

**ČESKÉ VYSOKÉ
UČENÍ TECHNICKÉ
V PRAZE**

**FAKULTA
BIOMEDICÍNSKÉHO
INŽENÝRSTVÍ**



**BAKALÁŘSKÁ
PRÁCE**

2018

**PAVLA
MAROUSKOVÁ**



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

Fakulta biomedicínského inženýrství
Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva

Protonová terapie u karcinomu prostaty

Proton Therapy in Prostate Cancer

Bakalářská práce

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví
Studijní obor: Radiologický asistent

Vedoucí práce: doc. Ing. Jana Vránová, CSc.

Pavla Marousková

Kladno 2018

Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva

Akademický rok: 2017/2018

Z a d á n í b a k a l á ř s k é p r á c e

Student: **Pavla Marousková**
Obor: Radiologický asistent
Téma: **Protonová terapie u karcinomu prostaty**
Téma anglicky: Proton Therapy in Prostate Cancer

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Předmětem bakalářské práce bude porovnání protonové terapie a dalších používaných léčebných technik u karcinomu prostaty.

Teoretická část bude zaměřena na protonovou terapii, přičemž zde budou uvedeny i další možnosti léčby, jako jsou techniky IGRT, IMRT, Brachyterapie a CyberKnife, které lze všechny využít při léčbě karcinomu prostaty. Práce bude dále obsahovat základní diagnostický popis karcinomu prostaty, TNM klasifikaci, histopatologický grading a staging. Důraz bude kladen na roli radiologického asistenta v celém léčebném procesu.

V praktické části se zaměřím na porovnání protonové terapie s dnes nejvíce používanou technikou při léčbě karcinomu, s IMRT.

Seznam odborné literatury:

- [1] PAGANETTI, Harald, Proton therapy physics, ed. NewYork: CRC Press, 2011, ISBN 1439836442
- [2] SPURNÝ, Vladimír a Pavel ŠLAMPA, Moderní radioterapeutické metody, Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1999, ISBN 80-7013-267-1
- [3] TROFIMOV, Alexei, Paul L. NGUYEN, John J. COEN, et al. , Radiotherapy Treatment of Early-Stage Prostate Cancer with IMRT and Protons: A Treatment Planning Comparison, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 2007, číslo 69(2), 444-453, DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.03.018. ISSN 03603

Zadání platné do: 20.09.2019

Vedoucí: doc. Ing. Jana Vránová, CSc.

Konzultant: MUDr. Jiří Kubeš, Ph.D.

.....
vedoucí katedry / pracoviště

.....
děkan

V Kladně dne 19.02.2018

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem Protonová terapie u karcinomu prostaty vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů, které uvádím v seznamu bibliografických odkazů.

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

V Kladně dne 11.05.2018

.....

Podpis

Poděkování

Ráda bych poděkovala paní doc. Ing. Janě Vránové, CSc. za odborné vedení bakalářské práce, cenné rady a poskytnutí užitečných zdrojů. Poděkování dále patří MUDr. Jiřímu Kubešovi a Mgr. Vladimíru Vondráčkovi z Protonového centra v Praze a také Mgr. Pavle Novákové a Ing. Lucii Štelcikové z Nemocnice na Bulovce za poskytnuté konzultace a za poskytnutí všech potřebných podkladů pro tvorbu praktické části bakalářské práce.

Abstrakt

Tato bakalářská práce je zaměřena na porovnání protonové terapie s dalšími technikami radioterapie u karcinomu prostaty. Zaměření je zde především na porovnání protonové terapie s technikou IMRT.

Obsahem teoretické části jsou základní informace o karcinomu prostaty, diagnostických metodách a možnostech léčby. Je zde popsána protonová terapie jak z hlediska fyzikálního, tak i z hlediska práce radiologického asistenta. Dále je zde stručně popsána i odložená léčba, radikální prostatektomie, hormonální léčba a další radioterapeutické techniky využívané při léčbě karcinomu prostaty.

Praktická část se věnuje porovnání 10 plánů pro techniku IMPT poskytnutých Protonovým centrem v Praze a 10 plánů pro techniku IMRT vytvořených v Nemocnici na Bulovce. Výsledky jsou založeny na porovnání radiační zátěže určených objemů kritických orgánů a na porovnání pokrytí cílového objemu.

Klíčová slova

Karcinom prostaty; radioterapie; protonová terapie; IMPT; IMRT

Abstract

This bachelor thesis is focused on the comparison of proton therapy with other techniques of radiotherapy for prostate cancer. The main focus lays on the comparison of proton therapy with IMRT technique.

The theoretical part presents some basic information about prostate cancer, diagnostic methods and treatment options. The proton therapy is described here in physical terms as well as the point of view of a radiologic technologist. In addition of that, deferred treatment, radical prostatectomy, hormonal therapy and other radiotherapy techniques used in the treatment of prostate cancer are briefly described.

