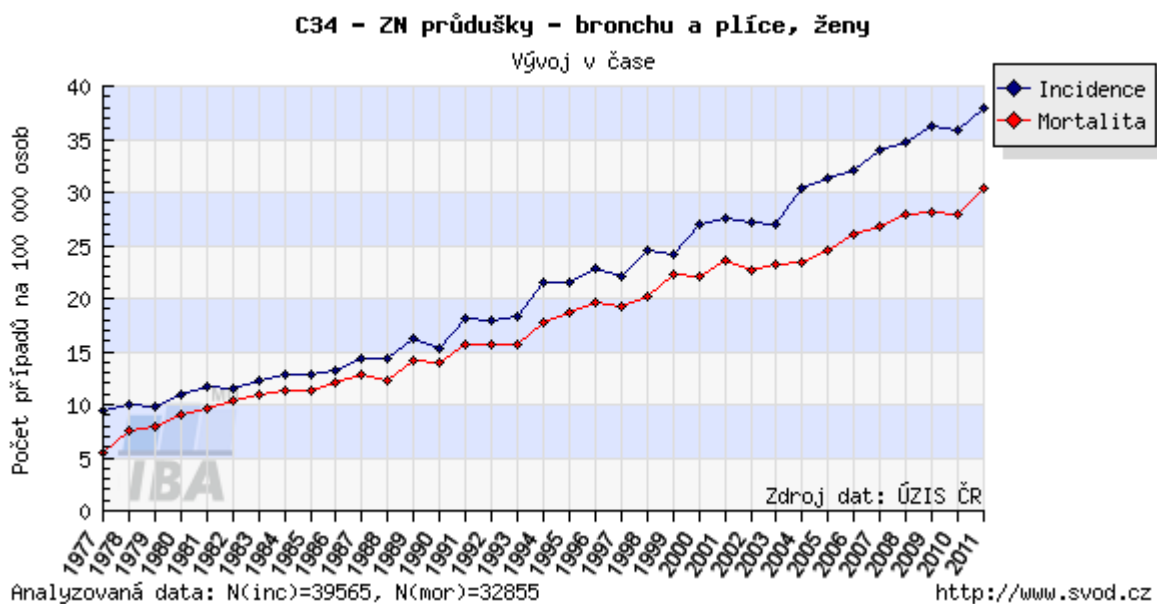
Karcinom plic je celosvětově nejčastěji diagnostikovaným nádorovým onemocněním. V roce 2008 bylo na celém světě toto onemocnění diagnostikováno u 1,6 milionu lidí. Karcinom plic je také nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění, v roce 2008 vedl k úmrtí u 1,4 milionu lidí.¹

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.²

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 (obr. 1 a 2).³ Je zřejmé, že v České republice přetrvává u ženské populace, na rozdíl od populace mužské, pozvolný nárůst incidence a mortality. V kontextu tvrzení o pokračující vzestupné tendenci incidence plicního karcinomu u ženské populace se řadíme na úroveň méně rozvinutých zemí.



Obrázek 1: Incidence a mortalita karcinomu plic, vývoj v čase – muži.



Obrázek 2: Incidence a mortalita karcinomu plic, vývoj v čase – ženy.

1.2 Histopatologické dělení

Plicní (bronchogenní) 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.⁴ 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.⁵

V posledních letech postihly změny v morfologické klasifikaci adenokarcinomy. Jejich nová klasifikace je založena na histomorfologických kritériích a vznikala na základě širokého konsenzu patologů, pneumoonkologů, radiologů, chirurgů a molekulárních biologů. Dle doporučení IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer), ATS (American Thoracic Society) a ERS (European Respiratory Society) se nově neoplastické plicní léze s glandulární diferenciací dělí na preinvasivní léze (atypická adenomatózní hyperplazie, adenokarcinom in situ), minimálně invazivní adenokarcinom a invazivní adenokarcinom. Adenokarcinomy se dále specifikují podle převažujícího typu růstu (lepidický, acinární, papilární, solidní a mikropapilární). Tato klasifikace má prognostický význam, např. lepidické adenokarcinomy mají nejlepší prognózu, na rozdíl od solidních, které mají prognózu nejhorší.^{6,7}

Další zpřesňování klasifikace pomocí imunohistochemických a molekulárně genetických vyšetření je naprosto zásadním předpokladem identifikace pacientů vhodných pro jednotlivé druhy protinádorové systémové léčby. Na významu tak nabývá, kromě zpřesňujícího se morfologického zařazování, také molekulárně genetická subtypizace – identifikace aktivačních mutací genů EGFR (epidermal growth factor receptor; receptor pro epidermální růstový faktor) a detekce přestavby genu ALK (anaplastic lymphoma kinase; kináza anaplastického lymfomu).

1.3 Hodnocení karcinomu plic podle UICC (International Union Against Cancer) 2009 - TNM klasifikace⁸

Základem hodnocení rozsahu nádorového onemocnění je v primární i sekundární diagnostice TNM klasifikace. Pro potřeby této práce byla použita TNM klasifikace z roku 2009, vydaná v české verzi roku 2011.

Klasifikace se používá pro karcinomy plic včetně nemalobuněčných a malobuněčných karcinomů a pro bronchopulmonální karcinoidy. Nepoužívá se pro sarkomy a ostatní vzácné nádory. Onemocnění by mělo být histologicky ověřeno a případy rozděleny podle histologického typu.

1.3.1 Klinické hodnocení karcinomu plic podle UICC 2009

T – Primární nádor

TX primární nádor nelze hodnotit; nebo je nádor prokázán pouze na základě přítomnosti maligních buněk ve sputu nebo bronchiálním výplachu, ale není viditelný zobrazovacími vyšetřovacími metodami nebo bronchoskopicky

T0 bez známek primárního nádoru

Tis karcinom in situ

T1 nádor do 3 cm v největším rozměru, obklopený plící nebo viscerální pleurou, bez bronchoskopických známek postižení proximálněji od lobárního bronchu (tj. ne v hlavních bronchu)

T1a nádor do 2 cm v největším rozměru

T1b nádor větší než 2 cm, ne však více než 3 cm v největším rozměru

T2 nádor větší než 3 cm, ne však více než 7 cm; nebo nádor s některou z následujících charakteristik: postihuje hlavní bronchus, 2 cm a distálněji od kariny; šíří se na viscerální pleuru; je spojen s atelektázou nebo obstrukční pneumonitidou, která se šíří k oblasti hilu, nepostihuje však celou plící

T2a nádor větší než 3 cm, ne však více než 5 cm v největším rozměru

T2b nádor větší než 5 cm, ne však více než 7 cm v největším rozměru

T3 nádor větší než 7 cm nebo přímo postihující některou z následujících struktur: hrudní stěnu (včetně nádorů v oblasti sulcus superior), bránici, n. phrenicus, mediastinální pleuru,

parietální perikard; nebo nádor v hlavním bronchu ve vzdálenosti do 2 cm od kariny, avšak bez postižení kariny; nebo přidružená atelektáza či obstrukční pneumonitida celé plíce nebo samostatný nádorový uzel (uzly) v témže laloku jako primární nádor

T4 nádor jakékoliv velikosti, který postihuje některou z následujících struktur: mediastinum, srdce, velké cévy, trachea, n. laryngeus recurrens, jícen, tělo obratle, karinu; samostatný nádorový uzel (uzly) v jiném stejnostranném laloku než primární nádor

N – Regionální mízní uzliny

Regionální mízní uzliny jsou uzliny nitrohruční (mediastinální, hilové, lalokové, mezilalokové, segmentální a subsegmentální), uzliny skalenické a supraklavikulární.

NX regionální mízní uzliny nelze hodnotit

N0 regionální mízní uzliny bez metastáz

N1 metastázy ve stejnostranných peribronchiálních a/nebo stejnostranných hilových mízních uzlinách a uzlinách intrapulmonálních, včetně postižení přímým šířením

N2 metastázy ve stejnostranných mediastinálních a/nebo subkarinálních mízních uzlinách (uzlině)

N3 metastázy v druhostranných mediastinálních, druhostranných hilových, stejnostranných či druhostranných skalenických nebo supraklavikulárních mízních uzlinách (uzlině)

M – Vzdálené metastázy

MX vzdálené metastázy nelze hodnotit

M0 bez vzdálených metastáz

M1 vzdálené metastázy

M1a samostatný nádorový uzel (uzly) v druhostranném laloku; nádor s pleurálními uzly nebo maligním pleurálním či perikardiálním výpotkem

M1b vzdálené metastázy

1.3.2 Patologické hodnocení karcinomu plic podle UICC 2009

Patologická TNM klasifikace – pTNM – odpovídá kategoriím TNM.

pN0 Histologické vyšetření vzorku(ů) z hilové nebo mediastinální lymfadenektomií má standardně zahrnovat 6 a více mízních uzlin/skupin uzlin. Tři z těchto uzlin/skupin uzlin by měly být mediastinální, včetně uzlin subkarinálních a tři z uzlin, uvedených v kategorii N1.

Jsou-li všechny vyšetřené mízní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se pN0.

R – Reziduální nádor

Tato klasifikace slouží k určení přítomnosti či nepřítomnosti reziduálního nádoru po primární léčbě.

RX přítomnost reziduálního onemocnění nelze hodnotit

R0 bez reziduálního nádoru

R1 mikroskopický reziduální nádor

R2 makroskopický reziduální nádor

1.3.3 Rozdělení do stadií

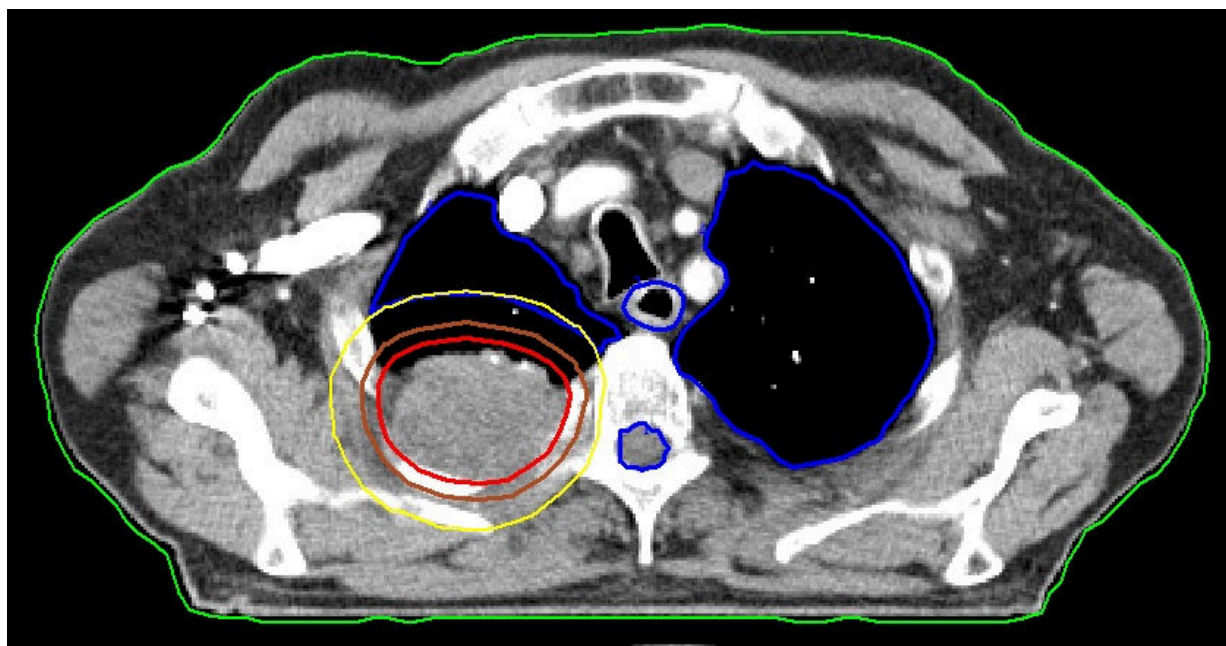
Okulní karcinom	TX	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1a, T1b	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T2b	N0	M0
	T1a, T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Stadium IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T1a, T1b, T2a, T2b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stadium IIIB	T4	N2	M0
	jakékoliv T	N3	M0
Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

2 ÚLOHA RADIOTERAPIE V KOMPLEXNÍ LÉČBĚ NEMALOBUNĚČNÝCH PLICNÍCH KARCINOMŮ

Radioterapii lze v léčebném algoritmu u nemalobuněčných plicních karcinomů indikovat za určitých okolností v jakémkoliv stadiu onemocnění s odpovídajícím léčebným záměrem.

2.1 Neoadjuvantní radioterapie

V současnosti jedinou jasnou indikací k neoadjuvantní radioterapii je resekabilní Pancoastův tumor (obr. 3) ve stadiích T3 a T4, jehož ozáření dávkou 45-50 Gy jednoznačně zlepšuje operabilitu tumoru. Kombinací s chemoterapií lze dosáhnout ještě lepších výsledků,^{9,10} avšak za cenu vyšší průvodní toxicity.

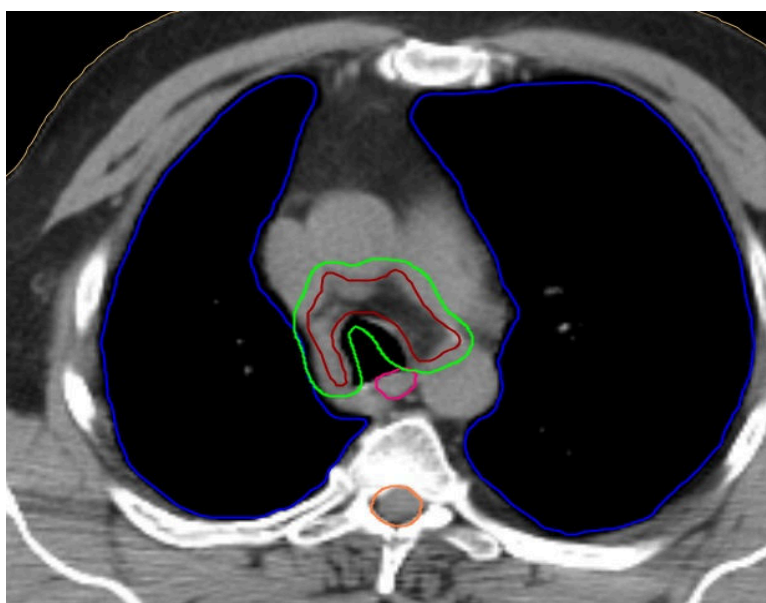


Obrázek 3: Pancoastův tumor pravé plíce – konturace cílových objemů u neoadjuvantní radioterapie. Červená linie – GTV, hnědá linie – CTV, žlutá linie – PTV.

