

RADIOCHIRURGIE GAMA NOŽEM

PRINCIPY
A NEUROCHIRURGICKÉ APLIKACE

Roman Liščák
a kolektiv



Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umísťování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Copyright © Grada Publishing, a.s.

RADIOCHIRURGIE GAMA NOŽEM

Principy a neurochirurgické aplikace

Hlavní autor a pořadatel:

Doc. MUDr. Roman Liščák, CSc.

Spoluautoři:

MUDr. Tomáš Chytka

PhDr. Martin Kořán, CSc.

Doc. Ing. Josef Novotný, CSc.

MUDr. Gabriela Šimonová, CSc.

MUDr. Dušan Urgošík, CSc.

Doc. MUDr. Vilibald Vladyka, CSc.

Prof. MUDr. Josef Vymazal, D. Sc.

Pracoviště autorů:

Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie (OSRN), Nemocnice Na Homolce, Praha

Radiodiagnostické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha (prof. MUDr. Josef Vymazal, D. Sc.)

Recenzenti:

Prof. MUDr. Miroslav Galanda, CSc.

Doc. MUDr. Jiří Náhlavský, CSc.

Nakladatelství Grada Publishing, a.s., děkuje Nemocnici Na Homolce za spolupráci a podporu při vydání této publikace.

Na vydání této publikace se spolupodílela Nadace Charty 77.



© Grada Publishing, a.s., 2009

Ilustrace, není-li uvedeno jinak, z archivu autorů.

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2009

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 3626. publikaci

Rukopis redakčně upravovali RNDr. Jana Marešová, Mgr. Jan Lomíček

Sazba a zlom Martin Hanslian

Počet stran 240 + 8 stran barevné přílohy

1. vydání, Praha 2009

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod

Tato publikace je určena pro odbornou zdravotnickou veřejnost a pracovníky ve zdravotnictví vybraných oborů.

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 978-80-247-2350-1 (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-6374-3 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

Obsah

Seznam zkratk	11
Předmluva	12
Úvod	13
<i>R. Liščák</i>	
1 Historie radiochirurgie gama nožem	15
<i>V. Vladyka</i>	
Literatura	18
2 Fyzikální principy radiochirurgie	19
<i>J. Novotný</i>	
2.1 Fyzikální principy stereotaktické radiochirurgie nebo radioterapie	19
2.2 Základní charakteristiky účinku ionizujícího záření na živé systémy	20
2.2.1 Interakce ionizujícího záření s látkou	22
2.2.2 Základní procesy absorpce záření v látce	22
2.2.3 Fotoelektrický jev	24
2.2.4 Comptonův rozptyl	25
2.2.5 Tvorba párů	26
2.2.6 Interakce nabitých částic	27
2.2.7 Absorbovaná dávka	29
2.2.8 Účinek ionizujícího záření na tkáň	29
Literatura	30
3 Technické provedení radiochirurgie a stereotaktické radioterapie	32
<i>J. Novotný</i>	
3.1 Stereotaktický rám	32
3.2 Stanovení rozměrů hlavy	34
3.3 Plánovací systém	35
3.4 Plánování léčby	35
3.5 Leksellův gama nůž	37
Literatura	40

4 Systém zabezpečování jakosti při radiochirurgii na Leksellově gama noži	41
<i>J. Novotný</i>	
4.1 Metoda procesního stromu	42
4.2 Procesy zajišťování jakosti léčby	42
4.2.1 Kalibrace Leksellova gama nože	42
4.2.2 Stanovení absorbované dávky	43
4.2.3 Stanovení kolimátorového faktoru a izodózního rozložení	44
4.3 Kontrola jakosti LGN	45
4.4 Lokalizace lézí	45
4.5 Stereotaktický rám	47
4.6 Plánování a optimalizace léčby	48
4.7 Léčba na LGN	48
4.8 Mechanické chyby	49
4.9 Chyby nastavení	49
4.10 Záznam léčby	49
4.11 Základní chyby	50
Literatura	51
5 Zobrazování v radiochirurgii	52
<i>J. Vymazal</i>	
5.1 Úloha MR v radiochirurgii	52
5.2 Strategie zaměřovacího MR vyšetření	53
Literatura	55
6 Radiobiologie	56
<i>G. Šimonová</i>	
6.1 Poradiační poškození DNA a kritických buněčných objemů	56
6.2 Buněčný cyklus a radiosenzitivita	58
6.3 Kinetika buněčného růstu zdravých tkání	59
6.4 Nádorový růst	60
6.5 Radiosenzitivita a radiorezistence	60
6.6 Faktory ovlivňující radiosenzitivitu	61
6.7 Radiosenzitivita a buněčný cyklus	62
6.8 Radiosenzitivita a objemový faktor	62
6.9 Biologický efekt záření a biologické modely	62
6.10 Radiobiologický účinek u jednotlivých patologických intracerebrálních lézí	65
6.11 Radiobiologické rozdíly mezi jednorázovým a frakcionovaným ozářením	67
6.12 Léčebná odpověď a její hodnocení u zhoubných nádorů	67
6.13 Léčebná odpověď a její hodnocení u benigních nádorů a jiných benigních afekcí	68
6.14 Radiosenzitivita mozkové tkáně a toleranční dávky	69
6.15 Komplikace po ozáření	70
Literatura	71
7 Psychologická péče o pacienty léčené gama nožem	73
<i>M. Kořán</i>	
Literatura	75

8 Meningiom	77
<i>R. Liščák</i>	
8.1 Radiochirurgická léčba	77
8.1.1 Výsledky radiochirurgické léčby meningiomu	78
8.1.2 Komplikace radiochirurgické léčby	80
8.2 Ostatní léčebné možnosti	82
8.3 Indikace k radiochirurgické léčbě	85
Literatura	87
9 Vestibulární schwannom	93
<i>R. Liščák</i>	
9.1 Výsledky radiochirurgické léčby	96
9.2 Komplikace radiochirurgické léčby	99
9.2.1 Riziko parézy lícního nervu	99
9.2.2 Riziko zhoršení sluchu	101
9.2.3 Riziko neuropatie trojklaného nervu	101
9.2.4 Zvětšení nádoru po radiochirurgické léčbě	102
9.2.5 Hyporesorpční hydrocefalus	103
9.2.6 Sekundární maligní nádory	104
9.3 Ostatní léčebné možnosti	105
9.3.1 Mikrochirurgická operace	105
9.3.2 Stereotaktická frakcionovaná radioterapie	106
9.3.3 Frakcionovaná radioterapie	107
9.3.4 Konzervativní postup – přirozený průběh onemocnění	107
9.4 Indikace k radiochirurgické léčbě	108
Literatura	108
10 Adenom hypofýzy	114
<i>R. Liščák</i>	
10.1 Laboratorní vyšetření	114
10.2 Radiochirurgická léčba adenomu hypofýzy	115
10.2.1 Antiproliferační efekt radiochirurgie u afunkčního adenomu hypofýzy	116
10.2.2 Akromegalie	120
10.2.3 Adenomy produkující ACTH	121
10.2.4 Prolaktinom	121
10.3 Radiační tolerance normální hypofyzární tkáně	124
10.4 Komplikace radiochirurgické léčby	124
10.5 Ostatní léčebné možnosti	125
10.6 Indikace k radiochirurgické léčbě	125
Literatura	127
11 Nádor glomus jugulare – chemodektom	131
<i>R. Liščák</i>	
11.1 Výsledky radiochirurgické léčby	133
11.2 Ostatní léčebné možnosti	134
11.3 Indikace k radiochirurgické léčbě	136
Literatura	137

12 Kraniofaryngeomy	139
<i>T. Chytka</i>	
12.1 Výsledky radiochirurgické léčby	139
12.2 Stereotaktická minimálně invazivní léčba	142
12.3 Mikrochirurgická resekce a frakcionovaná radioterapie	142
Literatura	143
13 Chordomy a chondrosarkomy baze lební	145
<i>T. Chytka</i>	
13.1 Výsledky radiochirurgické léčby	148
13.2 Ostatní léčebné možnosti	148
Literatura	150
14 Mozkové metastázy	151
<i>G. Šimonová</i>	
14.1 Radiochirurgická léčba	153
14.2 Ostatní léčebné metody	156
14.2.1 Ozáření celého mozku	156
14.2.2 Ozáření celého mozku v kombinaci s radiochirurgickým ozářením	157
14.2.3 Neurochirurgická resekce	157
14.2.4 Kortikoidní terapie	157
14.3 Léčba reziduálních lézí, recidiv a nových metastáz	160
14.4 Léčebné komplikace po ozáření	160
14.5 Prognostické faktory	161
14.6 Srovnání jednotlivých léčebných metod	162
14.7 Indikace k radiochirurgické léčbě	163
Literatura	164
15 Gliomy	168
<i>R. Liščák</i>	
15.1 Výsledky radiochirurgické léčby	169
15.2 Ostatní léčebné možnosti	174
15.3 Indikace k radiochirurgické léčbě	175
Literatura	176
16 Arteriovenózní malformace	178
<i>R. Liščák</i>	
16.1 Radiochirurgická léčba AVM	180
16.2 Neuroradiologické zobrazení AVM	184
16.3 Komplikace radiochirurgické léčby	185
16.4 Riziko krvácení AVM	186
16.5 Ostatní léčebné možnosti	186
16.6 Indikace k radiochirurgické léčbě	189
Literatura	191

