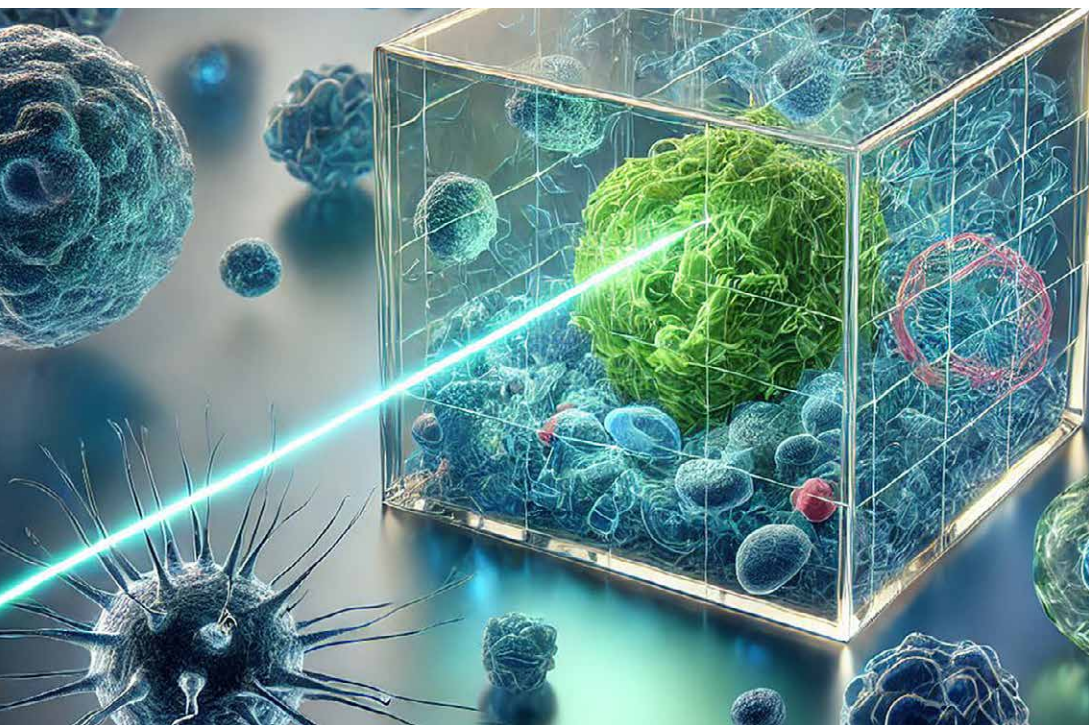


Renata Soumarová a kolektiv

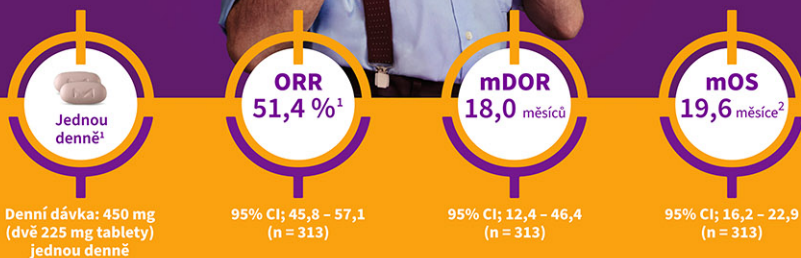
Radiační onkologie v kostce





Cílená léčba pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) a prokázanou mutací METex14 skipping^{1,*,**}

TEPMETKO®



CI – interval spolehlivosti; METex14 – exon 14 genu MET; NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic; ORR – celková četnost objektivních odpovědí; mDOR – medián trvání odpovědi; OS – celkové přežití

* Přípravek TEPMETKO jako monoterapie je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) se změnami vedoucími ke skipping mutacím exonu 14 (METex14) genu pro faktor mezenchymálně-epiteliálního přechodu, kteří vyžadují systémovou léčbu po předchozí léčbě imunoterapií a/nebo chemoterapií na bázi platiny¹

** Tento léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Reference: 1. TEPMETKO; Souhrn údajů o přípravku;

https://www.merckcz.com/content/dam/web/healthcare/biopharma/medimerc/czech-republic/spc/SPC_Tepmetko.pdf; 2. Mazieres J, et al.

Tepotinib Treatment in Patients With MET Exon 14-Skipping Non-Small Cell Lung Cancer: Long-term Follow-up of the VISION Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2023 Jun 4:e231962.

Zkrácená informace o přípravku TEPMETKO® (tepotinib)

Název přípravku a složení: TEPMETKO 225 mg potahované tablety. Jedna potahovaná tableta obsahuje 225 mg tepotinibu (ve formě hydrátu tepotinib-hydrochloridu). Indikace: Přípravek TEPMETKO jako monoterapie je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) se změnami vedoucími ke skipping mutacím exonu 14 (METex14) genu pro faktor mezenchymálně-epiteliálního přechodu, kteří vyžadují systémovou léčbu po předchozí léčbě imunoterapií a/nebo chemoterapií na bázi platiny. Dávkování a způsob podání: Léčba musí být zahájena lékárem se zkušenostmi v použití protinádorových přípravků a prováděna pod jeho dohledem. Před zahájením léčby přípravkem TEPMETKO má být přítomnost skipping mutací METex14 potvrzena validovanou testovací metodou. Doporučená dávka je 450 mg tepotinibu (2 tablety) užívané jednou denně. V léčbě se má pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos. Přípravek je určen k perorálnímu podání. Tableta (tablety) se užívá (užívají) s jídlem a má/mají se spolknout celá/celé, aby bylo zajištěno, že byla podána celá dávka. Nežádoucí účinky: Nejčastější nežádoucí účinky u ≥ 20 % pacientů s expozicí tepotinibu v doporučené dávce v posuzované indikaci jsou edém (77,3 % pacientů), hlavně periferní edém (65,6 %), nauzea (30,2 %), hypoaalbuminémie (28,5 %), průjem (27,8 %) a zvýšení hladiny kreatininu (27,1 %). Více informací v úplné verzi SPC. Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. Zvláštní upozornění: Při detekování přítomnosti mutací vedoucích ke skippingu METex14 ze vzorku tkáně nebo ze vzorku plazmy je důležité, aby byly zvoleny dostatečně validované a solidní testy. Pacienti mají být sledováni z hlediska plicních symptomů ukazujících na nežádoucí účinky podobné ILD. Hladiny jaterních enzymů (ALT a AST) a bilirubinu mají být monitorovány před zahájením léčby. Fertilita, těhotenství a kojení: Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem a po dobu nejméně 1 týdne po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Ženy používající systémové působící hormonální antikoncepční přípravky mají během léčby tímto přípravkem a nejméně po dobu 1 týdne po poslední dávce používat navíc bariérovou metodu. Mužští pacienti s partnerkami ve fertilním věku mají během léčby přípravkem a po dobu nejméně 1 týdne po poslední dávce používat bariérovou antikoncepční metodu. Kojení má být během léčby přípravkem a na dobu nejméně 1 týdne po poslední dávce přerušeno. Interakce: Ve srovnání s podáním samotného tepotinibu snížilo u zdravých pacientů současné podání jedné dávky 450 mg tepotinibu a silného induktoru karbamazepinu (300 mg dvakrát denně po dobu 14 dní) AUCinf tepotinibu o 35 % a Cmax tepotinibu o 11 %. Snížená expozice není klinicky významná. Uchovávaní: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávaní. Balení: blistr s 60 potahovanými tabletami. Registrační číslo: EU/1/21/1596/001. Držitel rozhodnutí o registraci: Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemsko. Datum poslední revize textu: 04/2024. Lék je vydáván pouze na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8. SPC.