2.2 Adjuvantní radioterapie

Zatím nebyl prokázán přínos adjuvantního (pooperačního) ozáření pro celkové přežití po kompletní chirurgické resekci. Adjuvantní radioterapii lze však doporučit u těch pooperačních nálezů, které měly těsné nebo pozitivní resekční okraje, a také tam, kde bylo ponecháno makroskopické nádorové reziduum, tedy u nálezů R1 a R2. Stejně tak by měli podstoupit radioterapii nemocní po chirurgické resekci s nálezem pozitivních mediastinálních uzlin (pN2). Podle rozsáhlé retrospektivní studie prodlužuje adjuvantní ozáření u tohoto stadia přežití, naopak ke zkrácení přežití dochází po adjuvantním ozáření při patologickém nálezu pN0 a pN1.¹¹

Společným cílovým objemem při adjuvantní radioterapii je suspektní reziduální choroba definovaná na základě předoperačních a pooperačních zobrazovacích metod, patologického nálezu, eventuálně podle uložení chirurgických klipů. Co se uzlinových oblastí týká, tak ve stadiích I a II se vůbec nedoporučuje elektivní radioterapie uzlinových oblastí, zatímco u stadia IIIA by součástí cílového objemu měly být resekované postižené uzlinové skupiny, homolaterální hilové uzliny a homolaterální uzlinové skupiny 4 a 7¹² (obr. 4). Na oblast mikroskopické choroby se doporučuje aplikovat dávku 60 Gy, kterou je možné dále eskalovat v případě R2 resekce (a to pouze na oblast reziduálního tumoru), kdy je také možné použít konkomitantní radiochemoterapie.



Obrázek 4: Konturace adjuvantní radioterapie – dolní paratracheální uzliny. Červená linie – CTV, zelená linie – PTV.

2.3 Radikální radioterapie

Radikální (kurativní) radioterapie je určena pro pacienty s inoperabilními tumory, tzn. ve III. stadiu onemocnění, a pro nemocné s potenciálně operabilními tumory v nižších stadiích (I. a II. stadium), kteří však operaci odmítají, anebo ji z nejrůznějších důvodů nemohou podstoupit.

Mnoha studii bylo prokázáno, že přidání chemoterapie k radioterapii u pacientů ve III. stadiu prodlužuje jejich přežití.^{13,14} Může se jednat o sekvenční podání obou léčebných modalit, tzn. že indukční chemoterapie je následována radioterapií (sekvenční radiochemoterapie). I přes prodloužení přežívání jsou však výsledky stále neuspokojivé, 80-85 % pacientů takto léčených v tomto stadiu umírá v průběhu pěti let.¹³ O něco lepších výsledků lze dosáhnout s pomocí chemoterapie podávané konkomitantně (konkomitantní radiochemoterapie), což bylo také potvrzeno několika studii. Při konkomitantním podání se zlepšuje jak lokoregionální kontrola onemocnění, tak i celkové přežití,^{15,16} ovšem za cenu vyšší ezofageální toxicity.¹⁷ U pacientů v ne zcela dobrém celkovém stavu (performance status dle WHO 2) se upřednostňuje sekvenční podání z obavy před přílišnou toxicitou léčby.

Více než 30 let se považovaly dávky kolem 60-66 Gy (normofrakcionované á 1,8 – 2 Gy na frakci 5x týdně) za standardní a obecně akceptovatelné. Na základě několika studií 1. a 2. fáze,^{18,19,20} které demonstrovaly bezpečnost a účinnost zvyšování aplikovaných dávek se nejčastěji užívaným frakcionačním režimem stala normofrakcionace až do dávky 70 Gy při konkomitantní radiochemoterapii, anebo do 80 Gy při sekvenčním podání a při samostatné radioterapii. Samozřejmě při respektování tolerančních dávek kritických struktur. Toto zvyšování bylo zdůvodňováno poměrně jasným vztahem dávka-účinnost zjištěným na základě radiobiologického modelování.²¹

Hodně vzruchu do debaty o výši aplikované dávky vnesla recentně publikovaná rozsáhlá randomizovaná studie 3. fáze RTOG 0617, ve které Bradley a kol.²² porovnávali aplikaci konkomitantní radiochemoterapie (a následné konsolidační chemoterapie) s použitím standardní dávky (60 Gy) a vysoké dávky (74 Gy) s nebo bez použití cetuximabu u pacientů s inoperabilním NSCLC ve III. stadiu. Primárním cílem studie bylo porovnání celkového přežití. Do studie bylo zařazeno celkem 544 pacientů a u většiny z nich bylo použito PET či PET/CT v rámci stagingu a nebyla povolena elektivní radioterapie uzlinových oblastí. Výsledky byly velmi překvapivé, protože medián celkového přežití ve skupině s 60 Gy byl 28,7 měsíce (95% CI 24,1-36,9) a ve skupině se 74 Gy byl 20,3 měsíce (17,7-25,0) (HR 1,38, 95% CI 1,09-1,76; p=0,004). Teorii vysvětlujících tyto překvapující výsledky je několik, bude

se však s největší pravděpodobností jednat o jejich kombinaci. Úmrtí v souvislosti s léčbou bylo více ve skupině s vyšší dávkou (8 vs. 3), ale jejich přesné příčiny zaznamenány nebyly. Stran rizikových orgánů bylo zjištěno, že dávky v jícnu a v srdci byly statisticky významně vyšší opět ve skupině s vyšší dávkou. V této skupině bylo také obtížnější dokončit plánovaný počet chemoterapeutických cyklů a celková doba byla delší (7,5 týdne), což je známý radiobiologický negativní faktor. Bez použití 4D plánování a 4D verifikace je také nutné používat větší bezpečnostní lemy, čímž se zvyšuje riziko těžké toxicity.

Co se týká alterovaných frakcionačních režimů, tak velmi zajímavé výsledky byly publikovány holandskými autory²³ ve studii s použitím akcelerovaného hyperfrakcionovaného režimu sekvenčně po chemoterapii v léčbě lokoregionálně pokročilého nemalobuněčného karcinomu se srovnatelnými výsledky jako při konkomitantní léčbě, ovšem za cenu poněkud vyšší, přesto reverzibilní, akutní ezofageální toxicity. Autoři použili schéma 1,8 Gy na frakci 2x denně (odstup minimálně 8 hodin) do 54-79,2 Gy (obvykle 68,4 Gy), přičemž celková doba léčby byla zkrácena na pouhých 19 dnů, čímž se snažili o omezení vlivu akcelerované repopulace klonogenních nádorových buněk, což je nepříznivá vlastnost některých typů nádorů, vedoucí k selhání radioterapie.

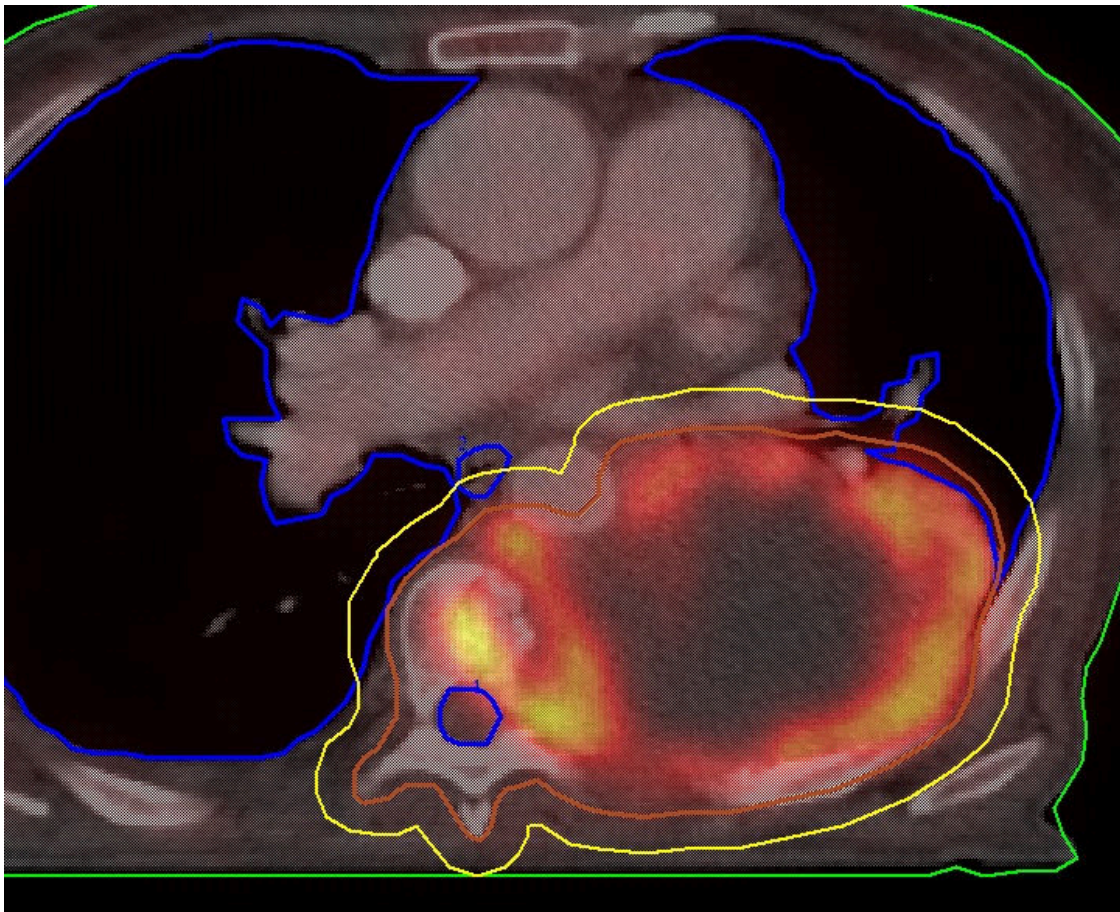
Základem chemoterapeutických kombinací je platinový derivát, v optimálním případě cisplatina. Zřejmě neoptimálnějším a nepoužívanějším režimem sekvenční radiochemoterapie je kombinace s gemcitabinem¹⁷ (gemcitabin 1250 mg/m² v den 1 a 8 plus cisplatina 75 mg/m² nebo karboplatina dle AUC 5 v den 1 nebo 2 v třítydenních cyklech, optimálně 3 cykly). Při konkomitantním podání se platinový derivát nejčastěji kombinuje s vinblastinem,²⁴ vinorelbinem,²⁵ paklitaxelem, docetaxelem, etopozidem či pemetrexedem.

U pacientů s periferním NSCLC ve stadiu I, kteří nejsou schopni podstoupit operační řešení, by měla být zvažena možnost provedení SABR (stereotactic ablative body radiotherapy), která je charakterizována použitím limitovaného počtu frakcí (obecně 3-8) v celkově kratším čase než jsou 2 týdny.^{26,27} Lokální kontrola dosahuje 85 % a nedávná metaanalýza odhalila dokonce lepší pětileté celkové přežití pro SABR ve srovnání s konformní radioterapií (42 % vs. 20 %).²⁸ Probíhající prospektivní klinické studie srovnávající SABR s chirurgickou léčbou pomohou dále definovat úlohu této metody u pacientů s NSCLC ve stadiu I, kteří jsou schopni podstoupit primární chirurgickou léčbu.²⁶

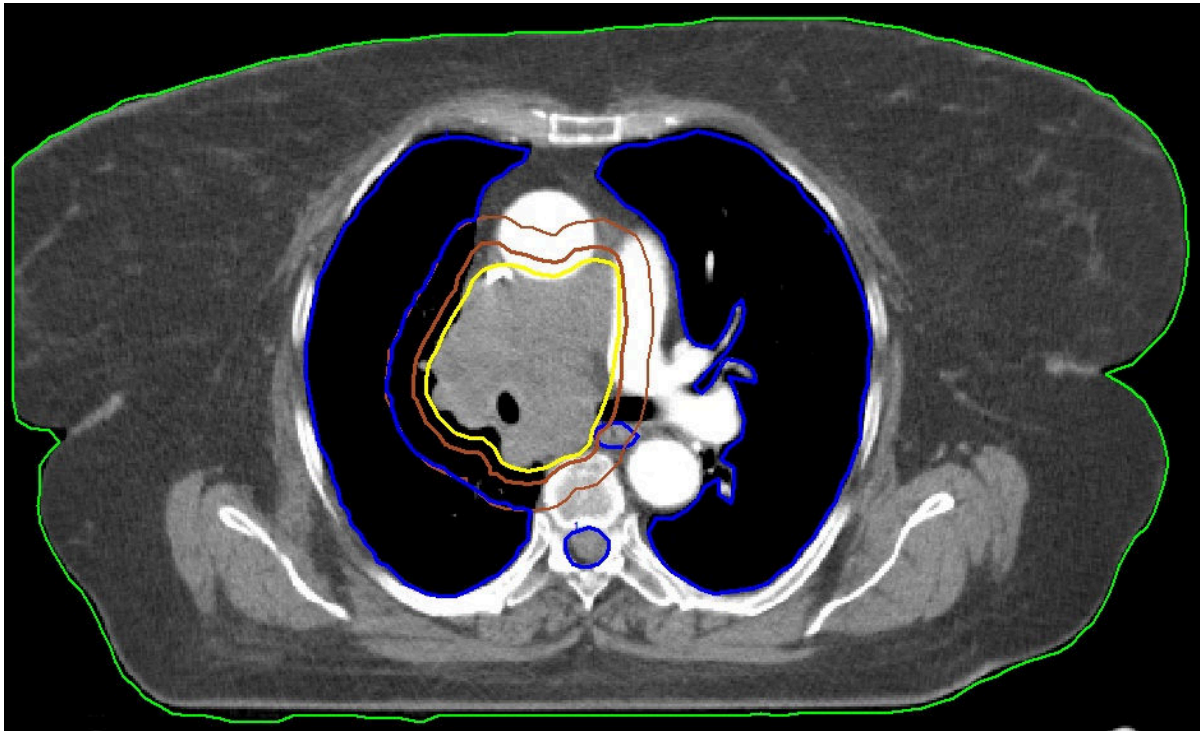
2.4 Paliativní radioterapie, endobronchiální brachyterapie

Nezastupitelné místo v komplexní léčbě plicních karcinomů má radioterapie s paliativním záměrem. Zpravidla se ozařují velké primární tumory způsobující lokální obtíže (obr. 5), syndrom horní duté žíly (obr. 6) a pak také projevy vzdálené diseminace onemocnění, nejčastěji mozkové a kostní metastázy. Nejčastěji jsou používána akcelerovaná frakcionační schémata (10 x 3 Gy, 16 x 2,5 Gy, 1 x 8 Gy). Solitární mozkové metastázy lze ozařovat také pomocí stereotaktické radiochirurgie nebo radioterapie.