17 Kavernom	196
<i>R. Liščák</i>	
17.1 Radiochirurgická léčba kavernomu	196
17.2 Komplikace radiochirurgické léčby	200
17.3 Ostatní léčebné možnosti	201
17.4 Venózní malformace a jejich léčba	201
17.5 Indikace kavernomu k radiochirurgické léčbě	202
Literatura	203
18 Funkční radiochirurgie	206
<i>D. Uργοšík</i>	
18.1 Neuralgie trojklaného nervu	206
18.1.1 Esenciální (primární, idiopatická) neuralgie trojklaného nervu	207
18.1.2 Atypická neuralgie trojklaného nervu	208
18.1.3 Symptomatická neuralgie trigeminu spojená s demyelinizačním onemocněním	208
18.1.4 Symptomatická neuralgie při herpes zoster – postherpetická neuralgie trigeminu (PHN)	208
18.2 Trigeminní autonomní bolesti hlavy	209
18.3 Neuralgie nervus glossopharyngeus	210
18.4 Talamotomie	211
18.5 Cingulotomie	211
18.6 Hypofyzektomie	213
18.7 Psychochirurgické výkony gama nožem	214
18.8 Extrapyramidové poruchy pohybu	215
18.9 Epilepsie	216
Literatura	217
19 Oftalmoradiochirurgie	221
<i>R. Liščák</i>	
19.1 Technické aspekty oftalmoradiochirurgie	221
19.2 Uveální melanom	222
19.2.1 Výsledky radiochirurgické léčby	222
19.2.2 Ostatní léčebné možnosti	225
19.2.3 Indikace k radiochirurgické léčbě	225
19.3 Chorioidální neovaskularizace při věkem podmíněné makulární degeneraci (VPMD)	226
19.4 Glaukom	227
19.5 Vzácnější indikace v oftalmoradiochirurgii	228
Literatura	232
Rejstřík	236

Seznam zkratek

ACTH	– adrenokortikotropní hormon	OGTT	– orální glukózový toleranční test
APS	– automatický polohovací systém (automatic positioning system)	PCI	– Paddickův index konformity
AOVM	– angiograficky okultní vaskulární malformace	PET	– pozitronová emisní tomografie
AVM	– arteriovenózní malformace	PIV	– objem plánované izodózy (prescription isodose volume)
CI	– index konformity (conformity index)	PFS	– přežití bez progresu (progression free survival)
CT	– počítačová tomografie	PHN	– postherpetická neuralgie trigeminu
CR	– kompletní regrese (complete regression)	PN	– Parkinsonova nemoc
CNS	– centrální nervová soustava	PR	– parciální regrese
DNA	– kyselina deoxyribonukleová	PTV	– plánovaný terčový (cílový) objem (prescription target volume)
DSA	– digitální subtrakční angiografie	REZ	– root entry zone
FOV	– zobrazovací pole (field of view)	RPA	– regression partitioning analysis
FRT	– zevní frakcionovaná radioterapie	SM	– sclerosis multiplex
IGF I	– insulin like growth factor I	SR	– stereotaktická radiochirurgie
LGN	– Leksellův gama nůž	SRT	– stereotaktická radioterapie
LGP	– plánovací systém (Leksell GammaPlan)	STH	– růstový hormon
MTLE	– mesial temporal lobe epilepsy	SÚJB	– Státní úřad pro jadernou bezpečnost
MR	– magnetická rezonance	TLD	– tumorózně letální dávka
MRI	– magnetická rezonance (magnetic resonance imaging)	TN	– neuralgie trigeminu
NOT	– nitrooční tlak	VEGF	– vascular endothelial growth factor
OCD	– obsesivně-kompulzivní onemocnění (obsessive compulsive disorder)	VPMD	– věkem podmíněná makulární degenerace

Předmluva

Jsem rád, že mohu uvítat na světě tuto obsáhlou odbornou publikaci, která shrnuje naše i světové zkušenosti s používáním Leksellova gama nože při léčbě širokého spektra onemocnění mozku.

Pražský gama nůž byl 8. v Evropě a 37. na světě. Díky vysoce odborně zdatnému lékařskému týmu se oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie se svými výsledky stalo v krátké době jedním z předních a uznávaných pracovišť na světě. Přitom je na světě Leksellových gama nožů dnes v provozu již 266.

Lékařský tým oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie poskytuje kvalifikovanou lékařskou péči všem občanům naší země zdarma a prakticky neprodleně, jakmile je zjištěna diagnostická vhodnost takového výkonu. Za patnáct let své činnosti pražský gama nůž provedl skoro 9000 ozáření – řadí se proto i svým výkonem na jedno z předních míst na světě.

Leksellův gama nůž byl zakoupen z prostředků shromážděných v celostátní sbírce organizované Nadací Charty 77 a Výborem dobré vůle Olgy Havlové v letech 1991–1992. Účast a nadšení obyvatel-

stva, které provázelo tuto sbírku, jsou přinejmenším srovnatelné s proslulou všenárodní sbírkou na obnovu Národního divadla, které, krátce po svém vybudování, v roce 1881 poničil požár.

Pražský Leksellův gama nůž však poskytuje pomoc nejen našim pacientům, kteří si na tento „svůj nůž“ tak říkajíc nasbírali sami, ale ve spolupráci s Nadací Charty 77, která nůž zakoupila a je jeho formálním vlastníkem, ročně poskytuje Nemocnici Na Homolce bezplatné ošetření také 10 dětským pacientům z Ukrajiny, kteří jsou vybíráni ve spolupráci s kyjevským Romodanovým ústavem neurochirurgie. ČSA navíc zajišťují pro dětské pacienty a doprovázejícího rodiče velmi zlevněné letenky.

Chtěl bych jménem Nadace Charty 77 i svým vlastním poblahopřát všem spolupracovníkům oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie k dosaženým úspěchům a popřát jim stejně úspěšnou činnost i v budoucích letech.

František Janouch
předseda SR Nadace Charty 77

Úvod

R. Liščák

Leksellův gama nůž byl instalován v pražské Nemocnici Na Homolce v roce 1992 a v říjnu téhož roku zahájilo provoz oddělení stereotaktické a radiální neurochirurgie. Radiochirurgie není konkurenční metodou otevřené operace, ale zapojuje se do komplexu ostatních léčebných metod a značná část pacientů, často 1/3 až 2/3, jsou léčeny kombinací různých metod – otevřené operace, radiochirurgie, frakcionované radioterapie, medikamentózní léčby, popřípadě neuroradiologické endovaskulární intervence.

Příznivé podmínky pro rozvoj radiochirurgie vedly v jednotlivých indikacích u nás k víceméně optimálnímu využití této léčebné metody. U benigních nádorů je tak podíl radiochirurgické léčby na neurochirurgické léčbě pacientů 20–50 %, u metastáz a arteriovenózních malformací kolem 50 %, u neuralgie trojklaného nervu asi 30 % z celkového počtu indikací. Nejde tedy o exkluzivní léčebnou metodu určenou jenom velmi omezenému počtu pacientů, ale znalost indikací a léčebných výsledků radiochirurgické léčby je užitečná pro všechny lékaře v neurooborech, onkologii, ale také pro praktické lékaře, protože s pacientem, kterému může významně pomoci radiochirurgická léčba, se může setkat téměř každý lékař.

Za 15 let činnosti našeho oddělení zde bylo gama nožem provedeno na 9000 radiochirurgických operací. Tím se stal pražský gama nůž jedním z nejvytíženějších přístrojů svého druhu na světě. Takto získanou klinickou zkušenost se snažíme shrnout v předkládané publikaci.

V teoretické části představujeme fyzikální principy radiochirurgické léčby, její technické provedení a systém zabezpečování jakosti, následující kapitola věnujeme zobrazovacím metodám, zejména magnetické rezonanci – pro stereotaxi zobrazovací metodě

číslo jedna. Následuje kapitola věnovaná základům radiobiologie. Ve světě není zcela běžné poskytovat pacientovi v průběhu léčby gama nožem podporu klinického psychologa a v tomto směru ojedinělou zkušenost předkládáme v samostatné kapitole.

V klinické části jsme věnovali kapitoly nejčastěji léčeným diagnózám. Onemocnění léčená pomocí Leksellova gama nože lze rozdělit do pěti hlavních skupin: benigní a maligní nádory, cévní malformace, funkční onemocnění a onemocnění oka.

Vzhledem k incidenci v populaci jsou nejčastějšími typy benigních nádorů indikovaných k radiochirurgické léčbě meningiomy, vestibulární schwannomy a adenomy hypofýzy. Tyto tři diagnózy spolu s chemodektomem, kraniofaryngomem a chordomem tvoří 97 % všech benigních nádorů indikovaných k léčbě gama nožem. Ostatní benigní nádory jsou diagnostikovány a následně léčeny ve výrazně menším počtu, protože i jejich výskyt v populaci je daleko vzácnější. Výsledky a úlohu radiochirurgické léčby u benigních nádorů budeme proto ilustrovat na šesti zmíněných diagnózách.

Největší skupinu maligních nádorů léčených gama nožem představují mozkové metastázy. Současně uplatnění radiochirurgie v jejich léčbě představuje největší potenciál této léčebné metody do budoucna. Naproti tomu uplatnění radiochirurgie se svým ostře ohraničeným zonálním efektem je u gliomů vzhledem k jejich infiltrativní povaze omezené. Metastázy a gliomy představují 99 % maligních mozkových nádorů, které jsou gama nožem léčeny, a proto jim věnujeme samostatné kapitoly.