Před předepsáním léčebného přípravku se, prosím, seznáme s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku, které obdržíte na adrese společnosti Merck spol. s r.o.

PRO VAŠE
DOSPĚLÉ PACIENTY
S HR+/HER2- mBC¹

IBRANCE[®]
palbociklib

**VY MĚŘÍTE
ÚSPĚCH
SMYSLUPLNÝMI
OKAMŽIKY.**

**PŘÍPRAVEK
IBRANCE
TAKÉ.¹**



Pfizer

Zkrácená informace o přípravku: IBRANCE[®] 125 mg, 100 mg, 75 mg potahované tablety. Složení: Palbociclibum odpovídající 125 mg, 100 mg, 75 mg v jedné potahované tabletě; a další pomocné látky. Indikace: Přípravek Ibrance je indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s pozitivním hormonálním receptorem (HR) a negativním receptorem lidského epidermálního růstového faktoru typu 2 (HER2) a to v kombinaci s inhibitory aromatázy, nebo v kombinaci s fulvestrantem u žen, které předtím užívaly hormonální léčbu. U pre- nebo perimenopauzálních žen je třeba endokrinní léčbu kombinovat s agonistou hormonu uvolňujícího luteinizační hormon. Dávkování a způsob podání: Doporučená dávka je 125 mg palbociclibu jednou denně po dobu 21 po sobě jdoucích dnů následovaná 7denní přestávkou v léčbě (režim 3/1), což představuje kompletní cyklus 28 dnů. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je přípustné snížení dávky na 100 mg nebo 75 mg jednou denně. Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Užívání přípravku obsahujících těžkou tečkovou. Zvláštní upozornění: U pre/perimenopauzálních žen, kterým je podáván přípravek Ibrance v kombinaci s inhibitory aromatázy, je nutná ablace ovarií nebo suprese agonistou LHRH. Palbociklib v kombinaci s fulvestrantem byl u pre/perimenopauzálních žen sledován pouze při současném podání LHRH agonisty. U pacientů léčených přípravkem IBRANCE v kombinaci s endokrinní léčbou se může vyskytnout těžké, život ohrožující nebo fatální ILD a/nebo pneumonitida. Přípravek Ibrance nesmí být podáván pacientům s viscerální krizí. U pacientů s neutropenií stupně 3 nebo 4 se doporučuje přerušit podávání dávky, snížení dávky nebo odložení zahájení léčebných cyklů. Pacienty je třeba sledovat, zda nejeví známky a příznaky infekce, a léčit je vhodným způsobem. Podávat s opatrností u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater a/nebo ledvin. Vyhnout se současnému podávání se silnými inhibitory/induktry CYP3A. Pacienty je třeba sledovat, zda nejeví známky a příznaky hluboké žilní trombózy a plicní embolie, a léčit je vhodným způsobem. Interakce: Silné inhibitory/induktry CYP3A. Fertilita, těhotenství a kojení: Pacienti ve fertilním věku musí během užívání přípravku IBRANCE používat vysoce účinnou metodu antikoncepce. U zvířat prokázána reprodukční toxicita. Není známo, zda se palbociklib vylučuje do lidského mateřského mléka, kojení má být během léčby přerušeno. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Má minimální vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Může způsobovat únavu, proto je nutná zvýšená opatrnost. Nežádoucí účinky: Nejčastější (≥ 20 %) nežádoucí účinky jakéhokoli stupně hlášené u pacientů dostávajících palbociklib v randomizovaných klinických studiích byly neutropenie, infekce, leukopenie, únava, nauzea, stomatitida, anémie, průjem, alopecie a trombocytopenie. Nejčastější (≥ 2 %) nežádoucí účinky stupně ≥ 3 byly neutropenie, leukopenie, infekce, anémie, zvýšená aspartátaminotransferáza (AST), únava a zvýšená alaninaminotransferáza (ALT). Předávkování: Může se objevit jak gastrointestinální toxicita (např. nauzea, zvracení), tak i hematologická toxicita (např. neutropenie) a je třeba poskytnout obecnou podpůrnou léčbu. Uchování: Žádné zvláštní podmínky. Balení: 21 potahovaných tablet v krabici. Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. Registrační číslo: EU/1/16/1147/010-018. Datum poslední revize textu: 17.10.2024. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku.

HR+/HER2- = pozitivní pro hormonální receptor, negativní pro receptor 2 lidského epidermálního růstového faktoru; mBC = metastatický karcinom prsu
1. IBRANCE[®] - Souhrn údajů o přípravku (SPC)

Pfizer



Váš partner
v personalizované léčbě
onkologických pacientů

Děkujeme společnostem, které v této publikaci inzerují nebo její vydání jiným způsobem podpořily (v abecedním pořadí):

Accord Healthcare s.r.o.

AMEDIS, spol. s r.o.

Amgen s.r.o.

Astellas Pharma, s.r.o.

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.

GlaxoSmithKline, s.r.o.

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Merck spol. s r.o.

Pfizer, spol. s r.o.

SERVIER s.r.o.

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.

ZENTIVA, k.s.

Renata Soumarová a kolektiv

Radiační onkologie v kostce

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 **restně stíháno**.