Kromě zevní radioterapie se ve vhodných případech používá i intraluminální (endobronchiální) brachyradioterapie. Lze využít její paliativní efekt u obturujících lézí nebo ji použít jako boost po zevní radioterapii.



Obrázek 5: Lokální destrukce hrudního obratle nekrotickým tumorem dolního laloku levé plice – konturace paliativní radioterapie, PET/CT. Hnědá linie – CTV, žlutá linie – PTV.



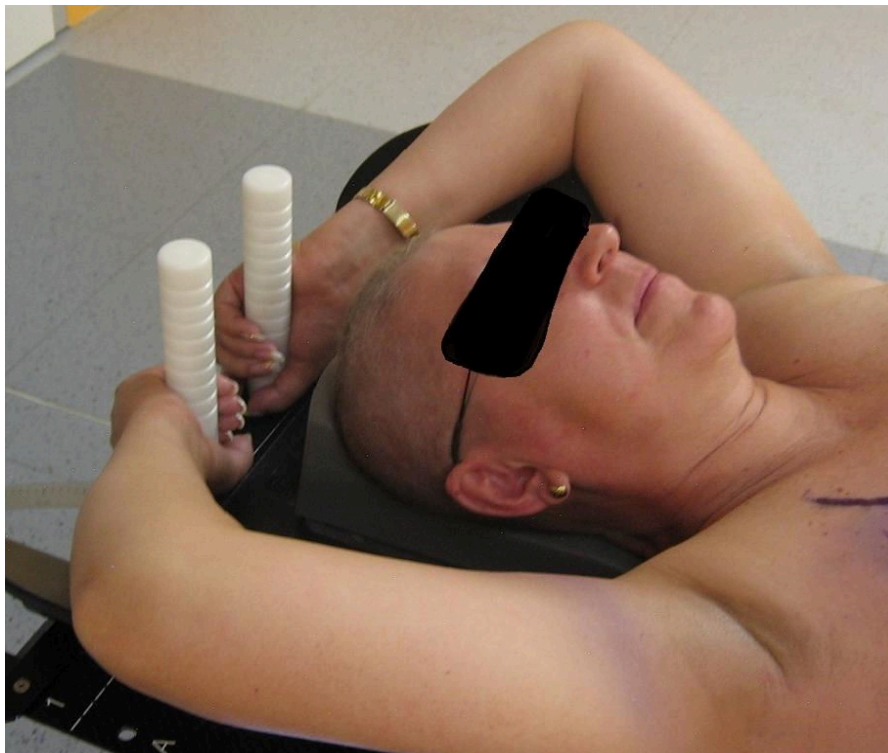
Obrázek 6: Tumor mediastina obturující horní dutou žílu a způsobující syndrom horní duté žíly – konturace paliativní radioterapie. Žlutá linie – GTV, tmavě hnědá linie – CTV, světle hnědá linie – PTV.

3 PLÁNOVÁNÍ RADIOTERAPIE NEMALOBUNĚČNÝCH PLICNÍCH KARCINOMŮ

3.1 Poloha pacienta a jeho fixace

Naprosto 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.²⁹ K výše uvedenému cíli se nejčastěji používají komerčně vyráběné fixační pomůcky, jejichž součástí bývá zpravidla opěrátka na lokty a madla na ruce (obr. 7). Ke zvýšení komfortu pacienta lze také použít klínovou podložku pod kolena (obr. 8). Při prvním nastavení pacienta na rentgenovém

simulátoru je vhodné fluoroskopicky ověřit pohyblivost tumoru v závislosti na dýchacích pohybech a velikost pohybu tumoru poté začlenit do procesu tvorby bezpečnostních lemů kolem klinického cílového objemu.



Obrázek 7: Imobilizace horních končetin – WingBoard (firma MedTec).



Obrázek 8: Podkolenní klín sloužící k vyrovnání bederní lordózy.

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 (obr. 9).³⁰ Optimální je situace, kdy se první nastavení pacienta provádí přímo na vyšetřovacím stole a plánovací vyšetření tak následuje prakticky ihned po zvolení zaměřovací roviny. Na druhou stranu takto nelze fluoroskopicky ověřit pohyblivost tumoru. Rozsah vyšetření je určen plánujícím radiačním onkologem, minimálně je však nutné vyšetřit oblast od úrovně cartilago cricoidea až k obratli L2.³¹ Tloušťka řezů by se měla pohybovat mezi 2-3 mm, což dovoluje vytvoření digitálně rekonstruovaného rentgenogramu (DRR) s vyšším rozlišením.²⁹



Obrázek 9: CT přístroj s vyrovnávací deskou a fixační pomůckou pro horní končetiny.

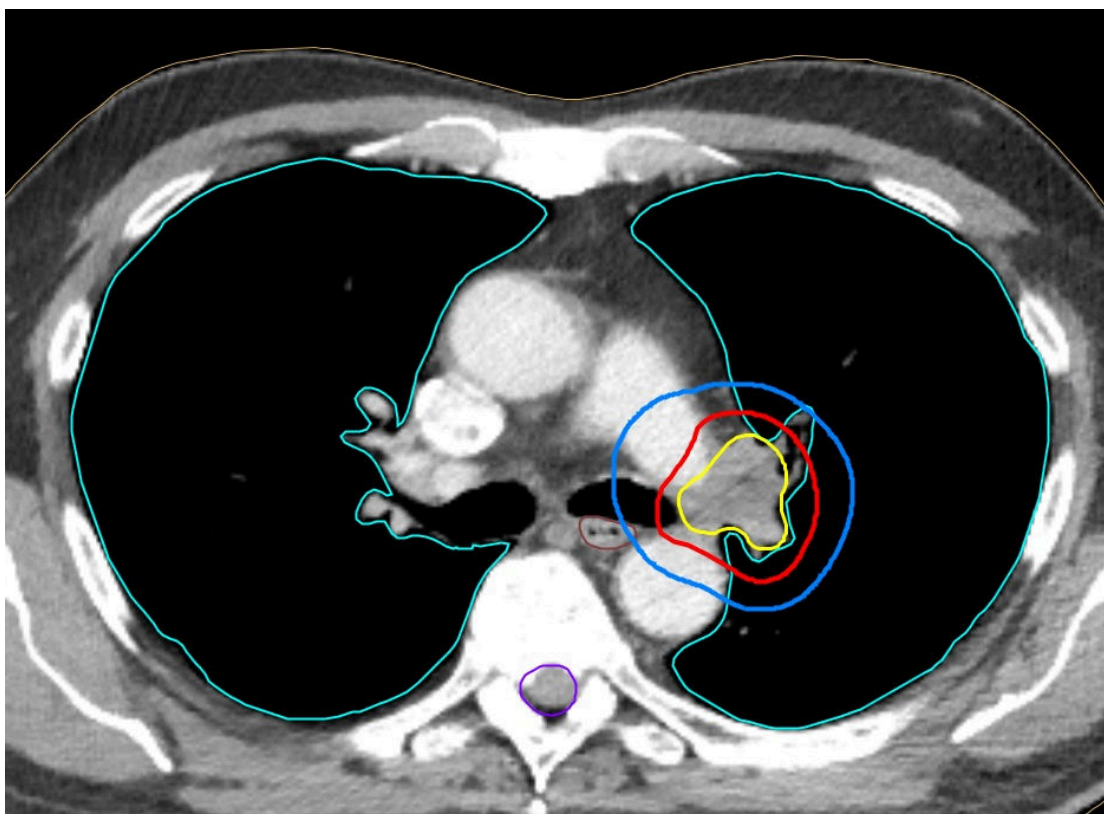
3.3 Definice a lokalizace cílových objemů

Cílové objemy jsou v radioterapii obecně definovány na základě doporučení ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) Report 50 a 62.^{32,33}

GTV (gross tumor volume; GTV-T, GTV-N) je nutné konturovat jak v plicním (GTV-T), tak v mediastinálním okně (GTV-N) CT řezů.²⁹ 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.²³ 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.³⁴ 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 pchymu. 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 velikosti jednotlivých orgánů a který je součástí PTV, jak bylo také výše uvedeno. Velikost těchto lemů se obvykle pohybuje mezi 10-15 mm (obr. 10).



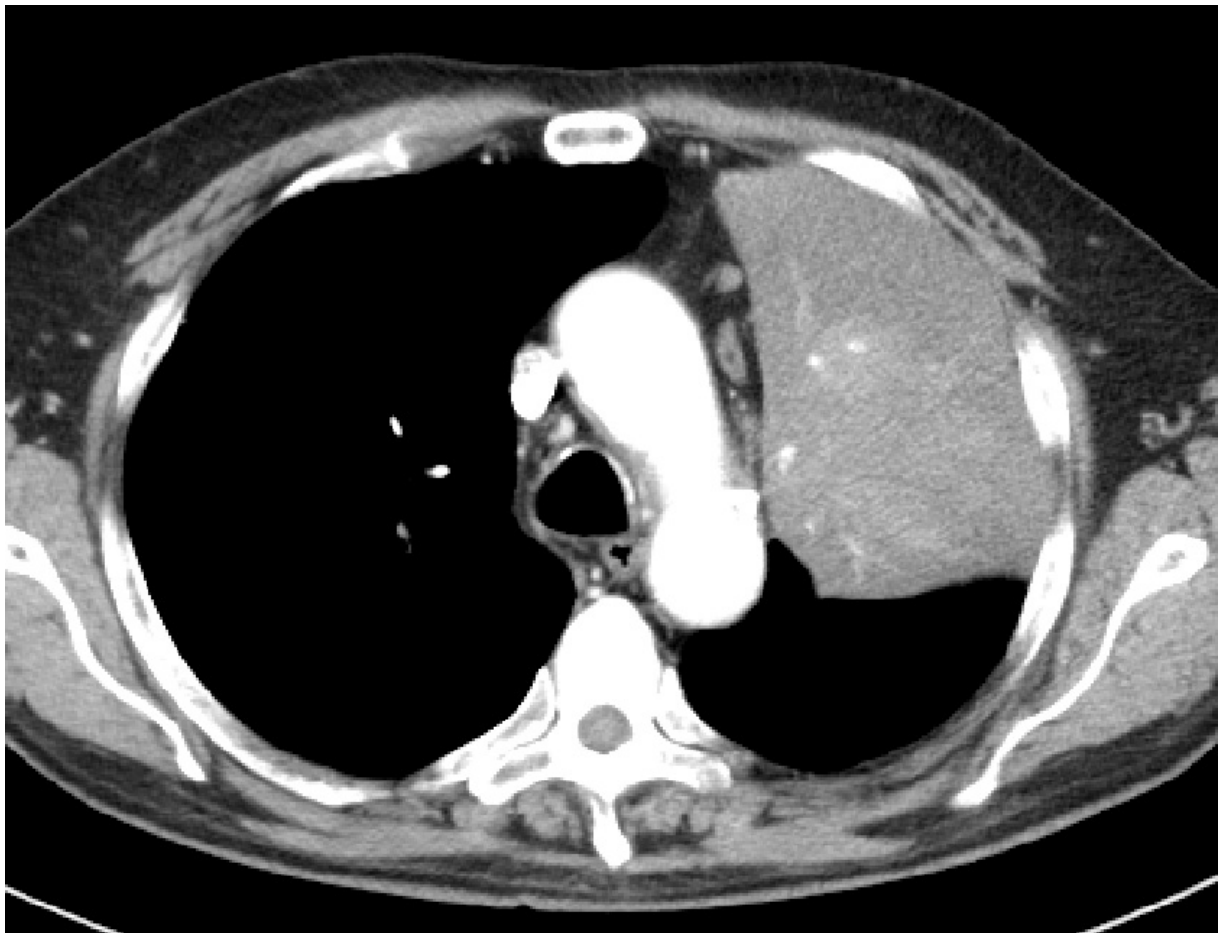
Obrázek 10: Definice cílových objemů. Žlutá linie – GTV, červená linie - CTV, modrá linie - PTV.

3.4 Problémy při konturaci, kontroverze

Existuje několik situací, které působí radiačnímu 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. 11). Rovněž přesné ohraničení 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.³⁵

Kontroverzním tématem při plánování radioterapie je v současnosti elektivní ozáření hilových a mediastinálních lymfatických uzlin. Mnoho let bylo a ještě v dnešní době je na řadě pracovišť považováno za standardní preventivní ozáření hilových, mediastinálních, eventuelně supraklavikulárních oblastí dávkou 40-50 Gy. Tento přístup však logicky omezuje možnost aplikovat vyšší dávky do vlastního tumoru vzhledem k vyššímu riziku vzniku pozdní radiační pneumonitidy a ezofagitidy, jinými slovy vede k překročení tolerančních limitů

kritických struktur a ke vzniku závažné radiační morbidity. V posledních několika letech se však objevují práce zpochybňující tento přístup. Autoři prací argumentují tím, že vzniká množství lokálních recidiv uvnitř již ozářeného objemu a existuje vysoká incidence vzdálených metastáz. Není tedy důvod zvětšovat ozařovaný objem v situacích, kdy stejně nemůže být dosaženo lokální kontroly. V roce 2001 a 2002 byly publikovány dvě zásadní práce na toto téma. Práce autorských kolektivů Rosenzweiga a kol.³⁶, resp. Senana a kol.³⁷ popisují výsledky léčby pacientů ve III. stadiu onemocnění, kteří byli léčeni pouze „involved field“ radioterapií. Pouze 6 % pacientů mělo zjištěnou rekurenci v oblasti, která nebyla ozářena. Tento postup tedy minimalizuje toxicitu normálních tkání a orgánů a tím umožňuje zvýšení aplikované dávky do tumoru.³⁸



Obrázek 11: Tumor způsobující atelektázu části levé plíce.