Další skupinu onemocnění tvoří cévní malformace. Zatímco radiochirurgie arteriovenózních malformací mozku je velmi efektivním způsobem jejich léčby, kavernomy jsou kontroverzní indikací k radiochirurgické léčbě a postoj, zda je radiochirurgicky

léčit anebo ne není zdaleka jednotný. Oběma skupinám věnujeme samostatnou kapitolu.

Funkční onemocnění tvoří široké spektrum diagnóz zahrnující léčbu bolesti, pohybových poruch, epilepsie a psychochirurgie. Výrazně nejčastějším typem funkčního onemocnění indikovaného k léčbě gama nožem je neuralgie trojklaného nervu. Problematiku funkčních onemocnění shrnuje přehledná kapitola.

Poslední oblastí, v níž má radiochirurgie své uplatnění, jsou některé oftalmologické diagnózy. Vyvážené uplatnění má radiochirurgie již řadu let v léčbě uveálního melanomu. Není to ale jediné onemocnění oka, kde může radiochirurgie účinně zasáhnout. Jsou prověřovány výsledky radiochirurgie u věkem podmíněné makulární degenerace anebo u pokročilých forem sekundárního glaukomu. Zdá se ale, že v těchto indikacích nepřitáhla radiochirurgie pozornost oftalmologů natrvalo.

Radiochirurgie by se v České republice nemohla rozvinout do současné podoby bez sbírky, kterou organizovala nadace Charty 77 před sedmnácti lety, a náš dík patří prof. Františku Janouchovi, který byl duchovním otcem myšlenky pořízení gama nože pro Československo. Tato sbírka na konto Míša umožnila pořídit nákladné zařízení v době, kdy by podobný nákup z prostředků, jimiž disponovalo české zdravotnictví, byl velmi problematický. Zřejmě by v té době nebyl možný už jenom z toho důvodu, že by málokdo věřil v efek-

tivnost této investice. Takové námitky ostatně v té době zaznívaly. Dosažené výsledky a počet pacientů proto mohou být dobrou satisfakcí pro všechny, kteří se na sbírce podíleli. Dalším dobrodiním pro rozvoj oddělení byla volba prvního přednosty oddělení, doc. MUDr. Vilibalda Vladyky, CSc. Radiochirurgie je typickým příkladem multidisciplinárního oboru. Svým moudrým nadhledem a noblesní přívětivostí přitáhl ke spolupráci odborníky různého zaměření ve vstřícném duchu a z tohoto daru těžíme při naší práci dodnes. Náš dík patří všem spolupracovníkům v Nemocnici Na Homolce. V průběhu patnácti let činnosti našeho oddělení byla příležitost setkat se při léčbě společných pacientů v různé míře prakticky s každým oddělením nemocnice a nesmírně si vážíme dobré vzájemné spolupráce. Mezi ostatními vzpomeňme alespoň spolupráci s radiodiagnostickým oddělením, neurochirurgií a neurologií. Po celou dobu své existence se oddělení také těšilo plné podpoře vedení nemocnice, které umožnilo gama nůž dvakrát modernizovat. Děkujeme také všem spolupracovníkům mimo naši nemocnici, ať už se podíleli na přípravě pacientů k radiochirurgické léčbě, anebo na další péči po proběhlé léčbě gama nožem. Vážíme si rovněž možnosti šířit poznatky o radiochirurgické léčbě v pregraduální výuce mediků zejména na 3. a 1. lékařské fakultě UK v Praze a v postgraduální výuce v rámci IPVZ. Doufáme, že v tomto úsilí napomůže i předkládaná publikace.

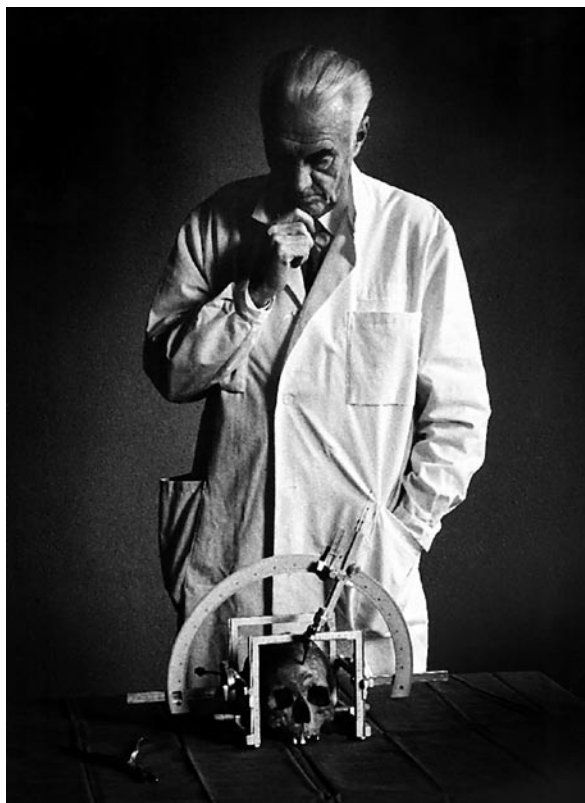
1 Historie radiochirurgie gama nožem

V. Vladyka

Pojem radiochirurgie bývá nejčastěji spojován s Leksellovým gama nožem. Právem, protože Lars Leksell (obr. 1.1) byl autorem konceptu této neurochirurgické disciplíny a gama nůž byl a zůstává zlatým standardem radiochirurgické léčby, tedy jedno-
rázového fokálního intrakraniálního ozaření.

Určité formy fokálního ozaření užily skupiny pracující v 50. až 80. letech s vysokoenergetickými těžkými částicemi urychlovanými v synchrocyclotronu. Ozařovaly nádory v selární oblasti zaměřované podle RTG vyšetření [6, 7, 10, 18, 22], ale bez využití stereotaktické metody. Spojení radiačních postupů s nově se uplatňující stereotaxí čekalo na inovativní a průkopnický talent neurochirurga, který se v ideální kombinaci objevil u Larse Leksella.

Jeho osobní dispozice byly zcela výjimečné. Svou odbornou kariéru začal na vědeckém poli. Pracoval u laureáta Nobelovy ceny Ragnara Granita a popsal funkci periferního motorického gama-systému, jež patří k základním neurofyzilogickým poznatkům [16]. Klinickou práci začal na neurochirurgii ve Stockholmu u prof. Herberta Olivecrony, který patřil mezi přední světové neurochirurgy v první polovině 20. století. Po přechodném působení v Lundu se Lars Leksell stal profesorem a převzal místo po Olivecronym. Končila doba heroické neurochirurgie charakterizovaná operacemi bez vypracované anestezie, často provázenými velkými ztrátami krve a velkou operační úmrtností. Vlivem těchto zkušeností se Lars Leksell po celý svůj život snažil zavádět do neurochirurgie co nejšetrnější diagnostické a léčebné postupy, aby byly ušetřeny jemné nervové funkce [16]. Věnoval se zavedení ultrazvuku do neurochirurgie, zjemňoval neurochirurgické instrumentárium a byl mezi několika prvními pracovníky ve světě, kteří užili v neurochirurgii stereo-



Obr. 1.1 *Lars Leksell 1907–1986 (se svolením Elekta AB)*

taxi. Již v roce 1947 na tom spolupracoval s jejím zakladatelem Henry Wycisem ve Philadelphii a ve Stockholmu pak pokračoval vlastním způsobem. Roku 1951 publikoval koncepci radiochirurgie [11] a s užitím svého arkopolárního stereotaktického systému provedl cílené ozaření Gasserova ganglia konvenční rentgenovou lampou při neuralgii trigeminu [13].

K realizaci mozkové radiochirurgie se bylo třeba dopracovat mnoha trpělivými kroky. Dobré zkušenosti se stereotaktickým ovlivněním trigeminalgií vedly k záměru ovlivňovat neztížitelné bolesti postihující různé oblasti těla cílenými, dobře ohraničenými lézemi v jádrech talamu [2]. K destrukci mozkové tkáně by však nestačilo poměrně slabé rentgenové záření. Bylo zřejmé, že bude třeba užít záření s vyšší energií a zaměřit je z mnoha zdrojů do jednoho bodu k docílení nekrotizujícího efektu. Leksell navázal spolupráci s radiobiologem Börje Larssonem pracujícím se synchrocyclotronem v institutu G. Wernera v Uppsale. Spolu s ním experimentálně zkoušel vytvářet ohraničené mozkové léze mnohočetnými svazky paprsků s vysokou energií, cílenými do jednoho ohniska [1, 8, 19]. Ze synchrocyclotronu to byly urychlené protony, elektrony nebo ionty. Technická náročnost těchto postupů, spojená s velkou nákladností zařízení, nesplňovala předpoklad snadného klinického užití. To vedlo posléze Leksella ke koncepci využití radioaktivního gama záření ve speciálně konstruovaném přístroji pro ozařování nitrolebních cílů, tzv. gama jednotce.

První konstrukce „Gamma Unit I“ byla uvedena do provozu v roce 1968 [2] a byla zaměřena na indikace v oblasti funkční neurochirurgie. Mezi prvními radiochirurgickými operacemi převažovaly gamatalamotomie pro neztížitelné bolesti [12] a gamakapsulotomie u pacientů s obsedantní nutkavou neurózou a úzkostnými stavy [15]. Pro vytvoření ohraničené radionekrózy v těchto anatomických strukturách se hodily kolimátory oválného průměru 3×5 mm a 3×7 mm, které vytvářely radioléze diskového tvaru. První léčebné zkušenosti potvrdily, že metoda je vysoce efektivní a splňuje požadavek minimální zátěže pro nemocného, není zatížena mortalitou a má jen nepatrné riziko morbidity.