Automatizovaná analýza textů nebo dat ve smyslu čl. 4 směrnice 2019/790/EU a použití této knihy k trénování AI jsou **bez souhlasu nositele práv zakázány**.

prof. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA, a kolektiv

Radiační onkologie v kostce

Editori a autoři:

prof. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA (autorka a editorka)

Onkologická klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

Ing. Irena Koniarová, Ph.D.

Odbor lékařských expozic Státního ústavu radiační ochrany, v. v. i.

Onkologická klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská Českého vysokého učení technického

MUDr. Svatava Hrušková

Onkologická klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

Ing. Anna Negri

Onkologická klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

Recenzentky:

doc. MUDr. Iveta Kolářová, Ph.D.

Klinika onkologie a radioterapie Lékařské fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové

doc. MUDr. Hana Študentová, Ph.D.

Onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

Obrázky a fotografie pochází z archivu autorek, pokud není uvedeno jinak. Obrázky 3.3, 3.4 a 9.1 překreslil a upravil Jiří Hlaváček.

Cover Photo © „cells, radiotherapy, nuclei in a glass cube in the center, color blue and green, abstract shapes in the background, with more details on the cells, include different cell types, add beam of sharp light, make the light beam more dynamic, add shadows to the cells, change the angle of the light beam, make the beam of light more thin“ prompt. Copilot verze z 6. 2., 2025, Microsoft, 6. 2. 2025.

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2025

© Grada Publishing, a.s., 2025

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 9948. publikaci

Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová

Odpovědná redaktorka BcA. Radka Jančová, DiS.

Jazyková korektura Jana Křivánková, Eliška Belinová

Sazba a zlom Helena Nováková

Počet stran 264

1. vydání, Praha 2025

Vytiskla tiskárna FINIDR, s.r.o., Český Těšín

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 však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-7837-7 (ePub)

ISBN 978-80-271-7836-0 (pdf)

ISBN 978-80-271-5201-8 (print)

HRAZENO
od: 1. 1. 2025

Jsou světla, která

Nehasnou

JEMPERLI
(dostarlimab)

Podmínky úhrady:

S P: Dostarlimab je hrazen v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem k léčbě dospělých pacientek s primárně pokročilým nebo rekurentním endometriálním karcinomem s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (microsatellite instability high, MSI-H) nebo s deficitem systému opravy chybného párování bází (mismatch repair deficient, dMMR) ve stavu výkonnosti ECOG 0-1. Jedná se o pacientky nevhodné ke kurativní chirurgické léčbě a radioterapii, které dosud nebyly léčeny systémovou terapií pro pokročilé onemocnění; v případě předléčení adjuvanční chemoterapií muselo dojít k rekurenci onemocnění nejdříve po 6 měsících od jejího ukončení.

Dostarlimab je hrazen po maximální dobu 3 let nebo do progresu onemocnění či neakceptovatelné toxicity, dle toho, co nastane dříve. Progrese je z důvodu mechanismu účinku imuno-onkologické léčby verifikovaná opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4-8 týdnů. V případě předčasného ukončení kterékoliv ze součástí léčby (dostarlimab, karboplatina, paklitaxel) z důvodů toxicity je léčba ostatními složkami tohoto režimu nadále hrazena dle výše uvedených podmínek.



Obsah

Radiační onkologie v kostce.....	IV
Předmluva	IX
1 Úvod do radioterapie.....	1
1.1 Historie radioterapie	1
1.2 Základní principy a cíle radioterapie.....	7
2 Fyzikální aspekty radioterapie	13
2.1 Ionizující záření a jeho interakce s hmotou	13
2.2 Technologie v radioterapii.....	17
2.3 Plánování radioterapie a dozimetrie.....	24
3 Biologické aspekty radioterapie	35
3.1 Základy radiobiologie.....	35
3.2 Bystanderový efekt a další „necílené“ biologické mechanismy	44
4 Základy radiační ochrany.....	49
4.1 Základy radiační ochrany v radioterapii.....	49
4.2 Radiační ochrana personálu pracujícího v radioterapii.....	56
4.3 Radiační ochrana obyvatelstva	63
4.4 Radiační ochrana pacienta.....	64
4.5 Radiační ochrana při mimořádných situacích a radiologické události.....	66
5 Moderní technologie v radioterapii	74
5.1 Zobrazení pro přesné zaměření a plánování radioterapie	74
5.2 Techniky moderní zevní radioterapie a brachyterapie.....	77
6 Plánování a implementace léčebných plánů	87
6.1 Stanovení optimální dávky a frakcionace	87
6.2 Hodnocení kvality plánu radioterapie.....	89
7 Klinické indikace radioterapie.....	94
7.1 Obecné indikace a kontraindikace radioterapie.....	94
7.2 Nejčastější dotazy ohledně radioterapie.....	95
7.3 Vstupní vyšetření na radioterapii.....	97
7.4 Radioterapie u vybraných diagnóz.....	99
8 Specifické a zvláštní situace a skupiny pacientů	168
8.1 Radioterapie v těhotenství.....	168
8.2 Radioterapie u starších nemocných (Roeder F, 2023)	171
8.3 Radioterapie u dětí.....	175
8.4 Radioterapie u pacientů s kardiostimulátorem	178

8.5	Hereditární syndromy a radioterapie	181
8.6	Reiradiace	184
8.7	Urgentní indikace radioterapie.....	186
9	Kombinovaná terapie	189
9.1	Kombinace radioterapie a chemoterapie.....	189
9.2	Kombinace radioterapie a imunoterapie.....	192
9.3	Kombinace radioterapie a cílené léčby	196
9.4	Radiosenzibilizátory a radioprotektiva.....	199
9.5	Radioterapie a hypertermie.....	203
9.6	Radioterapie u oligometastického onemocnění a při oligoprogresi	204
9.7	Radioterapie a chirurgie	208
10	Výzvy a budoucnost radioterapie.....	211
10.1	Technologický pokrok a inovace v radioterapii	211
10.2	Umělá inteligence v radioterapii.....	213
10.3	Radiogenomika.....	215
11	Etické, právní a ekonomické aspekty v radioterapii.....	218
11.1	Etické aspekty v radioterapii.....	218
11.2	Informovaný souhlas s radioterapií	220
11.3	Ekonomické aspekty radioterapie	223
	Seznam zkratk	226
	Literatura	234
	Souhrn	243
	Summary	245
	Rejstřík	246