3.5 Ozařovací techniky

Standardní ozařovací technikou je v současnosti 3D konformní radioterapie (3D CRT = conformal radiotherapy), na některých pracovištích rovněž radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT = intensity modulated radiotherapy). Energie brzdného svazku by se měla optimálně nacházet v rozmezí 6-10 MV. Vyšší energie není vhodná vzhledem k větší tvorbě sekundárních elektronů v plicní tkáni, což má za následek rozšíření polostínu; tento efekt je více vyjádřen v plicní tkáni než ve vodě ekvivalentním materiálu.³⁹ Rozptýlení elektronů mimo tumor do okolní plicní tkáně může také vést ke snížení dávky na okraji tumoru.³¹ Většina současných plánovacích systémů používá algoritmy ke korekci tkáňové nehomogenity, které ne zcela přesně odhadují dávkovou distribuci v plicní tkáni. Tento nedostatek by však mohl být v blízké budoucnosti odstraněn používáním plánovacích systémů založených na Monte-Carlo algoritmech.³¹

3.6 Kritické struktury, toleranční limity

Jak již bylo výše uvedeno, velikost dávky aplikované do cílového objemu je závislá na tolerančních limitech kritických struktur. V oblasti hrudníku při radioterapii plicních tumorů se velký důraz klade na dodržování těchto limitů u vlastní plicní tkáně a míchy. Co se týká srdce a jícnu, v současné době neexistují konzistentní data o tolerančních limitech vycházejících z DVH (dose volume histogram; dávkově objemový histogram). Přesto se zdá, že nejsilnějším parametrem je u jícnu MED (mean esophageal dose; střední ezofageální dávka), s incidencí akutní toxicity grade 3 a vyšší v 5-20 %, jestliže je MED nižší než 34 Gy.^{40,41} Vztah DVH parametrů a kardiální toxicity nebyl zatím jasně stanoven, přesto existují určité rizikové faktory, jako věk a kardiální komorbidity, zvyšující riziko poškození.²⁹ Nejpoužívanějším parametrem při optimalizování dávkově objemového zatížení celého srdce je V_{25} , které by mělo být nižší než 10 % při riziku dlouhodobé kardiální mortality nižší než 1 %.⁴¹

Jak parametr V_{20} (objem obou plic minus GTV, který je ozářen dávkou vyšší než 20 Gy), tak i MLD (mean lung dose; střední plicní dávka) poměrně dobře koreluje s rizikem vzniku radiační pneumonitidy.⁴² Za bezpečné (riziko symptomatické pneumonitidy pod 20 %) se považují hodnoty $V_{20} \leq 30 \%$ a $MLD \leq 20$ Gy.

Maximální dávka na oblast míchy by v hrudní oblasti neměla přesáhnout 50 Gy, je-li tato kritická struktura definována vnitřním okrajem páteřního kanálu. Při této hranici je riziko vzniku myelopatie 0,2 %.⁴¹

4 PET/CT

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.⁴³

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 Wartburgem⁴⁴ 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.⁴⁵ Glukózové transportní proteiny se také spolupodílejí na zvýšeném transportu FDG do nádorových buněk.⁴⁶ Právě vyšší množství glukózových transportérů a hexokinázy a nižší množství glukóza-6-fosfatázy odlišuje nádorové buňky od buněk normálních.⁴⁷

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).⁴⁸ 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.⁴³

Limitací PET vyšetření je nedostatečná informace o přesné anatomické lokalizaci léze, špatná prostorová rozlišovací schopnost⁴⁹ 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. 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 1998⁵⁰ a komerčně dostupným se stal na jaře 2001.⁵¹

4.2 Nová radiofarmaka

V poslední době vstupuje do ať už do rutinní klinické praxe anebo do klinických studií stále více a více nových radiofarmak, mezi která patří radiofarmakem značené aminokyseliny, nukleosidové deriváty, cholinové deriváty, nitroimidazolové deriváty a peptidy namířené proti různým receptorům. Takto lze vizualizovat různé molekulární dráhy uvnitř nádorových buněk, tedy metabolismus, proliferaci, dodávku kyslíku, syntézu proteinů, genovou a receptorovou expresi (např. EGFR).^{45,52} V oblasti plánování radioterapie plicních karcinomů se největší naděje upínají k použití markerů hypoxie a proliferace. Nádorová hypoxie je považována za důležitý faktor rezistence k radioterapii a zdá se, že se jedná o nezávislý rizikový faktor vzniku nádorové progresse.⁴⁵ Zobrazení oxygenace nádoru je věnována velká pozornost, zejména pro léčbu zářením, protože právě hypoxické oblasti by mohly být ozářeny vyšší dávkou v rámci tzv. dose sculpting (painting) při použití techniky IMRT. Anebo by toto vyšetření mohlo vést k selekci pacientů pro použití senzibilizátoru hypoxických buněk.⁵³ Tracery pro hypoxické buňky jsou ¹⁸F-FMISO (18F-fluoromisonidazol), ¹⁸F-FAZA (18F-fluoroazomycin arabinosid) a ⁶⁴Cu-ATSM (64Cu-diacetyl-bis(N⁴-methylsemicarbazone))⁴⁹. Mezi markery buněčné proliferace inkorporující se do DNA se řadí thymidinový analog ¹⁸F-FLT (3'-deoxy-3'-¹⁸F-fluorothymidin), ve kterém je hydroxylová skupina na pozici 3' nahrazena ¹⁸F-fluorem.^{55,56} ¹⁸F-FLT se používá k zobrazení syntézy DNA a buněčné proliferace. Po intravenózní injekci dochází k intracelulárnímu zachycení ¹⁸F-FLT

v cytosolu poté, kdy je fosforylován tymidinkinázou 1, což je klíčový enzym v syntéze DNA s vysokou enzymatickou aktivitou pozorovanou v průběhu S fáze buněčného cyklu a nízkou aktivitou v G0/G1 fázi. Během syntézy DNA je aktivita thymidinkinázy 1 zvýšena téměř desetinásobně.⁵⁷ Akumulace 18F-FLT uvnitř buňky je tedy považována za nepřímý a neinvazivní ukazatel aktivní buněčné proliferace u různých typů nádorů. 18F-FLT je sice méně vhodný pro staging tumoru, protože ve spoustě solidních nádorů se pouze nízká frakce nádorových buněk nachází v S fázi, a tedy přísun 18F-FLT je zřetelně nižší než FDG u většiny solidních nádorů,⁴⁵ nicméně lze očekávat, že 18F-FLT bude hrát důležitou úlohu v hodnocení časné odpovědi na chemoterapii nebo radiochemoterapii.^{45,58}

4.3 PET/CT vyšetření v diagnostice plicních karcinomů

V primární diagnostice plicních karcinomů má PET, potažmo PET/CT vyšetření nezastupitelné místo zejména v hodnocení mediastinálních a hilových lymfatických uzlin, neboť jak již bylo řečeno, na velikosti založená kritéria posouzení jejich postižení jsou nepřesná. Že je PET vyšetření senzitivnější než CT vyšetření, prokázala již metaanalýza zpracovaná Birimem a kol.⁵⁹ v roce 2005. Liu a kol.⁶⁰ v retrospektivní studii z roku 2009 porovnávali předoperační nález na mediastinálních a hilových uzlinách na PET/CT a histopatologické pooperační nálezy u 39 pacientů s NSCLC. Autoři popisují senzitivitu, specifitu, přesnost, pozitivní a negativní prediktivní hodnotu u těchto pacientů 65 %, 96,8 %, 92 %, 78,5 %, resp. 90 % a doporučují toto vyšetření jako diagnostickou neinvazivní metodu volby. Tasci a kol.⁶¹ v podobně koncipované studii rovněž z roku 2009 porovnávali u 127 pacientů pooperační staging mediastinálních a hilových uzlin ve srovnání s předoperačním stagingem na základě PET/CT. Jimi získané hodnoty senzitivity, specifity, přesnosti, negativní a prediktivní hodnoty byly 72 %, 94,4 %, 92,7 %, 97,7 %, resp. 49,2 %. Vysoké negativní prediktivní hodnoty lze zaznamenat pouze v případě, že ještě nebyla podána chemoterapie, poté se přesnost vyšetření značně snižuje.⁶² Stále je však toto vyšetření zatíženo nemalou falešnou pozitivitou nálezů, která je způsobena zvýšenou konzumpcí FDG v zánětlivých oblastech,⁶³ což vede ke snížení specifity vyšetření. Falešná negativita rovněž není zanedbatelná.⁶⁴ Ta bývá způsobena nízkou prostorovou rozlišovací schopností PET, kdy se například uzlinové mikrometastázy nezobrazují na PET, a tak snižují přesnost této metody při hodnocení mikrometastáz.⁶⁵ V rámci stagingu NSCLC má největší diagnostickou přesnost endoskopická (transesofageální nebo transbronchiální⁶⁶) ultrazvukem řízená biopsie tenkou

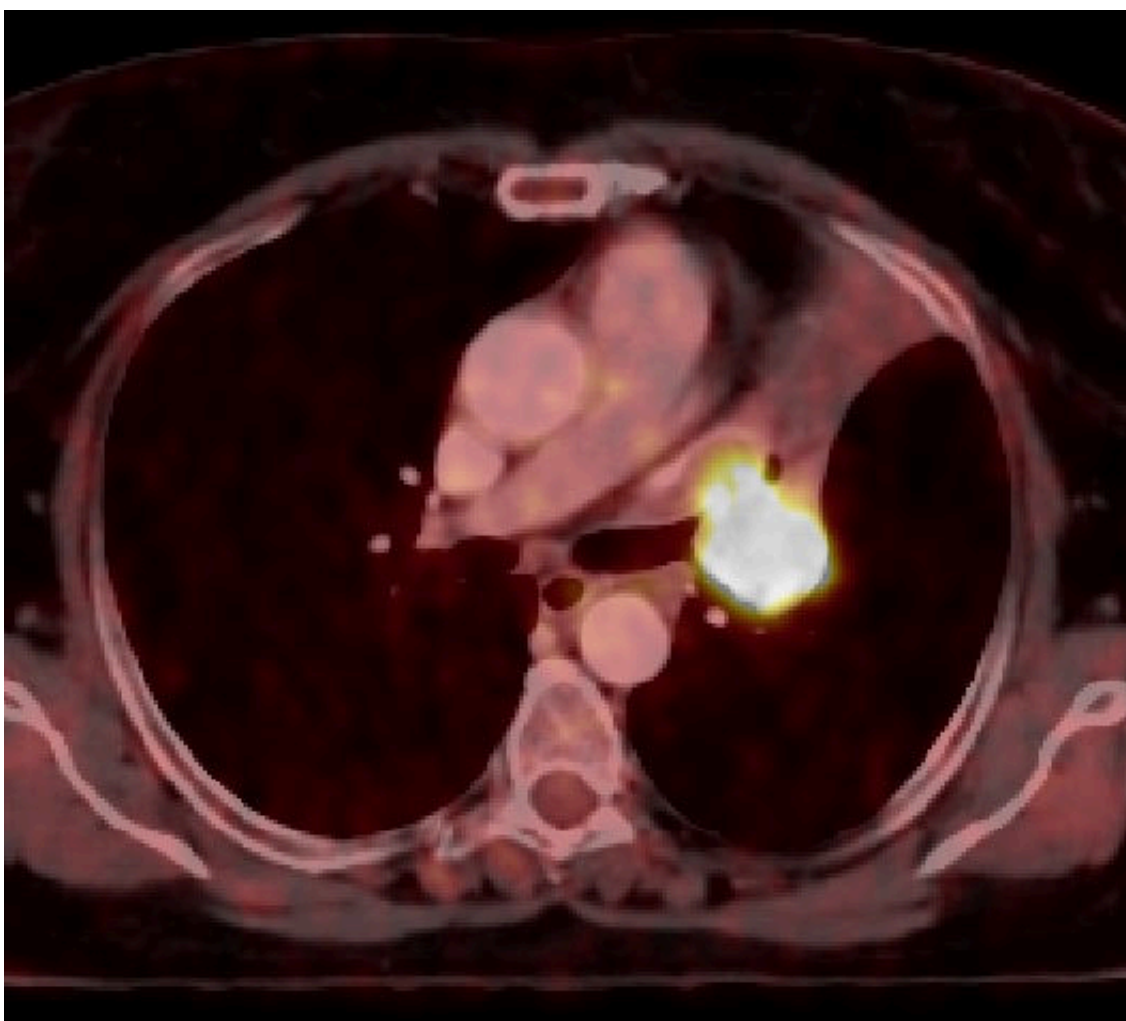
jehlou – Eloubeidi a kol.⁶⁷ popisují při tomto přístupu senzitivitu, specificku, pozitivní, negativní prediktivní hodnotu a přesnost 92,5 %, 100 %, 100 %, 94 % a 97 %. Jedná se ovšem o invazivní diagnostický výkon. V ideálním případě by tedy měly být všechny podezřelé léze na PET/CT vyšetřeny biopsicky buď výše uvedeným způsobem, nebo z mediastinoskopie.^{68,69} Rovněž tak i případy, kdy výrazně nesouhlasí nálezy na PET a CT. I v rámci diagnostiky primárního tumoru má kombinované vyšetření svou cenu. Ukázalo se, že PET/CT může být užitečným nástrojem k odlišení tumoru od peritumorózní kolabované tkáně⁵¹ při atelektáze (obr. 12), ačkoliv i ta může být infiltrována nádorem, což může PET také odhalit. Periferní plicní tumory mohou invadovat do parietální pleury, žeber či mezižeberních svalů, což lze pomocí CT a MR poměrně jasně odhalit, ale nižší stupně invaze, projevující se například ohraničeným ztluštěním pleury, mohou být zaměněny za zánětlivé změny nebo fibrózu. V těchto případech by také mělo PET/CT pomoci. Senzitivitu PET vyšetření na druhou stranu snižují dechové pohyby a to hlavně v detekci drobných nodulárních útvarů umístěných blízko bránice vznikem pohybových artefaktů.⁵¹ Vyšetření PET/CT je nejcitlivějším vyšetřením při vstupní diagnostice pro odhalování ložiska nebo ložisek vzdálené diseminace⁷⁰ a má tak významný vliv na následnou volbu léčebné strategie.

Někteří autoři popisují, že pozitronová emisní tomografie je rovněž přesnější v detekci lokální rekurence nebo perzistujícího tumoru ve srovnání s CT vyšetřením v rámci poléčebného sledování NSCLC. Například Bury a kol.⁷¹ udávají 100 % senzitivitu a 92 % specificku PET vyšetření ve srovnání se 71 % senzitivitou a 95 % specificku CT vyšetření. Ve vztahu k předchozí chemoterapii je třeba upozornit na možnost falešně negativních nálezů, jestliže bylo PET vyšetření provedeno v době kratší než 15 dnů od ukončení posledního cyklu,⁷² protože chemoterapie vede k redukci FDG-avidity, což může také následně vést k chybám při konturaci.⁷³ Kompletní metabolická odpověď na PET predikuje lepší lokální i vzdálenou kontrolu před relapsem po radikální radio/chemoterapii.⁷⁴

Poslední dobou je však stávající entusiasmus mírněn a mnozí autoři se přiklánějí k tomu, aby standardním nástrojem pro hodnocení léčebné odpovědi zůstalo konvenční CT vyšetření, ať už po chemoradioterapii, nebo po radioterapii samotné.⁷⁵ Po neoadjuvantní chemoradioterapii není restaging mediastinálních uzlin, jak popisují Ruy a kol.,⁷⁶ za použití PET lepší než s využitím CT vyšetření, senzitivita je 58 %, specificku pak 93 %.