Leksell měl ve svém neurochirurgickém týmu řadu pracovníků zabývajících se různými aspekty stereotaxe. Někteří byli zaujati jeho novou radiochirurgickou metodou. Zvláště v tom vynikl Erik-Olof Backlund, který se podílel na řadě inovací stereotaktického instrumentária. Jeho zásluhou bylo rozšíření indikací z oblasti funkční neurochirurgie na nitrolební nádory [2]. Jako první se nabízely nádory v selární oblasti, které bylo možné již tehdy zacílit s pomocí rentgenového zobrazení. Vybraní pacienti s kraniofaryngiomelem a adenomelem hypofýzy pro-

věřili možnosti uplatnění radiochirurgie u tumorů. Ty vyžadovaly mnohočetné, prostorově vhodně rozmístěné cíle záření, aby léčebná dávka pokryla definovaný tvar a objem nádoru. Takové tvarování ozařovaného cíle vyžadovalo mnoho úmorné práce radiofyziků, kteří museli propočítat „ručně“ (nebyly ještě počítače) diagramy překrývajících se dávek s přihlédnutím k různým rozměrům hlavy a k různému časovému rozpadu zdrojů záření.

Pro rozšířené indikace bylo vhodnější volit kolimátory cirkulárního průřezu a širšího průměru, ty byly použity v roce 1975 ve druhé verzi přístroje „Gamma Unit II“. Mohly tak být ozařovány i větší objemy než u prvního přístroje. K tomu zásadně přispělo i vypracování počítačového programu pro plánování.

Zatímco Leksellova spolupráce s radiofyziky připravila teoretickou bázi radiochirurgie [5, 9, 17, 20], se svými klinickými spolupracovníky prověřoval v pilotních studiích další indikace: vestibulární schwannomy [14], arteriovenózní malformace [21], pineální tumory [3] a radiační hypofyzektomií [4]. Současně propracovávali všechny prvky stereotaktického systému – od sádrové přílby přes hliníkový fixační rám až po současný „G-frame“ umožňující užití všech dosavadních zobrazovacích metod a širokou škálu stereotaktických postupů.

K rozvoji radiochirurgie zásadním způsobem přispěly v sedmdesátých letech počítače, jednak k přímému zobrazování léčeného cíle pomocí počítačové tomografie (CT), nukleární magnetické rezonance (MR) a počítačové subtrakční angiografie (DSA), jednak k rychlému a přesnému vypracovávání ozařovacích plánů. Radiochirurgická metoda se dostala po prvních dvou desetiletích z fáze klinických experimentů do fáze rutinního užití. Metoda dosud užívaná jen ve Stockholmu se začala šířit do světa. V osmdesátých letech dostal výrobce přístroje první objednávky ze zahraničí – z Buenos Aires, pak ze Sheffieldu, Bergenu a Pittsburgu. Výrobce připravil novou verzi přístroje vybavenou větším počtem kolimátorů s průměry od 4 do 18 mm a označil ji chráněným názvem Leksellův gama nůž (LGK™). V dalším časovém vývoji poptávka po přístroji narůstala a s rozšiřováním výroby docházelo i k žádoucími inovacím. Po prvním modelu „U“ byl modifikován další model „B“ tak, aby byla usnadněna výměna zdrojů záření, která je žádoucí po uplynutí

poločasu rozpadu. Na frekventovaných pracovištích je výměna prováděna po 6–7 letech. Další inovace přinášela v modelu „C“ částečnou robotizaci manuálních úkonů, a tím zvýšila přesnost a spolehlivost procesu ozáření i frekvenci léčených pacientů. Nejnovější úpravy v modelu „Perfexion“ posilují robotizační prvky, zlepšují komfort pacienta při ozáření a rozšiřují možnosti aplikace ozáření gama nožem na celou oblast hlavy i krku. Pochopitelně se zlepšují i počítačové plánovací systémy (původní systém KULA byl nahrazen GammaPlanem v několika následně zdokonalovaných verzích).

Proniknutí gama nože na americká pracoviště (1987) bylo rozhodujícím podnětem pro šíření metody do celého světa. Zatímco v prvních dvou desetiletích probíhaly klinické experimenty a frekvence radiochirurgicky léčených pacientů byla průměrně jeden týdně, v devadesátých letech 20. století začal počet pracovišť ve světě a léčených pacientů exponenciálně narůstat. V současné době je instalováno na celém světě 266 LGKTM přístrojů. Bylo na nich radiochirurgicky odléčeno více než 400 000 pacientů. Počet odléčených pacientů v různých centrech značně kolísá. Současný celosvětový průměr na jedno pracoviště je 285 pacientů ročně. Křivka rozvoje radiochirurgie zatím nedosáhla svého platů.

Léčebné výsledky jsou na většině radiochirurgických pracovišť systematicky vyhodnocovány a statisticky zpracovávány, nyní již i s dlouhodobým poradiačním sledováním. Zkušenosti jsou prezentovány na pravidelných dvouletých mezinárodních konferencích pořádaných Společností uživatelů gama nože (Leksell Gamma Knife Society). Přitom probíhá srovnávání i s ostatními radiochirurgickými technikami s užitím lineárních urychlovačů a ozařováním těžkými částicemi ze synchrocyklotronu.

Po téměř padesátiletém vývoji se radiochirurgie etablovala jako významná neurochirurgická disciplína; počty léčených pacientů, dosahované léčebné výsledky a pokračující metodický rozvoj ukazují její význam. Je pochopitelné, že nastíněný vývoj neprobíhal vždy bez konfliktů. Zprvu to byly kompetenční spory s radioonkology, kteří nepovažovali neurochirurgy za odborně připravené pro radiační léčbu. Způsob provádění radiochirurgie však tento konflikt vyřešil přirozeným způsobem. Jak při vypracovávání metody, tak při jejím provádění šlo vždy o týmovou spolupráci. Vedle neurochirurgů zajišťovali svůj

díl práce radiofyzici, radioonkologové a neuroradiologové. Tak jako vznikla koncepce radiochirurgie v rukou neurochirurga využívajícího stereotaktické metody, tak i indikační zodpovědnost, plánování ohraničené radiace a sledování léčebného výsledku v časném i pozdním odstupu byly doménou neurochirurgie. Pro zajištění co nejlepších léčebných výsledků však musela nutně spolupracovat s řadou zainteresovaných oborů, takže radiochirurgie se stala příkladem multidisciplinární spolupráce. Tuto spolupráci usměrňoval společný cíl co nejlepšího léčebného výsledku pro pacienta.

Poněkud paradoxně nejdéle přetrvávají částečné animozity v řadách samotných neurochirurgů. Jejich zdrojem mohou být zcela opačné představy o optimálním léčebném kritériu, kterého má být léčbou dosaženo. Nejlépe je to patrné u benigních nádorů. Pro otevřenou operaci vyléčení předpokládá úplné odstranění nádoru. To však může být spojeno s různě velkým rizikem podle lokalizace nádoru, celkového stavu nemocného, technických možností, které má operatér k dispozici, a podle jeho operačních zkušeností. Pooperační hojení a rekonvalescence si mohou vyžádat několikaměsíční nemocnost. Proti tomu stojí cíl radiochirurgické léčby, kterým je permanentní inaktivace nádoru jeho ohraničeným ozářením. Inaktivovat se může nejenom růst nádoru tím, že se zabrání schopnosti dělení buněk, ale může se zastavit i endokrinní sekrece buněk. Rizika i léčebná zátěž jsou u fokálního ozáření podstatně nižší než při otevřené operaci, pokud velikost nádoru nepřekročí průměr 3 cm. Poradiační hojení probíhá velmi pomalu, takže teprve zobrazovací kontroly po několika letech ukáží, zda je možné považovat nádor za vyléčený. Během léčby i po ní se pacientova kondice nezhoršuje, takže pokračuje ve své obvyklé životosprávě.

Obě metody tedy mohou docílit vyléčení benigního nádorového onemocnění, děje se tak ale za různých okolností. Jejich zhodnocení záleží jak na doporučujícím lékaři, tak na pacientovi. Pokud je šance na léčebný efekt stejná, pacient upřednostňuje bezpečnější a méně zatěžující léčbu. Tuto nespornou výhodu minimálně invazivní radiochirurgie někteří klasičtí neurochirurgové považují za iritující a opovržlivě konkurující. Kvůli tomuto předsudku neakceptují ani dlouhodobé, statisticky doložené studie léčebných výsledků radiochirurgie. Považují je spíš

za hru čísel než za faktické vodítko umožňující chirurgovi, aby nezaujatě doporučil pacientovi léčebný postup, který nejlépe odpovídá specifickému charakteru jeho onemocnění.

Taková nedorozumění jsou naštěstí stále vzácnější, informovaná spolupráce většinou převažuje a je prospěšná nejenom pro pacienty. Podporuje srovnávací studie mikrochirurgické a radiochirurgické a stimuluje technický pokrok v obou těchto směrech.