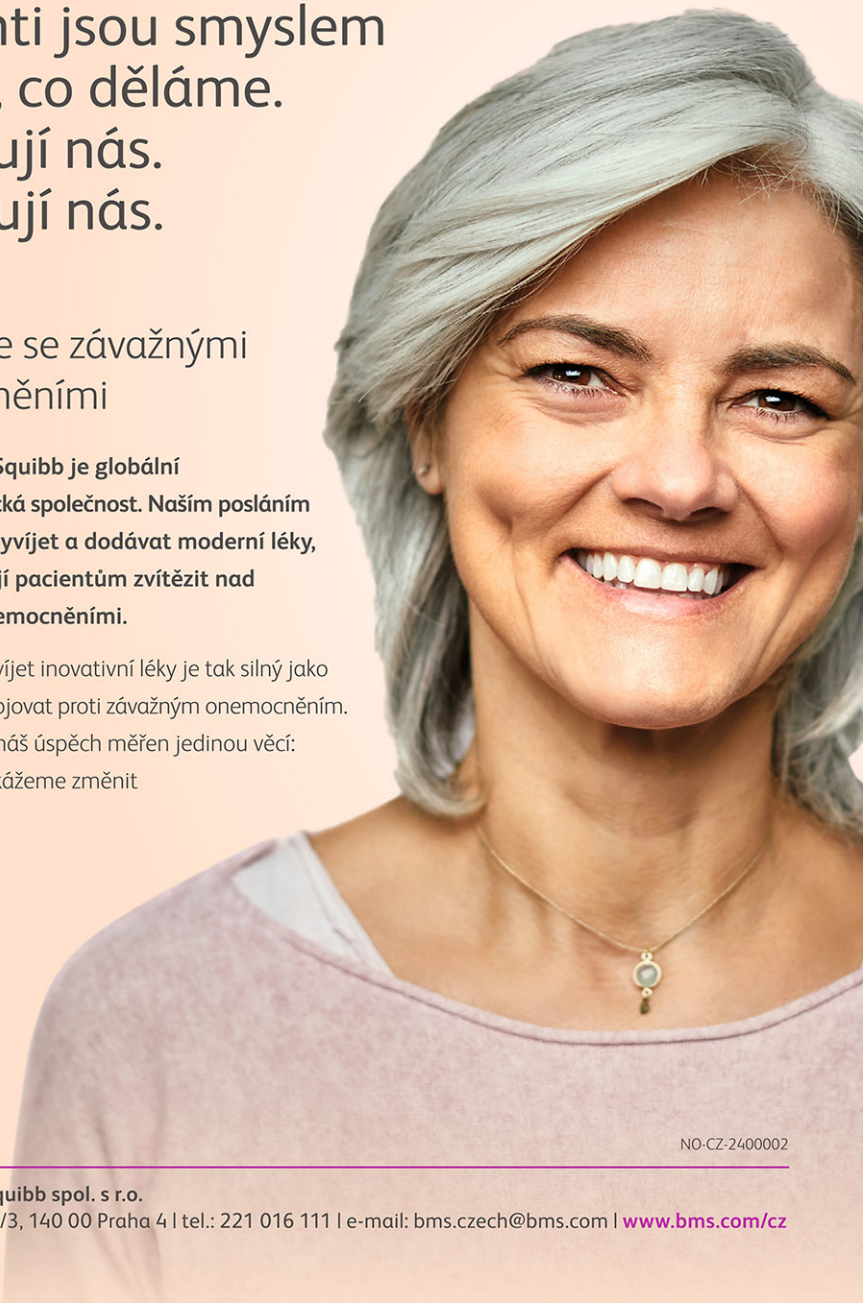
Pacienti jsou smyslem
všeho, co děláme.
Inspirují nás.
Motivují nás.

Bojujeme se závažnými
onemocněními

**Bristol Myers Squibb je globální
biofarmaceutická společnost. Naším posláním
je objevovat, vyvíjet a dodávat moderní léky,
které pomáhají pacientům zvítězit nad
závažnými onemocněními.**

Náš závazek vyvíjet inovativní léky je tak silný jako
vůle pacientů bojovat proti závažným onemocněním.
Nakonec bude náš úspěch měřen jedinou věcí:
jak úspěšně dokážeme změnit
životy pacientů.

NO-CZ-2400002



Předmluva

Radioterapie je moderním a rychle se vyvíjejícím lékařským oborem, který zahrnuje rozsáhlou vědní oblast včetně fyziky, radiobiologie, radiální ochrany apod. Na druhou stranu je to obor klinický, který je jedním ze základních pilířů léčby nádorových onemocnění.

Výhodou radioterapie je její všestrannost a možnost kombinace s dalšími metodami léčby. To s sebou nese i celou řadu specifických situací na straně pacienta (těhotenství, vyšší věk, genetické syndromy apod.) a možnost volby různých ozařovacích technik na straně metody (zevní radioterapie, brachyterapie, stereotaktická radioterapie apod.).

Stále více je využívána protinádorová multimodální léčba včetně současného podávání radioterapie a systémové léčby, což má své výhody, ale i svá úskalí. Výzvou je zejména kombinace radioterapie s léčbou cílenou a imunoterapií.

Významnou a zajímavou část radioterapie také tvoří rychle se rozvíjející „hardware“, tzn. nové technologie používané v různých fázích léčby zářením, které umožňují vysoce přesnou, cílenou radioterapii s minimálním ozařením okolních zdravých tkání.

Naší ambicí ale nebylo napsat učebnici, spíše „populárně naučnou“ knihu vysvětlující některé pojmy a fungování radioterapie pro zdravotníky a odborníky, které zajímá třeba pouze některá část léčby zářením. Proto jsou kapitoly spíše stručnější a doplněné řadou fotografií z praxe. Obsah kapitol se záměrně někdy částečně překrývá, aby si každý mohl najít konkrétní informace bez nutnosti systematického studia celé knihy.

ZENTIVA



Zentiva, k.s., marketingové oddělení
U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10
Česká republika, www.zentiva.cz

619431/11/2023

1 Úvod do radioterapie

1.1 Historie radioterapie

Využívání radioterapie (RT) jako léčebné metody je spojeno s objevem rentgenového záření v roce **1895**. Wilhelm Röntgen (obr. 1.1) zjistil, že při dopadu katodového záření na kovovou anodu vzniká dosud neznámý druh záření, který proniká neprůhlednými předměty. Nově objevené záření pojmenoval jako paprsky X.