Přesná fúze biologické a anatomické zobrazovací metody je naprosto zásadní, neboť špatná lokalizace FDG pozitivních lézí vede ke špatné definici cílového objemu. Nejlepší fúze je dosaženo, jak již bylo zmíněno, jestliže jsou vyšetření provedena na integrovaném PET/CT přístroji. Jsou-li vyšetření provedena samostatně, lze obě modalitty softwarově fúzovat a nebo

provést pouhou vizuální korelaci, což je, z pochopitelných důvodů, nejméně přesné. Grgic a kol.⁷⁷ se pokusili identifikovat optimální dechový a poziční protokol pro samostatně získaná vyšetření PET (k diagnostickým účelům) a CT (k plánovacím účelům) zhodnocením kvality fúze obrazů PET a CT získaných u stejného pacienta v různých pozicích a v různých fázích dechového cyklu. Zkoumali 16 pacientů s NSCLC, kterým provedli vždy 2 PET vyšetření a 3 CT vyšetření ve 3 dechových fázích (pozicích). Nejlepší fúze bylo dosaženo mezi PET získaným v radioterapeutické plánovací pozici, tzn. s horními končetinami za hlavou a CT ve středním výdechu se zadržným dechem. Goerres a kol.⁷⁸ také hodnotili různé dechové protokoly před fúzí obrazů a dospěli k závěru, že nejlepší fúze je dosaženo během normálního výdechu při CT vyšetření. Práce autorů Gilman a kol.⁷⁹ zase neobjevila významnější rozdíly v kvalitě fúze mezi normálním výdechem, zadržným dechem uprostřed dechového cyklu a mělkým dýcháním. V této oblasti je očekáván přínos od 4D-CT, potažmo 4D-PET/CT vyšetření.



Obrázek 12: PET/CT - metabolicky aktivní tumor způsobující atelektázu části levé plicе.

4.4 Plánování radioterapie s pomocí PET/CT vyšetření

4.4.1 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.³⁰ 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.⁸⁰

4.4.2 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.

4.4.2.1.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.⁸¹ 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 2,5.⁸² 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 2,5.⁸³ 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.⁸⁴

4.4.2.2.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.^{85,52}

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%,^{86,87,88} 42%^{89,90} a 50%^{72, 85,91}), anebo absolutní hodnota SUV (zpravidla SUV 2,5⁹²) – 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.⁹³

Použití hodnoty SUV 2,5 doporučili Hong a kol.⁹⁴, kteří porovnávali velikosti GTV u 19 pacientů s NSCLC. GTV byl definován vždy na podkladě CT (GTV_{CT}), PET při použití prahové hodnoty SUV 2,5 ($GTV_{SUV\ 2,5}$) a SUV 40 % ($GTV_{SUV\ 40\%}$). Signifikantní rozdíl (rozdíl větší než 25 %) byl pozorován u 58 % pacientů (11 z 19) pro $GTV_{SUV\ 2,5}$ a u 95 % (18 z 19) pro $GTV_{SUV\ 40\%}$ oproti původnímu GTV_{CT} . Dva největší rozdíly byly způsobené atelektázou. Procentuální rozdíl mezi $GTV_{SUV\ 2,5}$ a $GTV_{SUV\ 40\%}$ byl konstantní u tumorů s maximálním SUV větším než 7, dále byly popisovány pouze minimální rozdíly mezi těmito objemy při velmi vysokých hodnotách maximálního SUV. Opačně je tomu u hodnot SUV max. kolem 4-6. Zde byly poměrně velké rozdíly v objemech. Nejlepší korelace byla zaznamenána pro prahové metody v tomto rozmezí u nádorů kolem 90 cm³, tzn. pro poměrně malé nádory.

Pro danou problematiku je zásadní práce Nestle a kol.⁹⁵ 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 porovnávajícího intenzitu 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.⁹⁶ 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 podhodnotily u všech 6 tumorů větších než 5 cm. Objemy s prahem SUV 40 % minimálně nadhodnotily objem GTV dle CT u všech 4 tumorů menších než 3 cm a podhodnotily 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.

Nahradiť stávající koncept GTV přílehavějším termínem pro konturaci dle PET/CT navrhli Ashamalla a kol.⁹⁷ 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.⁹⁸ 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.

Některá pracoviště si vytvářejí vlastní modely a formule pro definování prahové hodnoty. Například Black a kol.⁹⁹ navrhli a používají hodnotu SUV podle regresní funkce založené na fantomové studii a využívající hodnotu SUV_{mean}: $(0,3069 \times \text{SUV}_{\text{mean}}) + 0,5853$.

V současné době neexistuje žádný zlatý standard pro určení prahové hodnoty. Prahy vytvářejí pouze zdání objektivity, jsou příliš zjednodušující a nepřesné. Jejich význam se nesmí přecenit, neboť mohou vést k signifikantním chybám v odhadu objemu tumoru.¹⁰⁰ 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.¹⁰¹ Toto je také jeden z důvodů, proč není vhodné používat zmíněné matematické algoritmy.⁶⁸ Dalším momentem omezujícím použití prahových metod je pohyb tumoru při vyšetření. 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.¹⁰² Na druhou stranu toto však pomáhá lépe definovat „internal margin“ (IM),⁷⁴ což je bezpečnostní lem kolem CTV, který kompenzuje nepřesnosti způsobené pohybem a změnou velikosti jednotlivých orgánů a který je součástí PTV. Tyto limity pravděpodobně odstraní použití dýcháním řízené 4D-PET/CT, ostatní limity výše uvedených metod to přesto neodstraní.

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.⁸³

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.⁶⁸

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.¹⁰³ 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 %.^{103,104,105}

TCP velmi závisí na radiosezitivitě 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.¹⁰⁴

TCP křivky z experimentálních zvířecích studií jsou relativně strmé, ale křivky pro lidské nádory jsou poněkud mělčí, než by se dalo předpokládat z odhadů radiosenzitivity nádorových buněk. Toto je odrazem heterogenity určitých nádorových charakteristik (rozdíly v iniciálním počtu klonogenů, vnitřní radiosenzitivity 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.).¹⁰⁵

6 NTCP

Riziko komplikací konkrétního kritického orgánu se obvykle určuje na základě dávkově 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.¹⁰³

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 jejich parametrů. Mechanistické modely zase vycházejí ze základních radiobiologických principů účinku ionizujícího záření a potenciálně tak naplňují obecný smysl NTCP modelů.^{103,106,107}

Nejrozšířenější NTCP model je tzv. Lymanův čtyřparametrový model pro absorbovanou dávku D v parciálním objemu orgánu V :¹⁰⁸

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

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

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

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 “.^{103,106} Tento model nevychází z žádných mechanistických radiobiologických základů, a je proto považován za empirický model, který je používán k prokladům 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:¹⁰⁹

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

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 modelu.

Obecně je snahou formulovat NTCP modely na podobné bázi jako TCP pro kvantifikaci pravděpodobnosti lokální kontroly tumoru, tedy na základě statistického odvození buněčné smrti. NTCP vycházejí z konceptu, že pro výskyt komplikace je nutné zničit určitou frakci normálních buněk. Vzhledem k základnímu kontroverznímu předpokladu jednotné radiosenzitivity pro všechny funkční jednotky orgánu, jsou NTCP modely chápány a používány nejčastěji jako jednoduché funkční předpisy k prokladu měřených dat.¹⁰³

7 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.

8 SOUBOR NEMOCNÝCH, METODIKA, STATISTICKÁ ANALÝZA

8.1 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 samostatné 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.

8.2 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 radiolucenční 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, obr. 13). 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.



Obrázek 13: PET/CT přístroj s vyrovnávací deskou a fixačními pomůckami.

8.3 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^{36,37,131,132} a doporučení EORTC^{29,31} 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.

8.4 Dávkové limity

Na našem pracovišti používáme standardně následující dávkově objemové limity kritických struktur v rámci optimalizace dávkové distribuce:

Plíce: $V_{20} \leq 30 \%$, $MLD \leq 20$ Gy

Mícha: $D_{max.} < 50$ Gy

Srdce: $D_{mean} < 26$ Gy, $V_{30} < 46 \%$, $V_{25} < 10 \%$

Jícen: $V_{70} < 20 \%$, $V_{50} < 40 \%$, $V_{35} < 50 \%$, $D_{mean} < 34$ Gy

8.5 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 (obr. 14 a 15), 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.

Timestamp 27.3.2015 10:07:58 Start 27.3.2015 Stop 14.5.2015

Identification Biology

ICD	TKANIVO	a/b	BED50	NTD50	TARG	STG	RISK	ARVO	RF	N	I.I
C 50	Breast	4,1	52,7	35,4	CUR	T1		PTV2	,40	1	2,8
C 34	LUNG NSCLCa	10	55,0	45,8	CUR	T1		CTV	,45	1,5	2,5
C 34	LUNG NSCLCa	10	55,0	45,8	CUR	T1		PTV	,45	1,5	2,5
C 34	NSCLCa	10	55,0	45,8	PAL	T3		PTV	,45	1,5	2,5
C 34	NSCLCa	10	55,0	45,8	PAL	T3B		PTV	,45	1,5	2,5
C 34	NSCLCa	10	58,0	48,3	CTV	T2A		PTV	,45	1,5	2,5
C 34	NSCLCa	10	58,0	48,3	PTV	T2A		PTV	,45	1,5	2,5
C 34	NSCLCa	10	58,0	48,3	CUR	T2A		GTV	,45	2,5	2,5
C 34	NSCLCa	10	76,0	63,3	PAL	T4		CTV2	,45	1,5	2,5
C 34	NSCLCa	10	70,0	58,3	PAL	T3		PTV	,45	1,5	2,5

EMA QUA Attach

Tissue	D%	V%
NSCLCa	107	94

Grid [Gy] Dose [%] Vparc

Course	74,90	107	94
DVH	0,0	2ccm	
Σ	74,90	94,48	

Accept biology

Scheme Courses DVH Diagrams Protocol

Obrázek 14: Výběr typu tumoru, nastavení parametrů podle údajů z DVH.

Timestamp 27.3.2015 10:07:58 Start 27.3.2015 Stop 14.5.2015

Identification Biology

ICD	TKANIVO	a/b	BED50	NTD50	MODEL	AUTH	ENDPT	PAIR	RF	N	I.I
	ESOPHAGUS	3	120,1	72,1	MID	KEH	GII	WH	,30	0,06	0,11
	ESOPHAGUS	3	81,7	49,0	MID	QUA	GII	WH	,30	0,57	0,34
	HEART	2	101,2	50,6	MID	QUA		WH	,20	,636	0,13
	HEART	2	100,0	50,0	MID	EMA		WH	,20	0,35	0,1
	LUNG Timm.	3,7	49,8	29,9	SRS	TIMM	NEC	WH	,30	1	0,41
	LUNG WH	3,7	40,6	24,3	MID	EMA	RPNE	WH	,30	0,87	0,18
	LUNG l.dx	3,7	47,8	28,6	MID	QUA	RPNE	R.	,30	1	0,39
	LUNG l.sin	3,7	47,8	28,6	LKB	QUA	RPNE	L.	,30	1	0,39
	LUNG-PTV	3,7	47,8	28,6	MID	QUA	RPNE	WH	,30	1	0,39
	SPIN CORD	2	136,6	68,3	MID	EMA		WH	,15	0,05	,175

EMA QUA Attach

Tissue	D%	V%
ESOPHAGUS @QUA WH	81	25
HEART @QUA WH	103	20
LUNG-PTV @QUA WH	107	17
SPIN CORD @QUA WH	34	33

Grid [Gy] Dose [%] Vparc

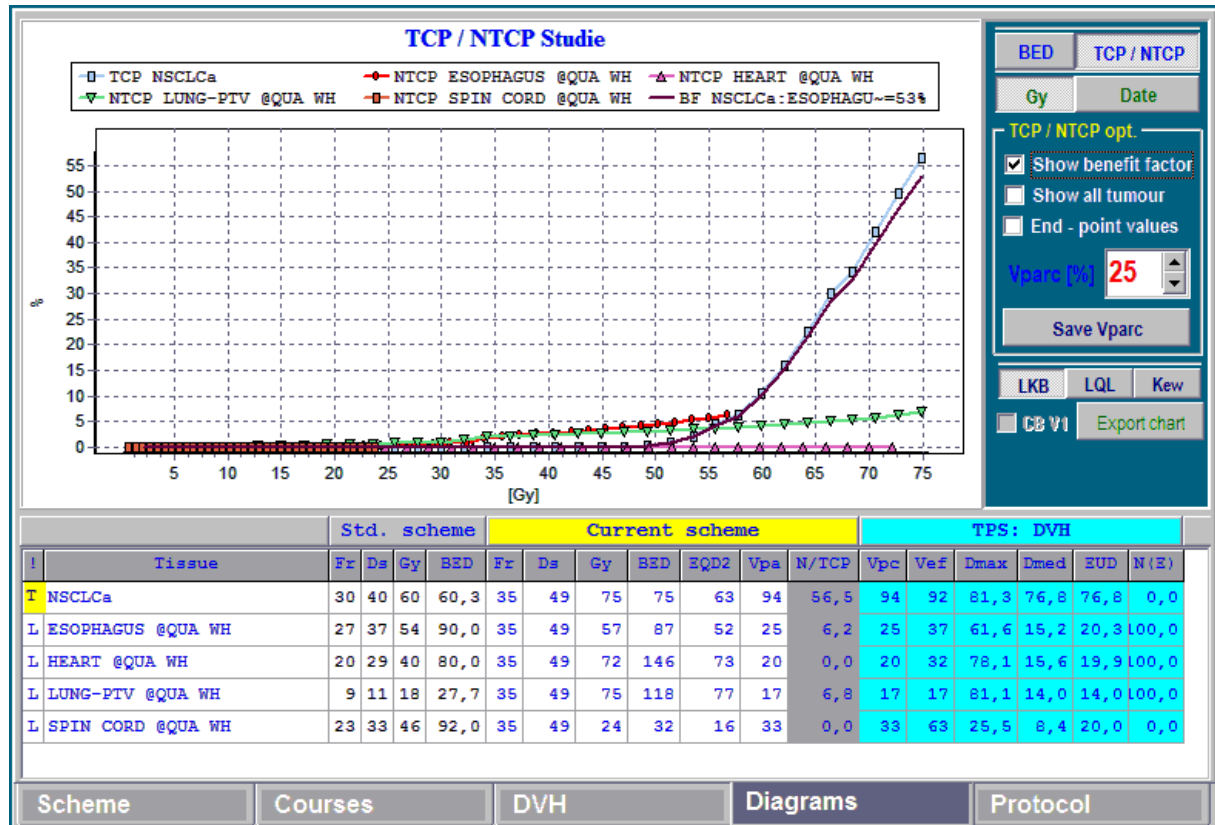
Course	56,70	81	25
DVH	0,0	2ccm	
Σ	56,70	24,65	