Literatura

- ANDERSSON B., LARSSON B., LEKSELL L. et al. Histopathology of the late radiosurgical lesions in the goat brain. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1970; 9: 385–394.
- BACKLUND E. O. The history and development of radiosurgery. In: LUNSFORD L. D. ed. *Stereotactic Radiosurgery Update*. New York: Elsevier, 1992; 3–9.
- BACKLUND E. O., RÄHN T., SARBY B. Treatment of pinealomas by stereotaxic radiation surgery. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1974; 13: 368–376.
- BACKLUND E. O., RÄHN T., SARBY B., et al. Closed stereotaxic hypophysectomy by means of ^{60}Co gamma radiation. *Acta Radion Ther Phys Biol* 1972; 11: 545–555.
- DAHLIN H., LARSSON B., LEKSELL L., et al. Influence of absorbed dose and field size on geometry of the radiation-surgical brain lesion. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1975; 14: 139–145.
- GRIFFIN B. R., WARCOLA S. H., MAYBERG M. R., et al. Stereotactic neutron radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *Medical Dosimetry* 1988; 13: 179–182.
- KJELLBERG R. N., DAVIS K. R., LYONS S., et al. Bragg-peak proton beam therapy for AVM of the brain. *Clin Neurosurg* 1983; 31: 248–290.
- LARSSON B., LEKSELL L., REXED B., et al. Effect of high energy protons on the spinal cord. *Acta Radiol* 1959; 51: 52–64.
- LARSSON B. Blood vessel changes following local irradiation of the brain with high energy protons. *Acta Soc Med Uppsala* 1960; 65: 61–71.
- LAWRENCE J. H., TOBIAS C. A., LINFOOT J. A., et al. Heavy particle therapy in acromegaly and Cushing's disease. *JAMA* 1976; 235: 2307–2310.
- LEKSELL L. The stereotactic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 1951; 102: 316–319.
- LEKSELL L. Cerebral radiosurgery I. Gammatalamotomy in two cases of intractable pain. *Acta Chir Scand* 1968; 134: 585–595.
- LEKSELL L. Stereotactic radiosurgery in trigeminal neuralgia. *Acta Chir Scand* 1971; 137: 311–314.
- LEKSELL L. A note on the treatment of acoustic tumors. *Acta Chir Scand* 1971; 137: 763–765.
- LEKSELL L., BACKLUND E. O. Stereotactic gammacapsulotomy. In: HITCHCOCK E. R., BALLANTINE H. T., MEYERSON B. M., eds. *Modern Concepts in Psychiatric Surgery*. Amsterdam: Elsevier, 1979; 213–216.
- LUNSFORD L. D. Lars Leksell, Notes at the Side of a Raconteur. *Stereotact Funct Neurosurg* 1996–1997; 67 (3–4): 153–168.
- MAIR W., REXED B., SOURANDER P. Histology of the surgical radiolesion in the human brain as produced by high energy protons. *Radiat Res* 1967; Suppl 7: 389–394.
- MINAKOVA E. I., KRYMSKIY V. A., LUCHI E. I., et al. Proton therapy in clinical neurosurgery (In Russian). *Med Radiol (Moscow)* 1987; 32: 36–42.
- REXED B., MAIR W., SOURANDER P., et al. Effect of high energy protons on the brain of the rabbit. *Acta Radiol* 1960; 53: 289–299.
- SARBY B. Cerebral radiation surgery with narrow gamma beams. Physical experiments. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1974; 13: 425–444.
- STEINER L., LEKSELL L., GREIGTZ T., et al. Stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. Report of a case. *Acta Chir Scand* 1972; 138: 459–64.
- TOBIAS C. A., ANGER H. O., LAWRENCE J. H. Radiologic use of high energy deuterons and alpha particles. *Am J Roentg Rad Ther Nucl Med* 1952; 67: 1–27.

2 Fyzikální principy radiochirurgie

J. Novotný

Stereotaktická radiochirurgie (SR) [1, 3, 7, 8, 10] představuje léčbu mozkových lézí pomocí externího ozáření svazky ionizujícího záření. K lokalizaci cílového ložiska slouží stereotaktické zobrazovací metody [1, 3, 7, 10]. Cílem SR je aplikace dostatečně vysoké dávky ionizujícího záření do stanoveného cílového objemu dané velikosti, tvaru a lokalizace, aby se vyvolal požadovaný radiobiologický efekt v ozařovaném objemu za současného šetření okolní zdravé mozkové tkáně. Ve srovnání s externí frakcionovanou radioterapií jsou při SR ozařované cílové objemy většinou menší, léčba je aplikována v jediné frakci a účinná dávka je také ideálně konformní. Radiobiologické předpoklady tolerance okolní zdravé tkáně limitují velikost ozařovaného ložiska na maximální průměr 3–4 cm.

Určitou možností překlenutí hranice limitujícího objemu a zohlednění radiobiologie některých nádorových procesů může být stereotaktická radioterapie (SRT) [1, 3, 7, 8, 10]. Při této metodě jsou využity stejné principy lokalizace a následného ozáření cílového objemu jako při SR, ale místo jednorázového ozáření je zvolen optimální frakcionační režim.

V současné době lze SR či SRT rozdělit dle užívaného zdroje záření a technického řešení do tří nezávislých metod:

- izocentricky fokusované gama záření z velkého počtu radioaktivních zdrojů (Leksellův gama nůž) [1, 8, 11],
- izocentricky fokusované záření X z lineárního urychlovače nebo gama záření z terapeutického ozařovače [1, 3, 8, 11, 12],
- těžké nabitě částice produkované urychlovačem částic [1, 8, 11].

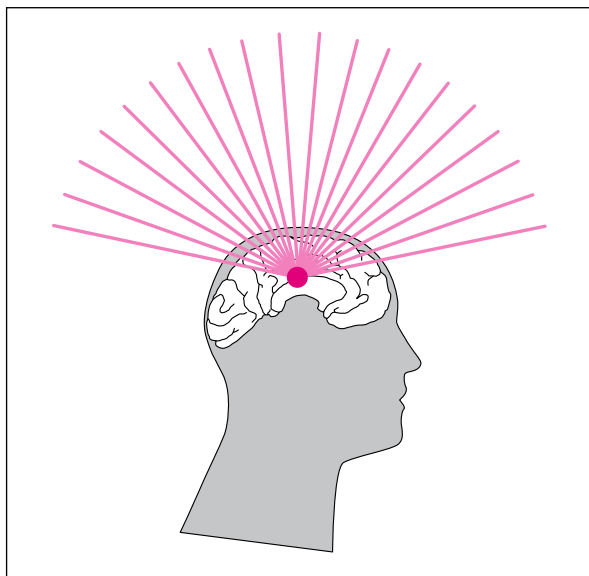
Z hlediska rozšíření výše zmíněných systémů a počtu léčených pacientů dominují jednoznačně první dvě metody. V České republice jsou v době vzniku této knihy v provozu celkem tři SR či SRT systémy: Leksellův gama nůž AB, Elekta, Švédsko (Nemocnice Na Homolce, Praha od roku 1992) a BrainLAB (Brainlab Německo) systém pro lineární urychlovač (FN Motol, Praha od roku 2000 a Masarykův onkologický ústav, Brno od roku 2004).

Z definice stereotaktické radiochirurgie je zřejmé, že při její aplikaci se setkáváme s dvěma zásadně odlišnými fyzikálními problémy, tj. za prvé čistě geometrickými problémy zobrazení a určení místa, které chceme léčit, a za druhé s volbou, fokusací, dozimetrickými a radiobiologickými účinky ionizujícího záření na tkáň. Pro správnou léčbu musíme zajistit správnost a přesnost obou typů parametrů. Oba tyto fyzikální problémy budou proto pojednány podrobněji odděleně, protože mají zásadní vliv na kvalitu radiochirurgické léčby.

2.1 Fyzikální principy stereotaktické radiochirurgie nebo radioterapie

Fyzikální princip stereotaktické metody léčby ionizujícím zářením budeme dokumentovat na příkladu Leksellova gama nože. V Leksellově gama noži jsou používány fotony vznikající při radioaktivní přeměně radionuklidu ^{60}Co na ^{60}Ni . Energie emitovaných fotonů, které vznikají při této radioaktivní přeměně, jsou 1,17 MeV a 1,33 MeV (střední energie fotonů činí 1,25 MeV). Vzhledem k tomu, že fotony nejsou nositelem náboje, dochází v monoenergetickém svazku k exponenciálnímu snížení počtu fotonů

s rostoucí hloubkou průniku do daného materiálu. Výsledná hloubková dávková křivka bude záviset na primárním spektru fotonového svazku, jeho kolimaci, velikosti svazku a materiálu, ve kterém se svazek absorbuje. Dávka bude nejprve směrem od povrchu narůstat do své maximální hodnoty, která je pro danou energii fotonového svazku, geometrické uspořádání a absorpční materiál charakterizována vždy určitou hloubkou. Dále dávka s rostoucí hloubkou exponenciálně klesá. Průběh dávky s hloubkou v materiálu (hloubkové dávkové křivky) pro gama záření ^{60}Co a X záření o energii 4 MV a 6 MV je na obr. 2.1 (viz barevná příloha). Z grafu je patrné, že průběh hloubkové dávkové křivky od jediného fotonového svazku je pro SR či SRT nevýhodný (dostáváme vysokou dávku těsně pod povrchem vstupu svazku a relativně nízkou dávku v oblasti, kde se nacházejí cílové ozařované objemy v kranii). K získání vysoké absorbované dávky v cílovém ložisku za současné minimalizace dávky do okolní zdravé tkáně v případě fotonových svazků je nutné použít velkého počtu kolimovaných izocentrických svazků (tedy svazků, které se protínají v jediném „bodě“ – izocentru). Pochopitelně „bodem“ zde rozumíme objem, kde je vysoká koncentrace dávky, a jeho velikost je zhruba určena velikostí použitého kolimátoru. Tento jednoduchý princip je znázorněn na



Obr. 2.2 Znáznornění principu kolimovaných izocentrických svazků v předpokládané ozařované lézi

obr. 2.2. Výsledný dávkový profil ze všech zdrojů v tomto objemu pak představuje průběh dávky, kdy v místě cílového ložiska, kde se protínají všechny svazky (u Leksellova gama nože 201 svazků), dostáváme maximální absorbovanou dávku za současného prudkého spádu dávky do okolí. Jako příklad jsou uvedeny na obr. 2.3 (viz barevná příloha) dávkové profily Leksellova gama nože pro čtyři různé velikosti kolimátorů. Zcela obdobným způsobem probíhá stereotaktická radioterapie nebo radiochirurgie na lineárním urychlovači, kde množství svazků je realizováno většinou pohybem malého kruhového svazku po několika obloucích.