Obr. 1.1 Wilhelm Röntgen
(zdroj: Wikimedia Commons)

Zanedlouho se rentgenové záření začalo používat při léčbě rakoviny. Učinil tak 28. ledna 1896 lékař E. H. Grubbé, který s rentgenovým zářením experimentoval sám na sobě a vlastnil též firmu na potřebnou techniku. Prvním takto ošetřeným pacientem byla žena s rakovinou prsu v péči doktora Ludlama, jejíž jednorázové ozáření trvalo asi jednu hodinu.

Röntgenův objev inspiroval francouzského vědce Henriho Poincarého k pátrání, nevysílají-li fluorescentní látky záření podobné Röntgenovým paprskům. O totéž se zajímal i Henri Becquerel a objevil neobvyklý jev. Uranové soli vyzařovaly spontánně, bez působení světla, paprsky neznámé povahy. Marie Curie-Sklodowská je později označila jako radioaktivitu a vyzařující látky pojmenovala radioaktivními prvky.

Manželé Marie Curie-Sklodowská a Pierre Curie (obr. 1.2) zkoumali jáchymovský smolinec. Na konci 19. století se jednalo o odpad vzniklý při těžbě galenitu. Počátkem roku 1898 přineslo jejich bádání pozoruhodný výsledek. Marie došla k přesvědčení, že podobné paprsky jako uran vysílá thorium. Zároveň hledali s Pierrem další prvek, který by vykazoval radioaktivní vlastnosti. Objevili jej v červenci téhož roku – nazvali jej polonium na počest Mariiny rodné země. A ještě na konci roku **1898** odhalili další radioaktivní látku s ještě silnější vyzařovací schopností – radium (zářící). K izolaci jediného gramu chloridu radnatého potřebovali několik let tvrdé práce a asi 10 tun smolince. Až v roce 1902 Curieovi izolovali decigram chloridu radia.

Marie Curie-Skłodowská se stala první ženou, která získala Nobelovu cenu. Obdržela ji za fyziku v roce 1903 spolu s Pierrem Curie a H. Becquerelem. Kromě dalších vědeckých cen a prestižních titulů přidala v roce 1911 jako první člověk v historii i druhou Nobelovu cenu, tentokrát za chemii. Peněžní odměny odmítala používat k vlastním potřebám a zůstávala ukrytá před světem ve své laboratoři. Za první světové války rozmístila na frontě 18 mobilních rentgenových zařízení a na různých místech Evropy instalovala 200 permanentních rentgenů. Zároveň se také zabývala otázkou, zda by se s pomocí radioaktivity nedala léčit rakovina.

Radioaktivní prvky ale nosila v podstatě „po kapsách“, což se jí stalo osudným. Na druhou stranu si uvědomovala riziko, že by radioaktivní materiály mohly lidskému zdraví i škodit. Pravidelně testovala krevní obraz svých pracovníků a trvala na tom, aby s radioaktivními izotopy manipuloval pouze vyškolený personál. V roce 1934 se u ní rozvinula aplastická anémie, také téměř oslepla. Pro zdravotní potíže musela jít do sanatoria. Po dvou letech zemřela ve věku 67 let. Stal se jí osudným prvek, který objevila.



Obr. 1.2 Manželé Curieovi v laboratoři
(zdroj: Wikimedia Commons)

Radium se stalo neobyčejně účinným prostředkem ke zvládnutí zhoubných nádorů kůže či hrtanu. Už v roce 1905 Robert Abbé, chirurg z New Yorku, oznámil první úspěšnou léčbu pacientky radioterapií, při níž vyhojil prokázaný karcinom děložního hrdla. Léčba „pouhými paprsky“ vzbudila senzaci.

V roce 1906 publikoval Marie-Paul Oudin v Paříži doporučení pro indikaci radiumterapie. On tuto metodu však doporučoval

pro benigní onemocnění (kožní onemocnění, artritidy, infekční onemocnění, bolest apod.). Nádorová onemocnění (kromě povrchových kožních karcinomů) nebyla dle jeho názoru pro brachyterapii vhodná. K jejich léčbě se používaly tzv. muláže – aplikace radiových tub na povrch kůže (obr. 1.4).



Obr. 1.3 Brachyterapie na začátku 20. století – použití radiových tub ve formě tzv. muláží (zdroj: Science Photo Library)



Obr. 1.4 Sestra přikládá a drží povrchový aplikátor s radiem na kůži pacientky (zdroj: Science Photo Library)

Od roku **1913** se rozšířilo komerční využití radia pro koupele, radioaktivní vody a bahno. Lékaři se domnívali, že léčba radiem je úspěšná pouze při používání vysokých dávek. Věřilo se, že ani při vyšších dávkách nedochází k žádnému poškození dotýčeného.

Používání „zevní radioterapie“ začalo s povrchovou a ortovoltážní terapií pomocí rentgenových trubíc a s uzavřenými radioaktivními zdroji.

Období **od roku 1930 do roku 1950** bylo významné mj. značnými vědeckými pokroky v léčbě pacientů s nádorovým onemocněním. Tato éra (známá také jako éra ortovoltážní) byla charakterizována především používáním intersticiálního ozařování na bázi radia (brachyterapie) a vývojem supervoltážních rentgenových lamp schopných dodávat energii od 50 kV do 200 kV.

V padesátých a šedesátých letech 20. století byly stávající kilovoltové přístroje postupně nahrazovány vysokoenergetickými přístroji. Prvním skutečně praktickým přístrojem pro megavoltážní terapii byl přístroj pro teleterapii s radioizotopem kobaltu-60, vyvinutý v Kanadě v **50. letech 20. století** (**obr. 1.5**).



Obr. 1.5 Kobaltový ozařovač z 50. let 20. století využívaný ve Francii (zdroj: Science Photo Library)

V současnosti běžně používané lineární urychlovače (tzv. linac) vyvíjely současně dvě skupiny: Hansena na Stanfordově univerzitě a skupina Frye na University of California v Berkeley. Obě skupiny se zajímaly o přístroje pro výzkum v oblasti telekomunikací a těžily z mikrovlnné radarové technologie vyvinuté během druhé světové války. Potenciál využití linaku v radioterapii se projevil v **50. a 60. letech 20. století**. První klinický linac byl instalován v 50. letech v nemocnici Hammersmith v Londýně ve Velké Británii. V následujících letech lineární urychlovač zastínil kobaltové jednotky a stal se nejpoužívanějším zdrojem záření v moderní radioterapii.