Accept biology

Scheme Courses DVH Diagrams Protocol

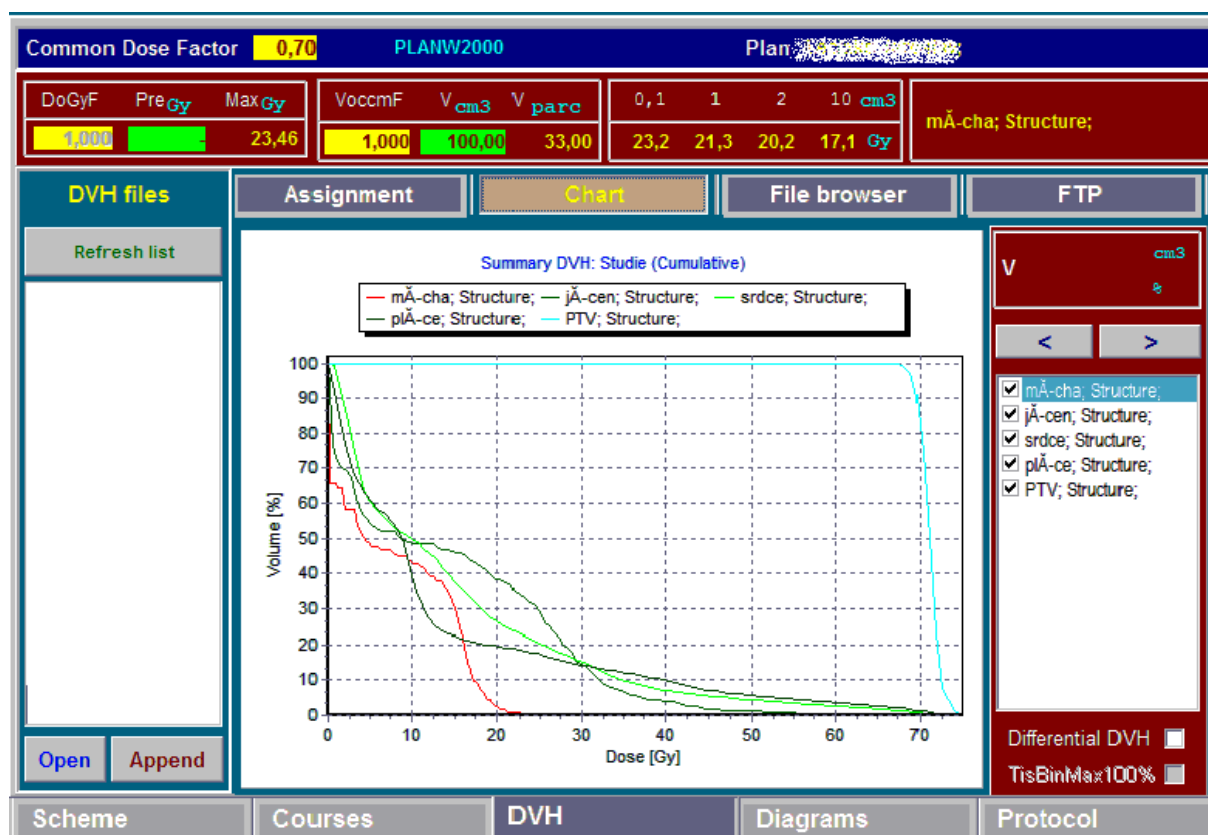
Obrázek 15: Výběr kritických struktur, nastavení parametrů podle údajů z DVH.

Výstupem radiobiologické simulace jsou hodnoty v tabulce a grafu, které zobrazují konečné hodnoty simulace, diagramy BED resp. TCP/NTCP zobrazující reálný vývoj hodnot v průběhu terapie. Hodnotou na ose x může být dávka (Gy) nebo datum (dny), viz obr. 16.



Obrázek 16: Závislost TCP/NTCP na kumulativní dávce.

Diagram TCP/NTCP zobrazuje i tzv. benefit faktor (BF) terapie pro orgán, který je stanoven jako $BF_{\text{konkrétní tkáň}} = TCP_{\text{tumor}} \times (1 - NTCP_{\text{konkrétní tkáň}})$. Pokud je k tkáni asociované DVH z TPS (obr. 17), obsahuje tabulka i parametr parciální objem (V_{parc}), efektivní objem (V_{eff}) a ekvivalentní uniformní dávka (EUD).



Obrázek 17: Asociované DVH z plánovacího systému.

Jako vstupní parametry pro výpočet pomocí programu BioGray byly použity datové soubory DVH cílového objemu, plic, jícnu, míchy a srdce vypočítané individuálně pro každého pacienta a pro každý ozařovací plán v plánovacím systému PlanW a tyto jsme importovali do programu BioGray. Data získaná z DVH byla následně použita pro úpravu radiobiologických parametrů vybraných tkání z databáze programu BioGray.

8.6 Porovnávání 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 – plic: V_{13} , V_{20} a MLD, mícha: D_{max} , srdce: V_{33} a D_{mean} , jícen: V_{50} ; TCP a NTCP všech kritických orgánů.

8.7 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.

9 VÝSLEDKY

9.1 Změna stagingu 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.

9.2 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); $p < 0,001$.

9.3 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 $16,8 \text{ Gy} \pm 6,6$ (rozsah 4 – 29,6 Gy) na $16,4 \text{ Gy} \pm 6,8$ (rozsah 3,6 – 29,8 Gy), $p=0,3539$.

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

9.4 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 %); $p<0,001$.

9.5 Radiační expozice míchy a NTCP

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

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

9.6 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 $18 \text{ Gy} \pm 14,3$ (rozsah 1,6 – 31,8 Gy) na $14,6 \text{ Gy} \pm 15,2$ (rozsah 0 – 31,8 Gy), $p=p<0,001$.

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

9.7 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 % ± 38,9 (rozsah 0,4 - 88 %) a medián TCP_{PET/CT} 61,3 % ± 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 ± 115 (19.4–715.8)	53 ± 79 (15.7-715.8)	p<0.001	62.8±38.9 9 (0.4-88)	61.3±38.9 (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).

9.8 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.

10 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,¹¹¹ neboť je jednoznačně popsán vztah mezi celkovou dávkou, lokální kontrolou a přežitím nemocných léčených pro nemalobuněčný plicní karcinom.^{112,113} 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.¹¹⁴ 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.¹¹⁵), 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.

10.1 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.¹¹⁶ 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.⁶⁸). 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 signifikantnímu 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,¹¹⁷ 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.

Na úplném začátku zkoumání přínosu PET vyšetření pro plánování radioterapie plicních tumorů stály studie, které se snažily retrospektivně zjistit přínos PET vyšetření pro plánování radioterapie plicních karcinomů. Kiffer a kol.¹¹⁸ porovnávali koronární řezy ze stážovacího PET vyšetření s AP snímky vzniklými na klasickém RTG simulátoru, na kterých byl vyznačen ozařovaný objem. Z 15 pacientů by 4 (26,7 %) pacienti měli tento objem ovlivněn nálezem z PET.

Nálezy ze stagingového PET vyšetření byly také použity v podobné studii Nestle a kol.⁸⁵ Autoři retrospektivně porovnávali AP portálové snímky vzniklé na základě CT vyšetření s AP portálovými snímky, do kterých byl zakomponován nález z PET. U 12 z 34 (35 %) pacientů došlo ke změně tvaru a velikosti portálového pole, v 10 případech došlo ke zmenšení velikosti, a to zejména u pacientů s dystelektatickými a atelektatickými změnami způsobenými primárním tumorem.

Jedna z prvních publikovaných studií hodnotících přínos integrovaného PET/CT vyšetření pro plánování radioterapie obecně byla práce švýcarského kolektivu (Ciernik a kol.¹¹⁹) 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.¹²⁰ 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.

Ještě o rok dříve publikovali Erdi a kol.⁸⁹ práci s velmi skromným počtem 11 pacientů s NSCLC a hodnotili vliv následně provedeného PET vyšetření po klasickém CT vyšetření (pouze softwarová fúze, nikoliv integrované vyšetření) na konturaci cílových objemů. U 7

pacientů došlo ke zvětšení cílových objemů (v průměru o 19 %) zejména vlivem nově zjištěných pozitivních uzlinových oblastí a u 4 pacientů došlo ke zmenšení (průměrně o 18 %), to bylo způsobeno především vynecháním atelektatických oblastí z cílového objemu.

Italové Brianzoni a kol.⁸⁸ 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 signifikantní 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.⁹⁷ 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 stěnou cut off hodnotu významnosti rozdílu jako Ciernik a kol.¹¹⁹, 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.

Jinou možností porovnání velikostí cílového objemu tvořeného pomocí CT a pomocí PET/CT, kromě srovnávání na základě absolutních či relativních rozdílů, je použití tzv. indexu konformity (conformality index), což je poměr průsečíků dvou GTV a jejich sjednocení (0-1, čím blíže k hodnotě 1, tím lepší konformita). Hodnocení tohoto indexu využili Gondi a kol.¹⁰² při porovnávání velikostí cílových objemů konturovaných na základě samotných CT dat a na základě softwarové fúze PET/CT. Jejich soubor čítal 14 pacientů s NSCLC a výsledkem byl střední index konformity 0,44 (0,00-0,87), tzn. že 44 % sjednocení se překrývá. U 12 (85,7 %) pacientů vedlo přidání PET dat ke zmenšení GTV – u 11 (78,6 %) pacientů došlo k redukci velikosti o více než 5 %.

Grills a kol.¹²¹ zase k hodnocení shody/neshody vytvořili vzoreček pro získání tzv. matching indexu (rovněž rozměr 0-1), který také kvantifikoval stupeň shody. Porovnávány byly plány 21 pacientů s NSCLC ve stadiích I-IIIb. Autoři práce vytvořili 3 sady konturací: 1) podle CT (s pomocí stagingového PET, tzn. vizuální fúze obou modalit), 2) podle samotného PET, 3) podle fúze PET a CT, tedy softwarová fúze. Z 20 hodnotitelných konturací primárního tumoru (GTV-T) bylo 10 (50 %) konturovaných podle CT větších než těch konturovaných podle PET, 7 (33 %) jich bylo menších a 3 (14 %) zůstaly stejné. Co se

týká konturace primárního tumoru a postižených uzlin, tj. GTV-T a GTV-N, 11/21 (52 %) pacientů mělo CT objem větší než PET objem, 6/21 (29 %) menší a 4/21 (19 %) měli oba objemy stejné. Ačkoliv někdy došlo ke kvantitativní shodě, kvalitativně byly objemy odlišné – střední matching index pro objemy GTV-T a GTV-T a N byl 0,65, tj. byla pozorována pouze 65% shoda. Fúzovaný objem byl větší než samotné CT a PET objemy v 60 % (12/20), menší v 25 % (5/20) a stejný u 15 % (3/20). Při porovnání plánů CT a PET/CT autoři zjistili, že by došlo k významnému poddávkování u 40 % pacientů v případě, že by byl použit plán vytvořený pouze podle CT.

Bradley a kol.⁸⁶ porovnávali vytvořené plány u 26 pacientů s NSCLC stadia I-III. Každý plán byl však vytvořen jiným lékařem, jeden konturoval cílové objemy podle CT a druhý podle PET/CT (pro ohraničení GTV použili prahovou hodnotu SUV 2,5). Změna TNM klasifikace byla pozorována u 8/26 (31 %) pacientů, u 2 bylo zjištěno metastatické onemocnění a tito pacienti nebyli dále hodnoceni. U 14/24 (58 %) pacientů PET zřetelně změnil velikost cílových objemů. Jako změny byly hodnoceny nádorové nebo uzlinové oblasti zahrnuté do GTV v jedné sadě, ale nezahrnuté ve druhé. U 3 pacientů pomohlo PET vyšetření odlišit tumor od kolabované atelektatické plíce (došlo ke zmenšení objemu), neočekávané uzlinové postižení bylo detekováno na PET u 10 pacientů a 1 pacient měl další nádorové ložisko ve stejném laloku (objem se zvětšil).

10.2 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.^{86,122,123} Ve své studii jsem zjistil, že změna velikostí cílových objemů má pouze minimální (statisticky nesignifikantní) vliv na stupeň ozáření zdravé plicní tkáně, ale signifikantní 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 signifikantním poklesem hodnot NTCP.

Podobně koncipovaná studie australských autorů (MacManus a kol.¹²⁴) neprokázala signifikantní 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 jiné studii nepopisují Ceresoli a kol.¹²⁰ signifikantní rozdíly týkající se ozářených objemů normálních tkání v těch případech, kde bylo použito PET/CT ke konturaci. K mírnému poklesu došlo pouze u hodnoty D_{max} v oblasti míchy. Jejich výsledky jsou ve shodě s mými nálezy. Autoři v uvedené práci srovnávali na souboru 21 pacientů opět podobné parametry jako mnohé již uvedené práce. Ve 48 % (10/21 pacientů) byla změněna TNM klasifikace přidáním informace z PET (4x upstaging, 6x downstaging), u 3 pacientů tato změna vedla ke změně léčebné strategie z původně radikální na paliativní. U oněch hodnotitelných (tedy radikálně léčených) byla pozorována změna ve velikosti objemu GTV u 7/18 (39 %) pacientů – 5 jich mělo větší $GTV_{PET/CT}$ zejména zahrnutím pozitivních uzlinových oblastí, 2 pacienti měli tento objem menší vlivem vynechání zvětšených negativních uzlin a atelektatické oblasti).

V rozsáhlé studii srovnávající konturace cílových objemů prostřednictvím CT a PET/CT referují Deniaud-Alexandre a kol.⁷² 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.

10.3 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“ holandští autoři Van Der Wal a kol.,¹²⁵ 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 $22,8 \pm 7,1$ % ($p=0,026$).