2.2 Základní charakteristiky účinku ionizujícího záření na živé systémy

Interakce ionizujícího záření se živými systémy se řídí týmiž fyzikálními zákony jako interakce záření s látkou vůbec. Rozdíl spočívá především v tom, že biologické systémy mají vysoký stupeň hierarchické organizace, tj. jednotlivé jednotkové objemy mají funkčně značně rozdílné postavení, takže důsledky ovlivnění tohoto nebo onoho jednotkového objemu se mohou zásadně lišit. Další specifickou vlastností živých systémů je schopnost reparace, opravy poškození. Reparační procesy v živých soustavách jsou aktivní děje naprogramované v genetické výbavě buněk a zajištěné na vyšší úrovni složitými regulačními mechanismy. Ozáření biologického systému generuje souslednost procesů, které se dají zobrazit na časové ose – obr. 2.4. Zásadně lze rozlišit tři základní fáze:

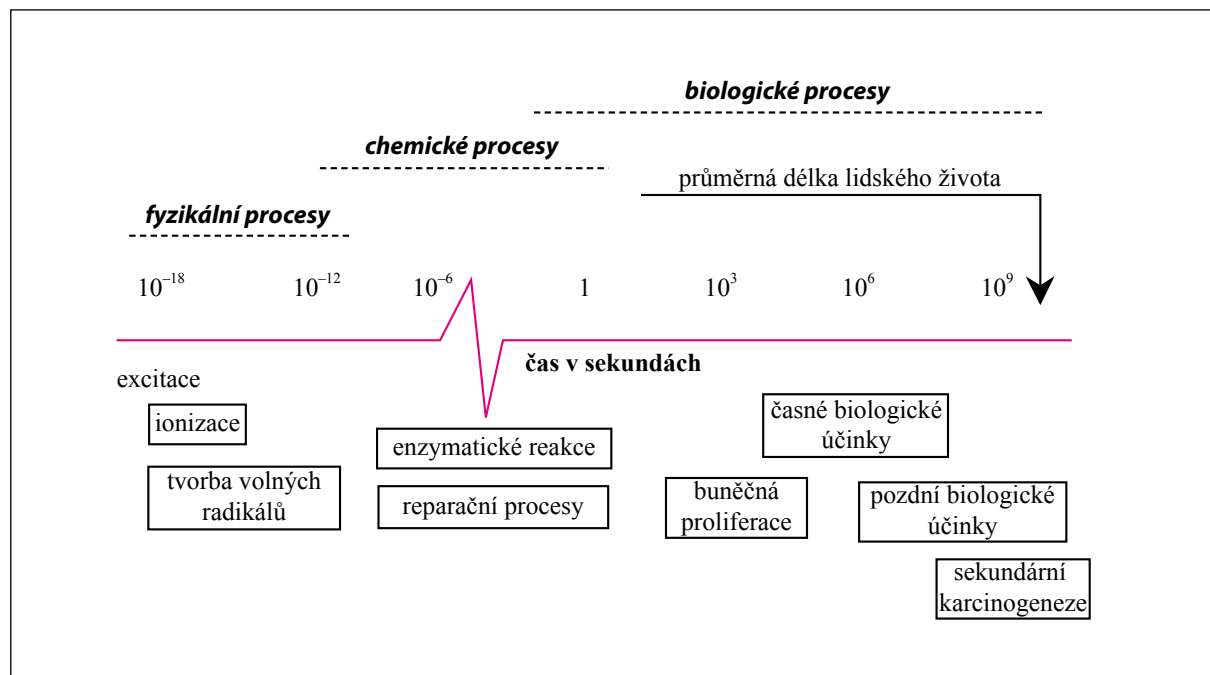
- Fyzikální fáze*, která sestává z interakčních procesů ionizujícího záření s atomy, z nichž je biologický systém vytvořen. Průchod sekundárního elektronu s vysokou energií molekulou DNA trvá přibližně 10^{-18} sekundy a asi 10^{-14} sekundy než přejde přes celou buňku. V této fázi probíhají interakce především s orbitálními elektrony za tvorby ionizací nebo excitací atomů nebo molekul. Jestliže mají uvolněné elektrony dostatečnou energii, mohou vytvářet opět další ionizace a excitace atomů nebo molekul, což má za následek

vytváření kaskádního procesu ionizace a excitace. Pro absorbovanou dávku 1 Gy je vytvořeno přibližně 10^5 ionizací v objemu každé ozářené buňky o rozměru zhruba 10 μm .

- b) *Chemická fáze* popisuje časový úsek, ve kterém poškozené atomy a molekuly reagují s ostatními buněčnými komponenty rychlými chemickými reakcemi. Ionizace a excitace vedou k narušení chemických vazeb mezi atomy a molekulami a ke tvorbě volných radikálů. Tyto radikály jsou značně aktivní a reagují celou řadou následných reakcí až k úplnému znovuoustavení elektronické rovnováhy v systému. Reakce volných radikálů jsou ukončeny v časovém intervalu asi jedné milisekundy (ms) od počátku interakce záření. Důležitou charakteristikou chemické fáze je konkurence mezi zachytovými reakcemi, jako např. se sulphydrylovými sloučeninami, které inaktivují volné radikály, a fixačními reakcemi, které vedou ke stabilním chemickým změnám v biologicky důležitých molekulách.
- c) *Biologická fáze* zahrnuje všechny následné procesy. Tato fáze začíná enzymatickými reakcemi, které se odehrávají na zbylých chemicky poško-

zených molekulách. Převážná většina poškození, např. na DNA, je úspěšně reparována. U některých ojedinělých poškození nedojde k reparaci a tyto mohou vést až k buněčné smrti. Buňky potřebují určitý čas k odumření, zvláště po malých dávkách záření může dojít ještě k několika mitotickým dělením (5–6) před jejich smrtí. Sekundárním účinkem buněčné smrti je kompenzační proliferace buněk, která se objevuje u zdravých i nádorových buněk. V pozdějším období po ozáření zdravé tkáně se objevují tzv. pozdní reakce (účinky) záření, které mohou probíhat po zbytek života biologického systému. Mezi ně patří např. fibróza tkání nebo vznik sekundárních nádorů. Je tedy zřejmé, že pozorovatelné účinky záření se mohou projevit i po mnoha letech od vlastního ozáření v závislosti na druhu ozářených tkání.

Prvé dvě fáze účinku ionizujícího záření na biologické systémy budou popsány podrobněji v této kapitole, biologická fáze účinků ionizujícího záření bude podrobně probrána v kapitole věnované radiobiologii.



Obr. 2.4 Znáznornění časového vývoje jednotlivých procesů po ozáření biologického systému; adaptováno ze Steel [13]

2.2.1 Interakce ionizujícího záření s látkou

Při průchodu ionizujícího záření látkou je buď veškerá, nebo část energie přenesena na látku. Proces absorpce energie a rozptylu jakéhokoliv druhu záření může být popsán a vysvětlen interakcemi mezi částicemi ionizujícího záření a látky, přičemž o charakteru interakce rozhoduje nejen energie ionizujícího záření, ale i druh interagujících částic. U nabitých částic (elektrony, pozitrony, těžké částice) probíhá energetická ztráta postupně podél celé dráhy částice látkou, což je dáno působením elektromagnetických sil mezi prolétající částicí a elektromagnetickými poli atomů a molekul látky. Interakce fotonů (částice elektromagnetického záření mající nulový náboj) jsou fundamentálně odlišné. Foton se látkou šíří přímočařeji do místa střetu s částicí látky. Při střetu s částicí ztrácí foton velkou část nebo všechnu svou energii.

Vzhledem k tomu, že převážná většina radiochirurgických operací probíhá ozařováním s fotonovými svazky (gama záření radionuklidů nebo produkovaného brzděného záření X lineárními urychlovači), pozornost interakce ionizujícího záření s látkou bude soustředěna pouze na interakci fotonů. Podrobný popis interakcí všech druhů ionizujícího záření lze nalézt v základní dozimetrické literatuře [6, 9].