Charakteristické pro **70.–80. léta 20. století** bylo zavádění inovativních přístrojů poskytujících protonový svazek. I když je jejich první klinické použití datováno do roku 1954, teprve koncem sedmdesátých let byl počítačem řízený urychlovač protonů úspěšně použit k léčbě nádorů.



Obr. 1.6 Moderní lineární urychlovač (archiv autorek)

Dalšího významného pokroku v radioterapii bylo dosaženo koncem **90. let 20. století**, kdy zavedení sofistikovanějšího počítače umožnilo vyvinout 3D konformní radioterapeutický přístroj, který je schopen účinněji a bezpečněji léčit pacienty. Moderní lineární urychlovač (**obr. 1.6**) je spojen zejména s technikou radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT).

Ve **21. století** se rozvinula a upevnila role stereotaktické radioterapie (SBRT) a obrazem řízené radioterapie (IGRT).

Počáteční léčba zářením využívala paprsků s nízkou energií s malou penetrační silou. Neexistovala přesná představa o dávce záření ani o lokalizaci nádoru. Navíc neexistovala koncepce plánování léčby, jaká se používá dnes. Teprve v polovině 20. století byly vyvinuty přesné dozimetrické systémy. Historie zevní radioterapie je přehledně uvedena v **tabulce 1.1**.

Tab. 1.1 Historie zevní radioterapie – klíčová data

1895	objevení rentgenového záření
1898	objev radia
1905	léčba rakoviny děložního čípku
1922	vyléčení rakoviny hrtanu pomocí rentgenové terapie
1928	rentgen definován jako jednotka radiační expozice
1950	kobaltová teleterapie (energie 1 MV)
1960	výroba megavoltážního záření pomocí lineárních urychlovačů
90. léta 20. stol.	konformní 3D radioterapie
2000	radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT)

Velký pokrok zaznamenala i brachyterapie (BRT), která stála v podstatě na počátku léčebného využití záření. O mulážích již byla zmínka výše. Pro léčbu se nejdříve nejvíce využívalo radium, proto se vžil název radiumterapie. Pojem brachyterapie se objevil asi o dvě desetiletí později, v roce **1931**. Radium ovšem bylo velmi drahé, a proto se začal kolem roku **1910** používat radon. V roce **1914** bylo v Dublinu popsáno využití intersticiální brachyterapie u sarkomu parotidy. Walter Stevenson použil kovové jehly, které obsahovaly tenké skleněné tuby plněné radonem. Kolem roku **1920** opět stoupal zájem o radium, které mělo konstantní aktivitu. Kromě radonu a radia se pro intersticiální brachyterapii později využívaly kobaltové jehly, tantalové drátky a posléze drátky iridiové. Ve **30. letech minulého století** se zavedla pravidla pro využití intrakavitární a intersticiální BRT, což vedlo k širokému využití BRT. Ale v **50. letech** se začaly používat vysokovoltážní přístroje pro zevní radioterapie (RT), zpřísnily se požadavky na radiační bezpečnost, a to opět vedlo k zúžení indikací BRT.

Opětovný rozvoj brachyterapie v **70. letech** umožnily uměle vyrobené radioizotopy (Cs, Co, I, Au), které byly z radiohygienického hlediska bezpečnější. Při aplikaci se nejdříve používal manuální afterloading, tedy přemístění zdroje z kontejneru nebo trezoru ručně, o deset let později (**80. léta**) byl již zaveden automatický afterloading, kdy se přesun zdroje do aplikátoru děje mechanicky. Automatický afterloading umožnil další snížení radiační zátěže personálu a zlepšení dávkové distribuce v cílovém objemu.

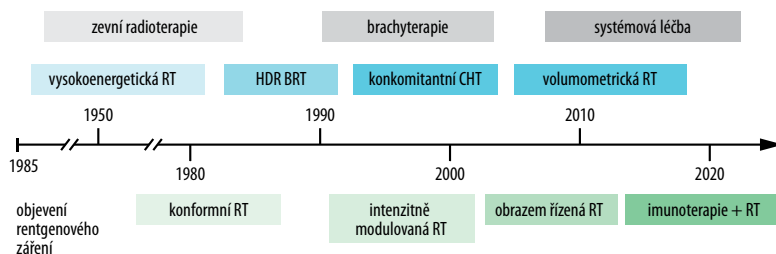
V současnosti se v brachyterapii, podobně jako v zevní radioterapii, používá trojrozměrné zobrazení (3D BRT). Zdrojem záření jsou nejčastěji radioizotopy iridia 192. Historie brachyterapie je uvedena v [tabulce 1.2](#).

Tab. 1.2 Historie brachyterapie – klíčová data

1898	objev radia
1900	muláže u kožních nádorů
1914	intersticiální brachyterapie parotidy
1931	zavedení pojmu brachyterapie
30. léta 20. století	pravidla pro využití BRT
70. léta 20. století	umělé radioizotopy
80. léta 20. století	automatický afterloading

BRT – brachyterapie

Základní milníky v radioterapii jsou znázorněny na časové ose ([obr. 1.7](#)).



Obr. 1.7 Milníky v radioterapii

HDR BRT – high dose rate brachyterapie, CHT – chemoterapie, RT – radioterapie

1.2 Základní principy a cíle radioterapie

Radioterapie (RT) neboli radiační onkologie je klinický obor využívající účinky ionizujícího záření pro léčebné účely. Jeho hlavním úkolem je plánování a poskytování vysoce přesné léčby zářením pacientům s rakovinou.

Vzhledem k tomu, že radioterapie se týká více než 60 % všech pacientů v různých fázích nádorového onemocnění, je její úloha velmi významná. Radioterapie patří společně s chirurgií, chemoterapií, cílenou léčbou a imunoterapií mezi základní léčebné pilíře v onkologii. Léčbu zářením lze však využívat i u řady nenádorových onemocnění.

V počátcích léčby zářením se využíval zejména **paliativní** potenciál RT ke zmírnění symptomů, event. byla kurabilita vykoupena obrovskou akutní a pozdní toxicitou. Proto vzhledem k nedokonalým technologiím byla radioterapie spojována s paliativní indikací i následujících 50–60 let. Paliativní radioterapie je v současnosti také indikována v těch klinických případech, kdy primárním cílem je odstranění symptomů choroby nebo jejich podstatné zmírnění, tedy zlepšení kvality života. Regrese nádoru a prodloužení doby přežití jsou u paliativní léčby cíle sekundární.