Velmi podobným způsobem k problematice přistoupili holandští autoři De Ruyscher a kol.,¹²⁶ kteří také hodnotili změnu výše dávek aplikovaných do kritických struktur a vliv na možnou eskalaci dávky a tím i zvýšení hodnoty TCP. Do studie bylo zařazeno 21 pacientů s lokálně nebo lokoregionálně pokročilým NSCLC, jejichž plán byl vytvořen jak podle CT,

tak i podle PET/CT. K posouzení expozice jícnu a plic použili hodnoty MED (mean esophageal dose) a V_{55} , resp. MLD (mean lung dose) a V_{20} . Informace z PET/CT vedly k signifikantnímu poklesu dosimetrických parametrů u jícnu i u plic. Celkem 2/3 plánů bylo změněno na základě informace z PET, u 2 pacientů se cílový objem zvětšil, u 12 se zmenšil a u 7 zůstal stejný. Výše uvedené nálezy byly podkladem pro modelování dávkové eskalace. Dávka by se mohla zvýšit z $55,2 \pm 2,0$ Gy na $68,9 \pm 3,3$ Gy ($p=0,002$) a TCP by se tak zvýšilo z $6,3 \pm 1,5$ % na $24,0 \pm 5,6$ % ($p=0,01$).

Využití PET/CT vyšetření k dávkové eskalaci se pokusili také Gillham a kol.¹²⁷ tím způsobem, že během radikální radioterapie (involved field) u 10 pacientů s NSCLC provedli PET/CT po 50 Gy nebo 60 Gy. Jejich cílem bylo zvýšení původně ordinované dávky 66 Gy na 78 Gy za předpokladu redukce velikosti cílového objemu a dodržení tolerančních limitů kritických struktur. U všech pacientů došlo k redukci velikosti cílového objemu (medián 22 %), ale pouze u 4/10 (40 %) byla možná eskalace dávky do 78 Gy. Hodnota TCP byla zvýšena o pouhých 8 % i přes uvedenou dávkovou eskalaci.

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.

10.4 Pozitivní vliv PET/CT vyšetření na subjektivní pojetí konturace jednotlivými radiačními onkology

Je poměrně dobře známý fakt, že se liší tvar i velikost cílových objemů konturovaných jednotlivými radiačními onkology na základě samotného CT vyšetření, a to nejen u plicních karcinomů,¹²⁸ ale i u jiných nádorových lokalit. Každá konturace je zatížena určitou mírou nepřesnosti, ať už vlivem nezkušenosti radiačního onkologa nebo limitací zobrazovací metody pro ten či onen cílový objem. Několik faktorů již dříve uvedených se podílí na tom, že stejně definovaný cílový objem může být zakreslen odlišně různými radiačními onkology. Začlenění metabolických zobrazení do procesu plánování (tzv. multidimensional conformal radiotherapy)¹²⁹ by mohlo tyto rozdíly zmenšovat.

Ciernik a kol.¹¹⁹ v již výše zmíněné práci popisují na souboru 39 pacientů s různými nádorovými onemocněními (6 případů bronchogenního karcinomu) zmenšení rozdílů při konturaci GTV dvěma nezávislými radioterapeuty (*inter-observer variability*) podle PET/CT (integrované) než při použití samostatného CT vždy u stejného pacienta. Střední rozdíl objemů signifikantně poklesl z původních 26,6 cm³ na 9,1 cm³. Toto zmenšení bylo rovněž spojeno se zmenšením standardní odchylky z 38,3 cm³ na 13,3 cm³ (p=0,02).

Ke stejnému závěru došli i Ashamalla a kol.,⁹⁷ kteří porovnávali konturace u 19 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic ve stadiích II-III B mezi 2 radiačními onkology na podkladě CT vs. PET/CT. Variabilita mezi radioterapeuty poklesla u GTV ze středního rozdílu objemů 28,3 cm³ na 9,12 cm³. U PTV došlo ke změně z 69,8 cm³ na 23,9 cm³. U 16 pacientů (84 %) byl zjištěn rozdíl menší než 10 % ve velikosti GTV při plánování dle PET/CT, u samostatného CT byl tento rozdíl zjištěn pouze u 7 pacientů (37 %).

Víme už, že nemáme-li k dispozici integrované PET/CT, je lepší použít softwarovou fúzi samostatně po sobě provedených vyšetření PET a CT než se spoléhat na vizuální fúzi, protože tato zásadním způsobem snižuje variabilitu (*inter- i intra-observer variability*) konturovaných objemů. Použití softwarové fúze může tedy přispět k větší přesnosti plánování a ve svém důsledku také ke zvýšení pravděpodobnosti lokální kontroly, jak popisují ve své práci Fox a kol.⁹⁰ Autoři do své retrospektivní studie zkoumající *inter-observer* a *intra-observer variability* zahrnuli 19 pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem. 9 nádorových objemů bylo konturováno dvěma radiačními onkology na podkladě softwarové fúze PET/CT, 10 objemů pak na podkladě vizuální fúze PET a CT rovněž dvěma radiačními onkology (*inter-observer variability*). Další radiační onkolog poté provedl nové konturace u všech pacientů (všechny již byly tímto radiačním onkologem konturovány při původním plánování před mediánem doby 40 měsíců). Vzniklo tak 10 nových konturací podle softwarové fúze a 9 podle vizuální fúze (*intra-observer variability*). Autoři hodnotili tzv. index konkordance (poměr průniku obou objemů/jejich spojení). Při hodnocení *inter-observer variability* na základě vizuální fúze byl zjištěn medián indexu konkordance 61 % (44-78 %) a na základě softwarové fúze 70 % (56-89 %). Hodnocením *intra-observer variability* byl zjištěn medián indexu konkordance u páru softwarová fúze/vizuální fúze 58 % (42 – 84 %) a u páru softwarová fúze/softwarová fúze 71 % (52-83 %). Lze tedy přepokládat, že použitím integrovaného PET/CT je možné dosáhnout ještě lepší konkordance.

10.5 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 zatížená 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.¹⁰⁵

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.

11 ZÁVĚR

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 kruciólní 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. 52, 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.

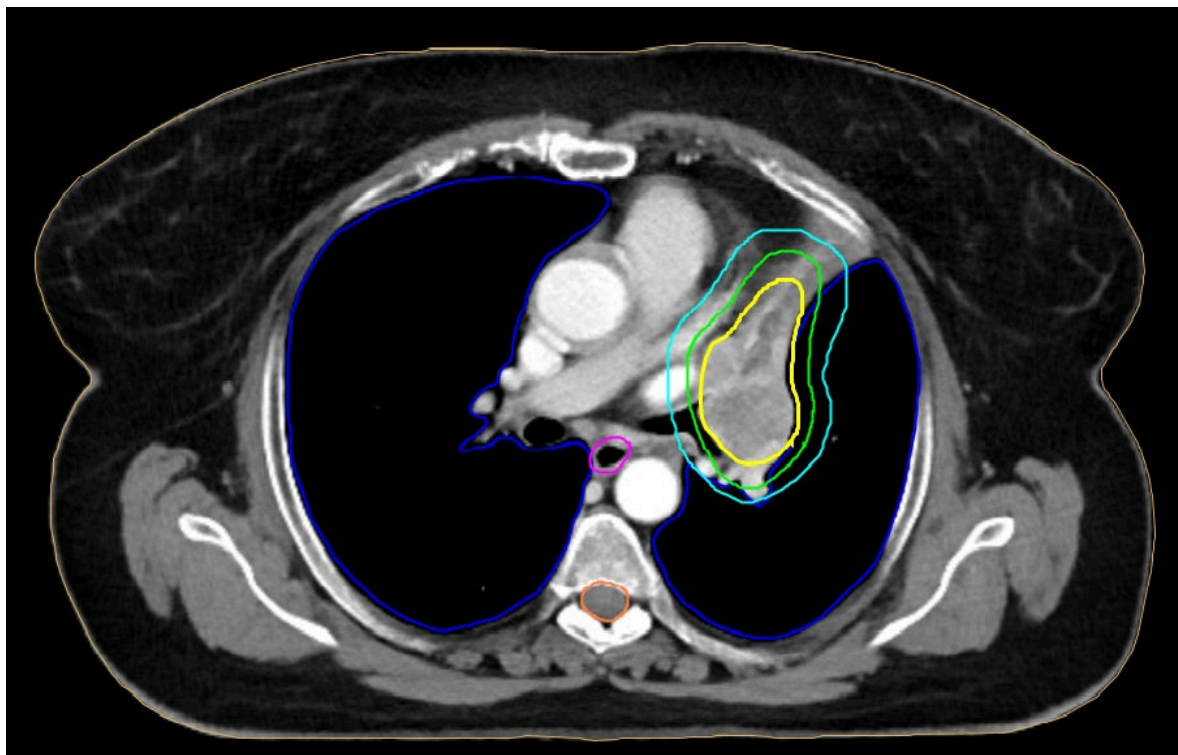
102. GONDI, V., BRADLEY, K., MEHTA, M., et al. Impact of hybrid fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography on radiotherapy planning in esophageal and non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, vol. 67, no. 1, s. 187-195.
103. ŠLAMPA, P., PETERA, J. et al. 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. BARENDSEN, 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.

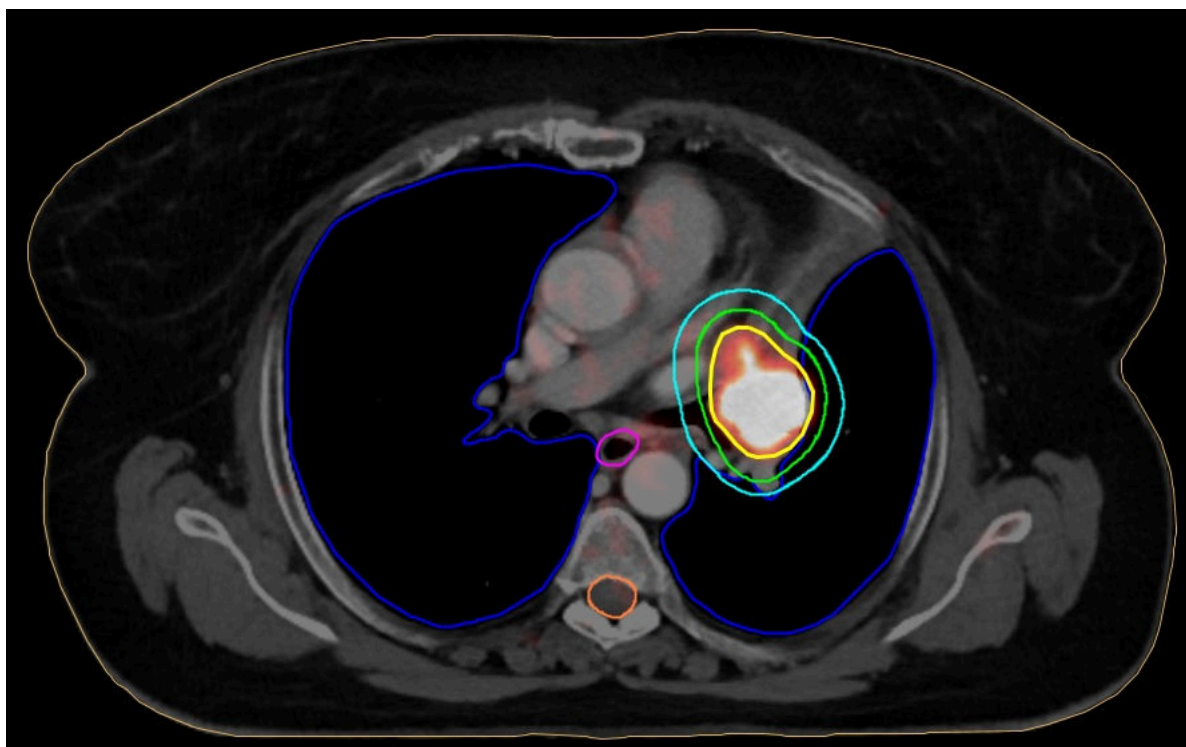
121. GRILLS, I.S., YAN, D., BLACK, Q.C., et al. Clinical implications of defining the gross tumor volume with combination of CT and 18FDG-positron emission tomography in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, vol. 67, no. 3, s. 709-719.
122. KWA, S.L., LEBESQUE, J.V., THEUWS, 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.