2.2.2 Základní procesy absorpce záření v látce

Procesy zahrnující interakci terapeutických fotonových svazků s látkovým prostředím budou diskutovány v této kapitole se zdůrazněním vlivu těchto procesů na obecně pozorované charakteristiky dávkové distribuce od fotonových svazků. Absorpci energie fotonových svazků lze shrnout do čtyř základních kroků:

- zeslabení fotonových svazků absorpcí a rozptylem,
- přenosem energie na tzv. sekundární nabitě částice,
- transportem nabitých částic,
- depozicí energie nabitých částic.

Jestliže jsou interakce ionizujícího záření typu „všechno nebo nic“, pak zeslabení svazku fotonů se stejnou energií procházejících látkou stejným směrem je popsáno exponenciálním zákonem. Jestliže dopadá na povrch látky N_0 fotonů, pak po průchodu látkou lze v hloubce x nalézt redukovaný počet fotonů $N(x)$, který lze vypočíst ze vztahu:

$$N(x) = N_0 e^{-\mu x} \quad (1)$$

Kde μ je znám jako lineární součinitel zeslabení a je to míra toho, jak rychle jsou fotony odstraňovány ze svazku. Velká hodnota μ znamená, že původní fotony jsou odstraněny po průchodu tenkou vrstvou materiálu. Je nutné poznamenat, že „odstranění“ fotonů ze svazku znamená buď, že fotony byly plně absorbovány (při fotoelektrickém jevu nebo tvorbě párů), nebo rozptýleny (např. při Comptonově rozptylu) za vzniku fotonů nižších energií.

Vzhledem k tomu, že interakce fotonů probíhá s jednotlivými atomy, pravděpodobnost že foton bude interagovat někde ve vrstvě materiálu závisí na celkovém počtu atomů ve směru jeho dráhy. Tudíž absorpce záření závisí na množství materiálu, kterým svazek prochází a ne na jeho distribuci. Je proto účelné popsat absorpční proces způsobem, který nezávisí na hustotě materiálu, ale pouze na jeho složení. Toho lze dosáhnout definováním hmotnostního součinitele zeslabení μ_p :

$$\mu_p = \mu/\rho \quad (2)$$

kde ρ je měrná hustota materiálu. To znamená, že μ_p je stejný pro vodu, led i vodní páru, zatímco μ se bude značně lišit. Celkový účinek vrstvy látky daného materiálu může být tudíž popsán hmotnostním součinitelem zeslabení, který je charakteristický pro látku určitého chemického složení a danou energii fotonového svazku.

Při každé interakci je část nebo celá energie fotonů přenesena na tzv. sekundární nabitě částice. Tuto skutečnost popisuje lineární součinitel přenosu energie μ_{tr} . Vztah mezi lineárním součinitelem zeslabení a lineárním součinitelem přenosu energie lze jednoduše odvodit ze vztahu (3), kde E_{tr} je střední energie přenesená ve formě kinetické energie nabitým částicím a E je původní kinetická energie fotonů.

$$\mu_{tr} = \mu (E_{tr}/E) \quad (3)$$

Lze tudíž psát:

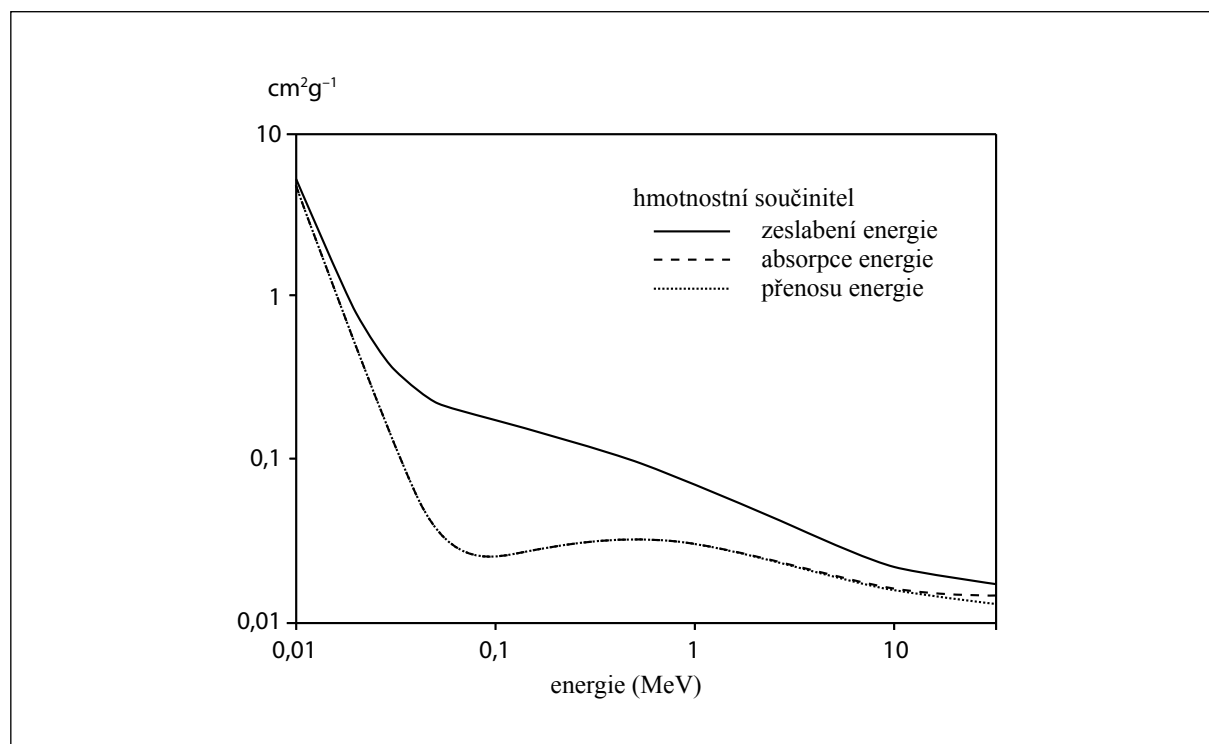
$$\mu_{en}/\rho = \mu_{tr}/\rho (1-g) \quad (4)$$

Je nutno zdůraznit, že μ_{tr} musí být vždy menší než μ , protože část přenesené energie nemůže být větší než původní energie fotonů. Obdobně jako u hmotnostního součinitele zeslabení μ_p můžeme i zde definovat hmotnostní součinitel přenosu energie podělením součinitele lineárního přenosu energie hustotou materiálu, tj. μ_{tr}/ρ .

Patrně mnohem důležitější než lineární přenos energie látky je část energie fotonů, která je přenesena a posléze absorbována v látce. Tuto veličinu charakterizuje hmotnostní součinitel absorpce energie μ_{en}/ρ , který je menší než μ_{tr}/ρ o frakci g , kde g je střední část energie přenesená nabitým částicím, která není deponována při kolizích s orbitálními elektrony. Tato frakce energie zahrnuje především část energie potřebnou na vytvoření brzdného záření sekundárními nabitými částicemi a malou část energie z anihilace pozitronů (při interakčním procesu tvorby párů) než ztratí svoji kinetickou energii.

Hmotnostní součinitel absorpce energie je užít při různých výpočtech základních dozimetrických veličin, jako např. kerry nebo dávky. Je to právě změna μ_{en}/ρ součinitele pro látky o složení se středním atomovým číslem Z , který je zodpovědný za prudkou změnu v absorbované dávce pro dvě různé sousedící látky, např. kost a měkkou tkáň. Navíc energetická závislost koeficientu μ_{en}/ρ zvyšuje rozdíl v absorbované dávce mezi dvěma různými materiály. Např. hodnoty μ_{en}/ρ pro měkkou tkáň a kost se více liší pro nižší energie fotonů (kdy převládá interakce fotoelektrickým jevem) než pro střední energie fotonů (kdy je rozhodující Comptonův rozptyl).

Pokud je ozařovaná látka složena z několika různých prvků, pak hmotnostní součinitel přenosu energie i hmotnostní součinitel absorpce energie lze vyjádřit jako vážený součet příslušející jednotlivým elementům v látce přes jednotlivé elementy látky, např.:



Obr. 2.5 Hmotnostní součinitel absorpce energie, součinitel přenosu energie a hmotnostní součinitel zeslabení fotonových svazků v závislosti na jejich energii

$$\mu_{en}/\rho = \sum f_i (\mu_{en}/\rho)_i \quad (5)$$

kde f_i představuje hmotnostní zlomek z jednotlivých elementů i obsažených v látce, $(\mu_{en}/\rho)_i$ hmotnostní součinitel absorpce energie i složky látky.

Na obr. 2.5 jsou podány hodnoty různých výše uvedených součinitelů v závislosti na energii fotonů. Strmý vzestup hodnot všech součinitelů je patrný u nízkých energií fotonů, kde je fotoelektrický jev dominantním procesem. Dále je patrné, že pod energiemi zhruba 0,01 MeV se hmotnostní součinitel absorpce energie blíží hmotnostnímu součiniteli přenosu energie, neboť při vysokých energiích fotonů (> 10 MeV) je patrný rozdíl mezi $(\mu_{en}/\rho)_i$ a μ_{tr}/ρ v důsledku zvýšené produkce brzdného záření.