Větší ambice měla RT s rozvojem nových technologií, avšak **kurativní** potenciál byl zpochybňován s ohledem na chybějící data o zlepšení celkového přežití a vzhledem k obávané toxicitě léčby.

Právě rozvoj zobrazovacích a ozařovacích technologií vrátil radioterapii význam v kurativní léčbě. Cílem radikální radioterapie je dosažení vysokého stupně lokální kontroly nádoru, což může mít vliv na celkové přežití, resp. vyléčení pacienta. Může být indikována samostatně nebo jako součást multimodálního léčebného postupu (chirurgie, systémová medikamentózní léčba). Radikální radioterapie zahrnuje jak zevní radioterapii (teleterapii), tak vnitřní ozařování, resp. ozáření z krátké vzdálenosti (brachyterapii).

V současnosti používané **ablativní** techniky nachází pro radioterapii novou kategorii pacientů, u kterých se rozdíl mezi kurativní a paliativní indikací stírá používáním radikálních dávek záření u metastatického onemocnění.

Hlavní zásadou RT je aplikace maximální (letální nádorové) dávky do cílového objemu s minimálním ozářením okolních zdravých tkání. Definice objemu nádoru a tzv. cílových objemů je pro úspěšné provedení radioterapie zásadní.

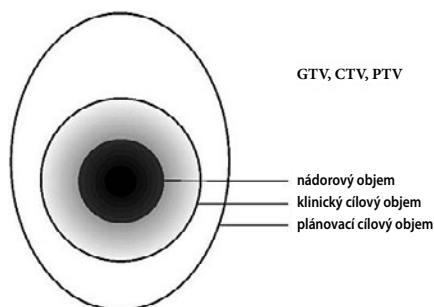
Základní **cílové objemy** pro radioterapii jsou tři: gross tumor volume (GTV), objem nádoru rozlišitelný na zobrazovacích a klinických vyšetřeních; clinical target volume (CTV), objem GTV rozšířený o oblasti možného subklinického šíření nádoru do okolí; planning target volume (PTV), objem zahrnující CTV rozšířený o určitý bezpečnostní lem. Tento „bezpečnostní lem“ bere v úvahu nejistoty související s nepřesnostmi v nastavení a pohyby tkání v pacientovi (obr. 1.8).

Při plánování radioterapie je vždy nutné brát v úvahu kritické struktury a normální tkáně v okolí, tzv. **kritické orgány** (OAR – organs at risk). Jedná se o orgány, struktury v okolí cílového objemu, jejichž radiosenzitivita může ovlivnit plánování radioterapie.

Pro správnou definici cílových objemů i kritických orgánů je zásadní velmi kvalitní moderní zobrazovací zařízení (CT, MRI, PET, UZ).

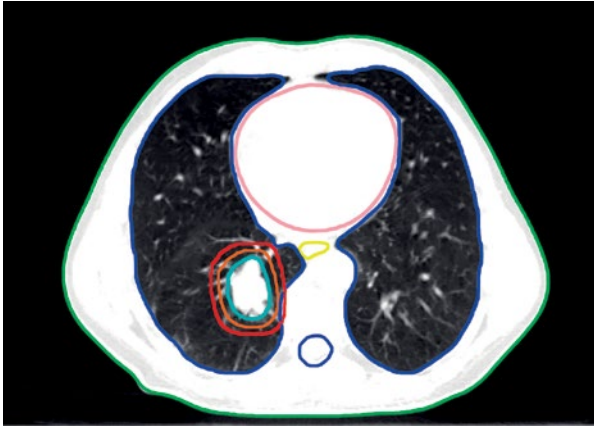
Definování cílových objemů pro radioterapii u konkrétních diagnóz s určitým záměrem (adjuvantní, kurativní, paliativní) je standardizováno a uvedeno v národních (Národní radiologické standardy) a mezinárodních doporučeních (Evropská společnost pro radiční onkologii – ESTRO, Americká společnost pro radiční onkologii – ASTRO).

Specifikace a vykazování dávek při radioterapii, jakož i objemů, v nichž jsou předepisovány, jsou uvedeny v ICRU 50 (obr. 1.9). Na něj navazuje doporučení ICRU 62, které obsahuje doporučení týkající se objemů a absorbovaných dávek, které jsou důležité při předepisování, zaznamenávání a vykazování terapie fotonovým svazkem s využitím nových a zdokonalených ozařovacích technik.



Obr. 1.8 Základní cílové objemy v radioterapii dle doporučení ICRU 50

CTV – clinical target volume, klinický cílový objem; GTV – gross tumor volume, nádorový objem; PTV – planning target volume, plánovací cílový objem



Obř. 1.9 Příklad zakreslení cílových objemů dle ICRU 50 (GTV zeleně, CTV oranžově, PTV červeně) a kritických struktur (srdce, plíce, mícha) u karcinomu plic (archiv autorek)

Existují tři **základní zásady** radioterapie:

- Zvýšení dávky radioterapie na nádor obvykle zvyšuje pravděpodobnost lokální kontroly.
- Zlepšením lokální kontroly u lokalizovaného nádoru se dosáhne zlepšení celkové míry vyléčení, protože se zabrání metastatickému šíření z lokální recidivy.
- Šetření normálních tkání zlepšuje profil vedlejších účinků radioterapie, a tím i terapeutický poměr.

Vývoj radioterapie sleduje několik **cílů**:

- Jako jeden ze základních oborů onkologie sleduje především zlepšení kurability onkologicky nemocných.
- Snížení počtu komplikací a nežádoucích účinků.
- Nahrazení mutilujících chirurgických výkonů.

Mezi **klíčové body** v radioterapii patří:

- Definice cílových objemů pro radioterapii má zásadní význam pro její úspěšné provedení.
- Pozornost věnovaná detailům plánování radioterapie zlepšuje výsledky.
- Radioterapie vyžaduje co nejkvalitnější diagnostické zobrazovací metody k určení lokalizace a rozsahu nádoru.