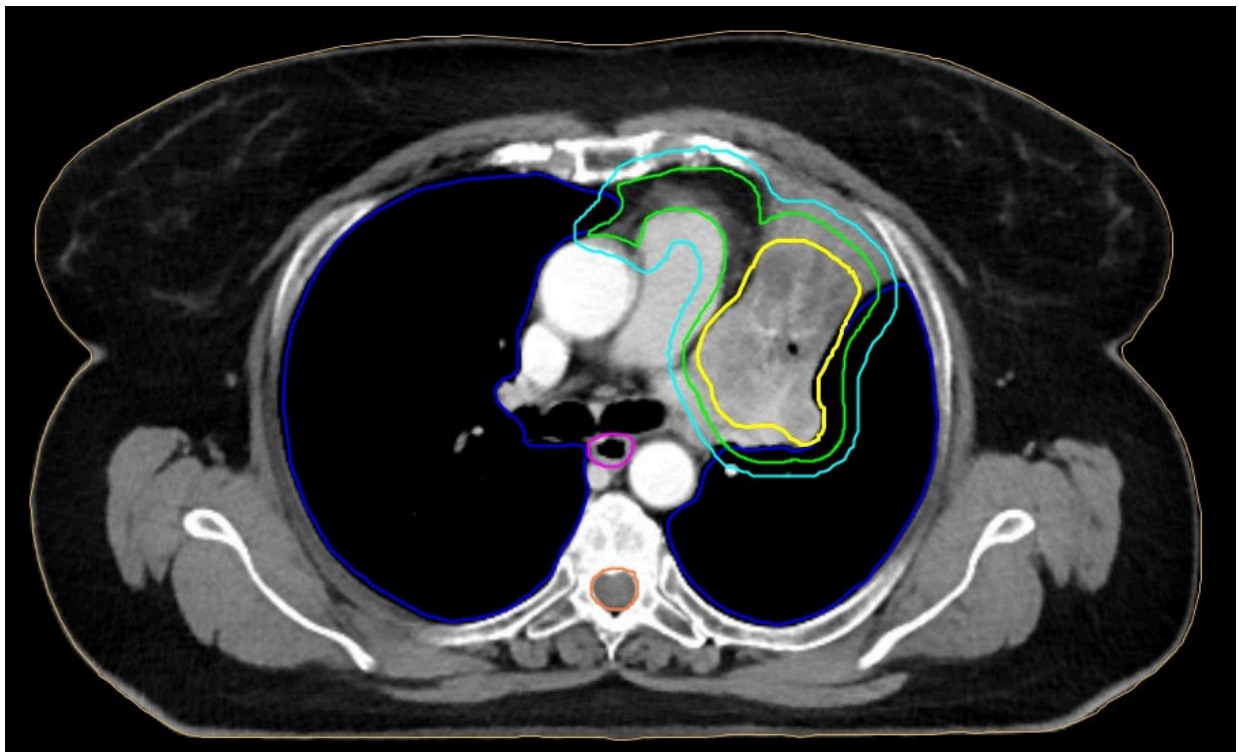
PŘÍLOHA



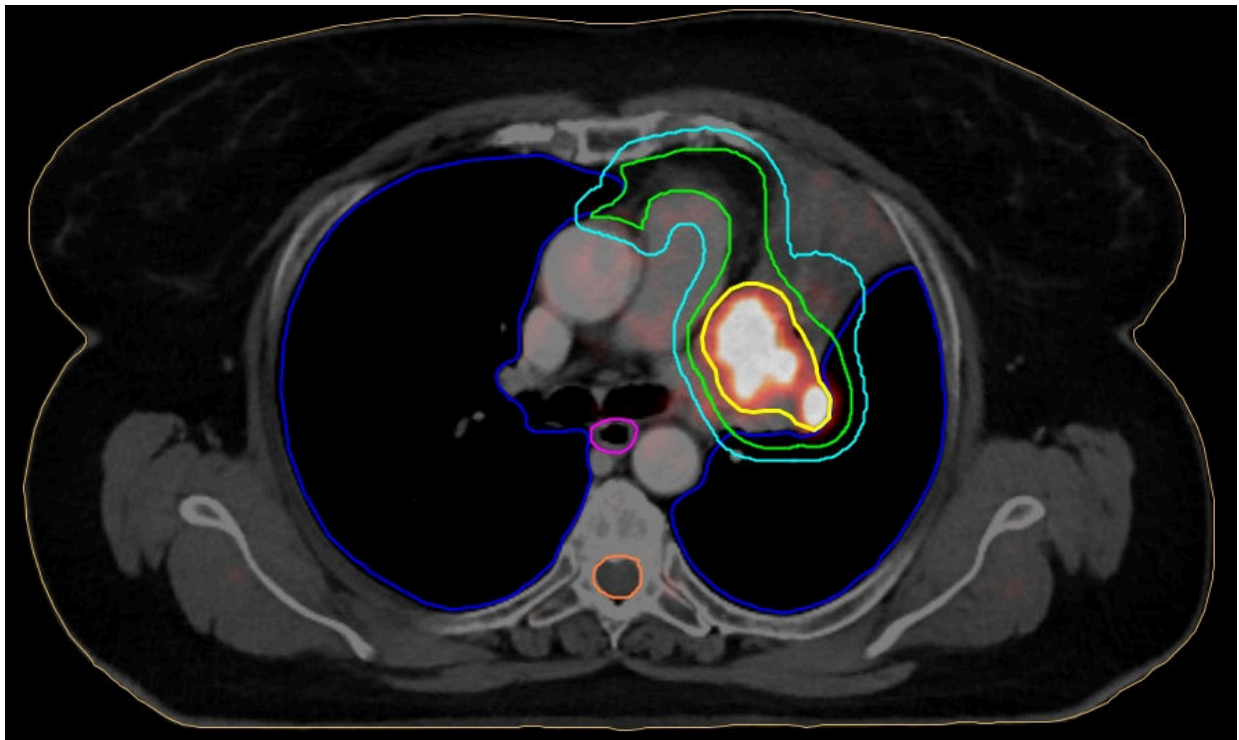
Obrázek 18: Adenokarcinom levého horního laloku s atelektázou téhož laloku T4N2M0 – konturace podle CT vyšetření. Žlutá linie – GTV, zelená linie – CTV, modrá linie – PTV.



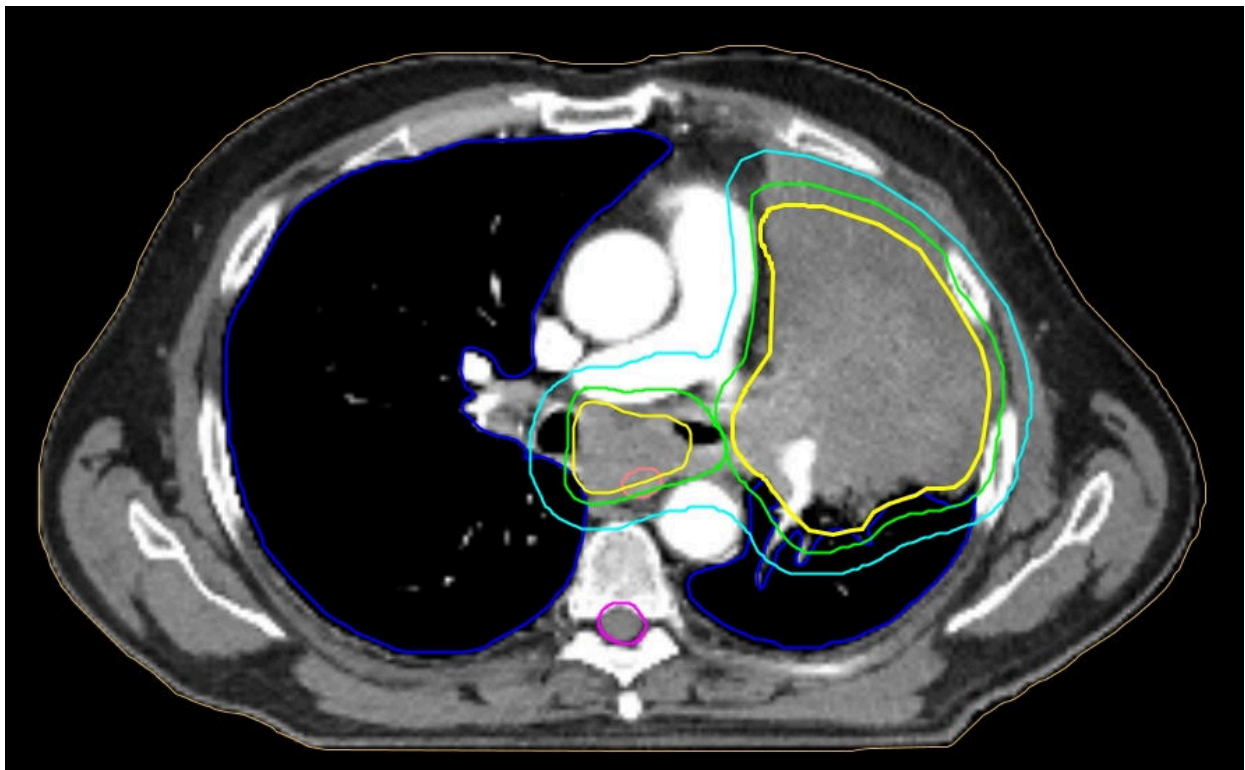
Obrázek 19: Adenokarcinom levého horního laloku s atelektázou téhož laloku T4N2M0 – konturace podle PET/CT vyšetření; stejný pacient jako na obr. 18. Žlutá linie – GTV, zelená linie – CTV, modrá linie – PTV.



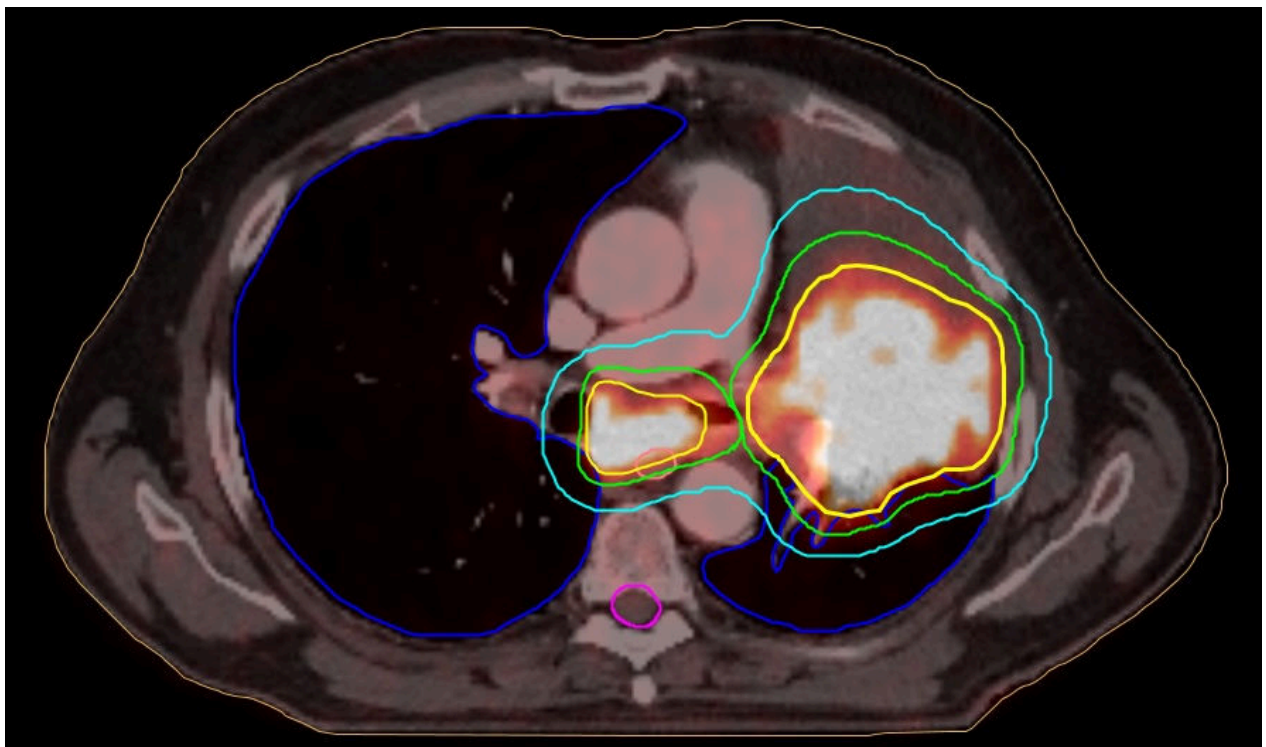
Obrázek 20: Adenokarcinom levého horního laloku s atelektázou téhož laloku T4N2M0 – konturace podle CT vyšetření; stejný pacient jako na obr.18, jiná úroveň. Žlutá linie – GTV, zelená linie – CTV, modrá linie – PTV.



Obrázek 21: Adenokarcinom levého horního laloku s atelektázou téhož laloku T4N2M0 – konturace podle PET/CT vyšetření; stejný pacient jako na obr.18, jiná úroveň. Žlutá linie – GTV, zelená linie – CTV, modrá linie – PTV.



Obrázek 22: Dlaždicobuněčný karcinom levé plicé, centrálně uložený, s atelektázou levého horního plicního laloku T4N3M0 – konturace podle CT vyšetření. Žlutá linie – GTV, zelená linie – CTV, modrá linie – PTV.



Obrázek 23: Dlaždicobuněčný karcinom levé plicé, centrálně uložený, s atelektázou levého horního plicního laloku T4N3M0 – konturace podle PET/CT vyšetření; stejný pacient jako na obr.22. Žlutá linie – GTV, zelená linie – CTV, modrá linie – PTV.

SEZNAM OBRAZOVÉ DOKUMENTACE

<u>Obrázek 1:</u> Incidence a mortalita karcinomu plic, vývoj v čase – muži.....	6
<u>Obrázek 2:</u> Incidence a mortalita karcinomu plic, vývoj v čase – ženy.....	6
<u>Obrázek 3:</u> Pancoastův tumor pravé plice – konturace cílových objemů u neoadjuvantní radioterapie.....	12
<u>Obrázek 4:</u> Konturace adjuvantní radioterapie – dolní paratracheální uzliny.....	13
<u>Obrázek 5:</u> Lokální destrukce hrudního obratle nekrotickým tumorem dolního laloku levé plice – konturace paliativní radioterapie, PET/CT.....	16
<u>Obrázek 6:</u> Tumor mediastina obturující horní dutou žílu a způsobující syndrom horní duté žíly – konturace paliativní radioterapie.....	17
<u>Obrázek 7:</u> Imobilizace horních končetin – WingBoard (firma MedTec).....	18
<u>Obrázek 8:</u> Podkolenní klín sloužící k vyrovnání bederní lordózy.....	18
<u>Obrázek 9:</u> CT přístroj s vyrovnávací deskou a fixační pomůckou pro horní končetiny.....	19
<u>Obrázek 10:</u> Definice cílových objemů.....	21
<u>Obrázek 11:</u> Tumor způsobující atelektázu části levé plice.....	22
<u>Obrázek 12:</u> PET/CT - metabolicky aktivní tumor způsobující atelektázu části levé plíce.....	28
<u>Obrázek 13:</u> PET/CT přístroj s vyrovnávací deskou a fixačními pomůckami.....	40
<u>Obrázek 14:</u> Výběr typu tumoru, nastavení parametrů podle údajů z DVH.....	43
<u>Obrázek 15:</u> Výběr kritických struktur, nastavení parametrů podle údajů z DVH.....	43
<u>Obrázek 16:</u> Závislost TCP/NTCP na kumulativní dávce.....	44
<u>Obrázek 17:</u> Asociované DVH z plánovacího systému.....	45
<u>Obrázek 18:</u> Adenokarcinom levého horního laloku s atelektázou téhož laloku T4N2M0 – konturace podle CT vyšetření.....	76
<u>Obrázek 19:</u> Adenokarcinom levého horního laloku s atelektázou téhož laloku T4N2M0 – konturace podle PET/CT vyšetření; stejný pacient jako na obr. 18.....	76
<u>Obrázek 20:</u> Adenokarcinom levého horního laloku s atelektázou téhož laloku T4N2M0 – konturace podle CT vyšetření; stejný pacient jako na obr.18, jiná úroveň.....	77
<u>Obrázek 21:</u> Adenokarcinom levého horního laloku s atelektázou téhož laloku T4N2M0 – konturace podle PET/CT vyšetření; stejný pacient jako na obr.18, jiná úroveň.....	77
<u>Obrázek 22:</u> Dlačicobuněčný karcinom levé plice, centrálně uložený, s atelektázou levého horního plicního laloku T4N3M0 – konturace podle CT vyšetření.....	78

Obrázek 23: Dlaždicobuněčný karcinom levé plíce, centrálně uložený, s atelektázou
levého horního plicního laloku T4N3M0 – konturace podle PET/CT vyšetření;
stejný pacient jako na obr.22.....78

SEZNAM TABULEK

<u>Tabulka 1:</u> Charakteristika souboru pacientů a jejich onemocnění.....	37-39
<u>Tabulka 2:</u> Změny velikosti cílových objemů a TCP při použití PET/CT.....	49
<u>Tabulka 3:</u> Dosimetrické parametry kritických orgánů a hodnot NTCP u všech hodnotitelných pacientů.....	50