2.2.3 Fotoelektrický jev

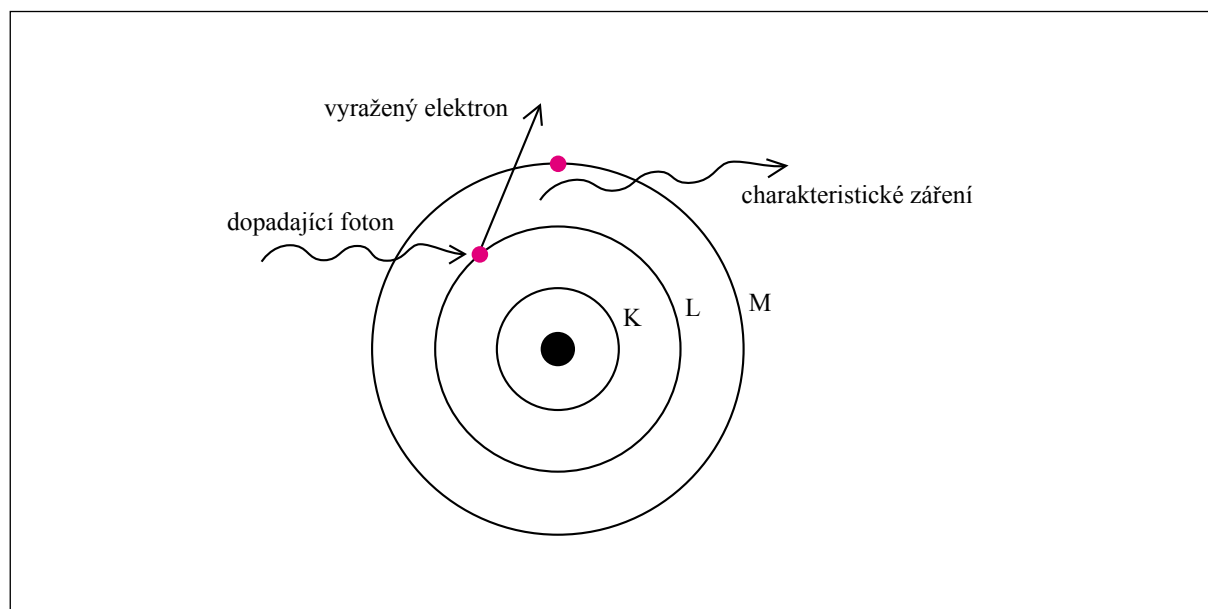
Po zavedení konceptu absorpce energie, přenosu energie a příslušných součinitelů přistupme k fyzikálnímu vysvětlení jednotlivých procesů a jejich závislosti na energii a na složení látky, se kterou interagují.

Při fotoelektrickém jevu fotony probíhá interakce fotonu s elektronem vázaným v atomu nebo

elektrony v pevné látce, které nejsou vázány na individuální atom, ale mohou být sdíleny ostatními atomy. Při atomovém fotoelektrickém jevu narazí foton do elektronu z vnitřního nebo vnějšího elektronového obalu a celá jeho energie je spotřebována na uvolnění elektronu z elektronové slupky. Použijeme-li Böhrovův model atomu, pak lze celý proces fotoelektrického jevu znázornit – obr. 2.6. Jestliže se interakce zúčastní elektron z vnitřní orbity, pak je nahrazen elektronem z vnější orbity za vzniku charakteristického fotonového záření, jehož energie je rovna rozdílu energií mezi jednotlivými orbitami v atomovém obalu. Avšak pro látky s nízkým atomovým číslem, které převážně tvoří živé systémy, je tento energetický rozdíl velmi malý (např. pro uhlík 0,3 keV), a proto je tato energie absorbována lokálně, tj. prakticky v místě interakce. Při tomto druhu interakce je prakticky energie fotonu E_p , zmenšená o vazební energii elektronu ve slupce E_b , předána ve formě kinetické energie elektronu E_k . Platí tedy:

$$E_k = E_p - E_b \quad (6)$$

Pravděpodobnost interakce částice bývá v subatomové fyzice vyjadřována veličinou účinný prů-



Obr. 2.6 Ilustrace fotoelektrické absorpce energie elektronem ze slupky L. Energie fotonu je zcela absorbována a přenesena na uvolněný elektron (minus vazební energie elektronu). Elektron ze slupky M nahradí vyražený elektron za vzniku charakteristického záření

řez. Účinný průřez lze intuitivně vnímat jako plochu terčových částic materiálu, která je vystavena dopadajícím částicím svazku, neboť se účinný průřez vyjadřuje v jednotkách plochy. Účinný průřez je v podstatě mikroskopickým vyjádřením výše zmíněné makroskopické veličiny hmotnostního součinitele zeslabení. Účinný průřez pro fotoelektrický jev σ_p je závislý na atomovém čísle látky Z , kde dochází k interakci, a to pro $Z > 16$ je σ_p úměrný $Z^{3,8}$ a pro $Z \leq 15$ je úměrný $Z^{3,0}$. Tento účinný průřez je také silně závislý na energii, a to E_p^{-3} . Fotoelektrický jev je tedy významný pro absorpční materiály s vysokým Z a při nízkých energiích. Pro hmotnostní součinitel absorpce energie, zmíněný výše, a látky s nízkým atomovým číslem Z nebo hmotnostním A (tkáň) je tedy možné psát:

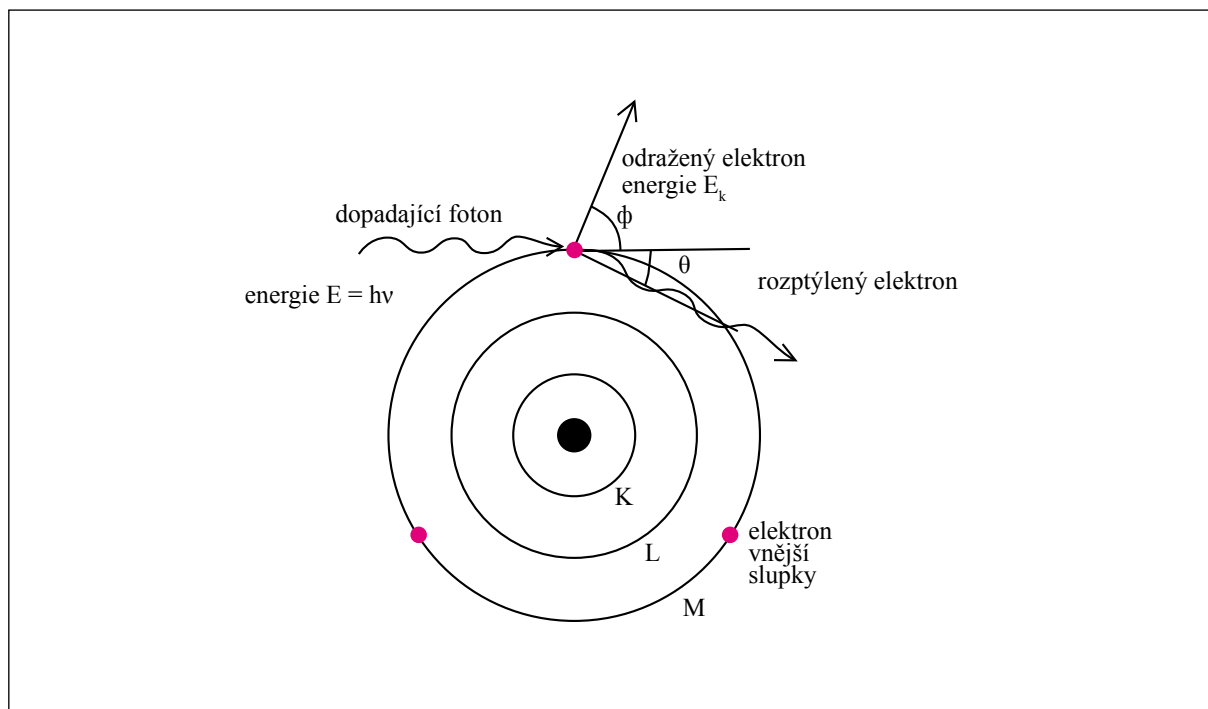
$$\sigma_{pe} \propto Z^{3,0} E_p^{-3} \quad (\mu/\rho) \propto Z^{3,0} E_p^{-3}/A \quad (7)$$

Závislost hmotnostního součinitele absorpce energie pro fotoelektrický jev na energii fotonů není

kontinuální, ale vyskytují se tu tzv. absorpční hrany, tj. dochází ke zvýšené absorpci při energiích, která je právě dostačující k vyrazení elektronu z hlubších orbit (K, L, M; viz obr. 2.6). Tyto hrany jsou charakteristické pro jednotlivé prvky.

2.2.4 Comptonův rozptyl

Nejdůležitějším fotonovým interakčním procesem pro svazky užívané v radioterapii je Comptonův rozptyl (jev). Ve skutečnosti v oboru energií od 200 keV do 2 MeV je to vlastně jediný významný proces absorpce v lidské tkáni. Jak je patrné z obr. 2.7, dopadající foton o energii E interaguje s volným nebo velmi slabě vázaným elektronem ve vnější slupce elektronového obalu atomu, přičemž elektron je při interakci odražen a odnáší si kinetickou energii E_k . Vzhledem k tomu, že vazební energie elektronů ve vnějších slupkách je zanedbatelná, má podle zákona o zachování energie má rozptýlený foton energii přibližně rovnou:



Obr. 2.7 Schematické znázornění Comptonova rozptylu. Dopadající foton s energií $E = hv$ interaguje s elektronem a udělí mu kinetickou energii E_k . Odražený elektron je rozptýlen pod úhlem ϕ a unikne z orbity, dopadající foton předá část energie odraženému elektronu a zbylá energie fotonu rovná $E_1 = hv_1$ je odnášena do další interakce