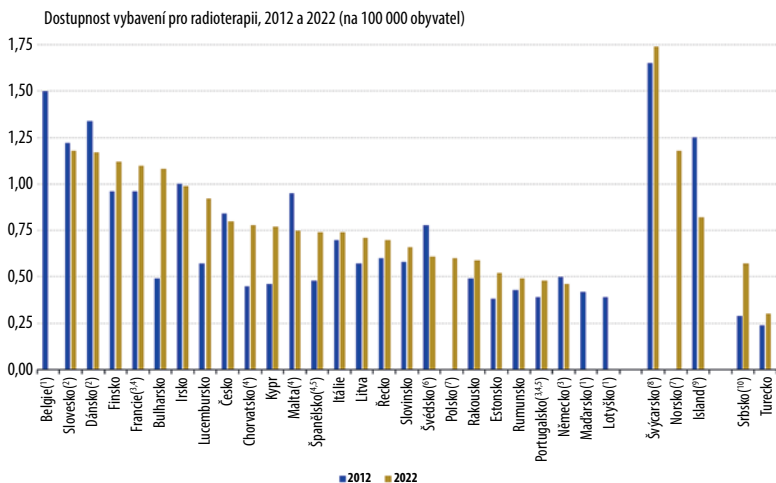
- Při plánování radioterapie je důležité brát v úvahu okolní zdravé tkáně a struktury, které se označují jako kritické orgány (OAR).

1.3 Radioterapie v Evropě

Radioterapie je jednou ze základních součástí multidisciplinární péče o pacienty s rakovinou. Přestože přibližně 50–60 % všech evropských pacientů má alespoň jednu v průběhu svého onemocnění indikaci k radioterapii, více než jeden ze čtyř onkologických pacientů v Evropě nedostane léčbu zářením, kterou potřebuje.

Příčin tohoto nedostatečného využívání radioterapie je více, přičemž hlavní příčinou je omezená dostupnost potřebných zdrojů, jak z hlediska vyškoleného personálu, tak vybavení. Kromě toho jsou v jednotlivých evropských zemích velké rozdíly nejen v dostupném radio-terapeutickém vybavení a personálu, ale také v jejich pracovní zátěži.

Dostupnost vysokoenergetických ozařovačů v ČR na 100 000 obyvatel podle Eurostatu je uvedena na **obr. 1.10**.



Poznámka: Nizozemsko, nedostupné. Lichtenštejnsko: žádné radioterapeutické vybavení.

(¹)2022: nedostupné; (²)2013 namísto 2012; (³) pouze nemocnice; (⁴) break in series; (⁵)2022: prozatímní;

(⁶)2015 namísto 2012. 2022: odhadem; (⁷)2012: nedostupné; (⁸)2022: odhadem; (⁹)2020 namísto 2022;

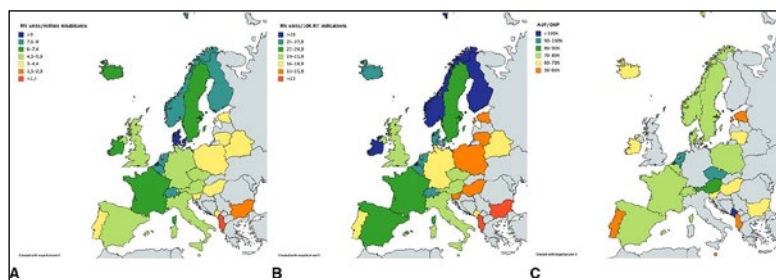
(¹⁰) pouze ve veřejném sektoru.

(zdroj: Eurostat (online data code: hlth_rs_medim))

Obr. 1.10 Dostupnost vysokoenergetických ozařovačů podle Eurostatu (Eurostat; online data code: hlth_rs_medim)

Pracovní skupina Evropské společnosti pro radiační onkologii (ESTRO) v rámci projektu Health Economics in Radiation Oncology (HERO) shromáždila údaje o zdrojích radioterapie na úrovni jednotlivých zemí prostřednictvím internetového průzkumu o 84 položkách. Ten byl dokončen na základě úzké spolupráce mezi spolupracovníky HERO a zástupci národních společností pro radiační onkologii ve 40 evropských zemích. Bylo porovnáno skutečné využití s odhadovaným optimálním využitím, což ukázalo velké rozdíly. Méně než 17 % evropských zemí léčí alespoň 80 % optimálních indikací k radioterapii a 46 % evropských zemí léčí < 70 % pacientů s indikací k radioterapii. Počet megavoltážních (MV) přístrojů (kobaltových, lineárních urychlovačů a specializovaných stereotaktických přístrojů) na milion obyvatel se pohyboval od 1,4 do 9,5 (medián: 5,3) a průměrný počet megavoltážních přístrojů na jednom oddělení od 0,9 do 8,2 (medián: 2,6). V mnoha zemích jižní a středovýchodní Evropy byla celkově velmi omezená dostupnost radioterapeutických přístrojů a zejména nejmodernějšího vybavení. Průměrný roční počet poskytnutých radioterapeutických kurzů na jeden MV přístroj byl 419, ale opět s velkými rozdíly mezi jednotlivými zeměmi (rozmezí: 262–1061). Byl zaznamenán jasný vztah k ekonomické síle země. Nižší hrubý národní důchod na obyvatele předurčuje nižší počet přístrojů na obyvatele a méně pokročilé technologie, což těmto zemím brání v zavádění inovativnějších radioterapeutických postupů a technik.

Obrázek 1.11 ukazuje heterogenní rozložení dostupnosti radioterapie v Evropě vypočtené jako počet radioterapeutických přístrojů na milion obyvatel (vlevo) nebo jako počet radioterapeutických přístrojů na 10 000 pacientů s indikací k radioterapii (uprostřed). Vpravo je zobrazeno, jak se skutečné využití radioterapie liší od optimálního využití založeného na důkazech.



Obr. 1.11 Dostupnost radioterapie v Evropě na základě údajů z projektu ESTRO-HERO

V klinické praxi se setkáváme poměrně často i s odmítáním doporučené radioterapie. Důvodů, proč se pacienti vzdávají ozařování navzdory doporučením založeným na důkazech, může být několik. Mezi faktory, které ovlivňují odmítání radioterapie ze strany pacientů, patří komorbidita a vyšší věk, nízký socioekonomický status a vzdělání, nedostatečné povědomí a informace o radioterapii. Navíc se mohou uplatnit faktory související s indikujícími lékaři, protože charakteristiky a preference poskytovatelů se liší a specialisté mají tendenci doporučovat své vlastní léčebné postupy. Uplatnit se mohou i geografické faktory, jako jsou dojezdová vzdálenost do radioterapeutického zařízení a bydliště ve venkovských oblastech.