In the practical part of this thesis, 10 plans designed with the help of IMPT technique and provided by the Proton Center in Prague are compared with 10 plans developed with IMRT technique at Nemocnice na Bulovce. The comparison of the results is based on the radiation impact of the specified volumes of organ at risk and to cover the target volume.

Keywords

Prostate cancer; radiotherapy; proton therapy; IMPT; IMRT

Obsah

1	Úvod	11
2	Současný stav	12
2.1	Anatomie prostaty	12
2.2	Karcinom prostaty	13
2.2.1	Histologie	14
2.2.2	Epidemiologie	15
2.2.3	Rizikové faktory	16
2.2.4	Klinické příznaky	17
2.2.5	Prevence	18
2.2.6	Diagnostika	18
2.2.6.1	Digitální rektální vyšetření	19
2.2.6.2	Prostatický specifický antigen	19
2.2.6.3	Transrektální ultrasonografie	21
2.2.6.4	Biopsie	21
2.2.6.5	Magnetická rezonance	21
2.2.6.6	Výpočetní tomografie	22
2.2.6.7	Nukleární medicína	22
2.2.6.8	Genetické metody	23
2.2.7	TNM klasifikace	23
2.2.8	Grading – Gleasonovo skóre	24
2.3	Léčba	25
2.3.1	Odložená léčba	26
2.3.1.1	Aktivní sledování	26

2.3.1.2	Pozorné vyčkávání.....	27
2.3.2	Radikální prostatektomie.....	27
2.3.3	Radioterapie.....	27
2.3.3.1	Frakcionace.....	28
2.3.3.2	Cílový objem.....	30
2.3.3.3	Kritické orgány.....	31
2.3.4	Protonová terapie.....	31
2.3.4.1	Fyzikální princip.....	32
2.3.4.2	Braggův pík.....	33
2.3.4.3	Cyklotron.....	34
2.3.4.4	Modulace protonového svazku.....	35
2.3.4.4.1	Pasivní rozptyl.....	36
2.3.4.4.2	Aktivní sledování.....	37
2.3.4.5	Intenzitou modulovaná protonová terapie.....	37
2.3.4.6	Protonová terapie a karcinom prostaty.....	38
2.3.4.7	Role radiologického asistenta.....	39
2.3.5	Další ozařovací techniky a možnosti léčby.....	40
2.3.5.1	3D konformní radioterapie.....	40
2.3.5.2	Radioterapie s modulovanou intenzitou.....	41
2.3.5.3	Radioterapie řízená obrazem.....	42
2.3.5.4	CyberKnife.....	44
2.3.5.5	Tomoterapie.....	44
2.3.5.6	Brachyterapie.....	45
2.3.5.7	Hormonální terapie.....	47

2.3.5.8	Chemoterapie.....	47
3	Cíl práce.....	48
4	Metodika	49
4.1	Plánování IMPT a IMRT	50
4.2	LQ model	52
4.3	Kritéria QUANTEC	53
5	Výsledky.....	55
5.1	Pokrytí cílového objemu	55
5.2	Rektum	56
5.3	Močový měchýř	58
5.4	Hlavice femuru	59
5.5	Statistika.....	60
6	Diskuze.....	69
7	Závěr	72
8	Seznam použitých zkratek.....	73
9	Seznam použité literatury.....	75
10	Seznam použitých obrázků	81
11	Seznamu použitých tabulek	82

1 ÚVOD

V této práci na téma Protonová terapie u karcinomu prostaty se budu věnovat především léčbě karcinomu prostaty. Pro široký rozsah této tematiky zde již nezmiňuji další možná onemocnění předstojné žlázy.

Tato bakalářská práce je rozdělena na dvě části – teoretickou a praktickou. Teoretická část pod názvem Současný stav je dále rozdělena na kapitoly a podkapitoly. První kapitola obsahuje stručný popis anatomie prostaty. Další kapitolu věnuji již samotnému karcinomu prostaty, kde v první podkapitole popisují histologii pro lepší pochopení vzniku karcinomu prostaty. V šesté podkapitole se zabývám základními diagnostickými metodami. V sedmé a osmé podkapitole je uvedena TNM klasifikace a Gleasonovo skóre, podle kterých se určuje stádium nádoru.

Ve třetí kapitole se zabývám léčbou karcinomu prostaty. Jelikož je mnoho možností léčby, v prvních dvou podkapitolách stručně popisují ty možnosti léčby, které nevyužívají ionizujícího záření. Další podkapitolu věnuji radioterapii, kde uvádím základní informace, které jsou společné pro všechny techniky v radioterapii. Další samostatnou podkapitolou je Protonová terapie, kde popisují fyzikální princip, modulaci svazku záření a roli asistenta v protonovém centru. V poslední podkapitole se věnuji dalším ozařovacím technikám, které jsou běžně u karcinomu prostaty využívány. Zmínka je zde i o hormonální terapii a chemoterapii.

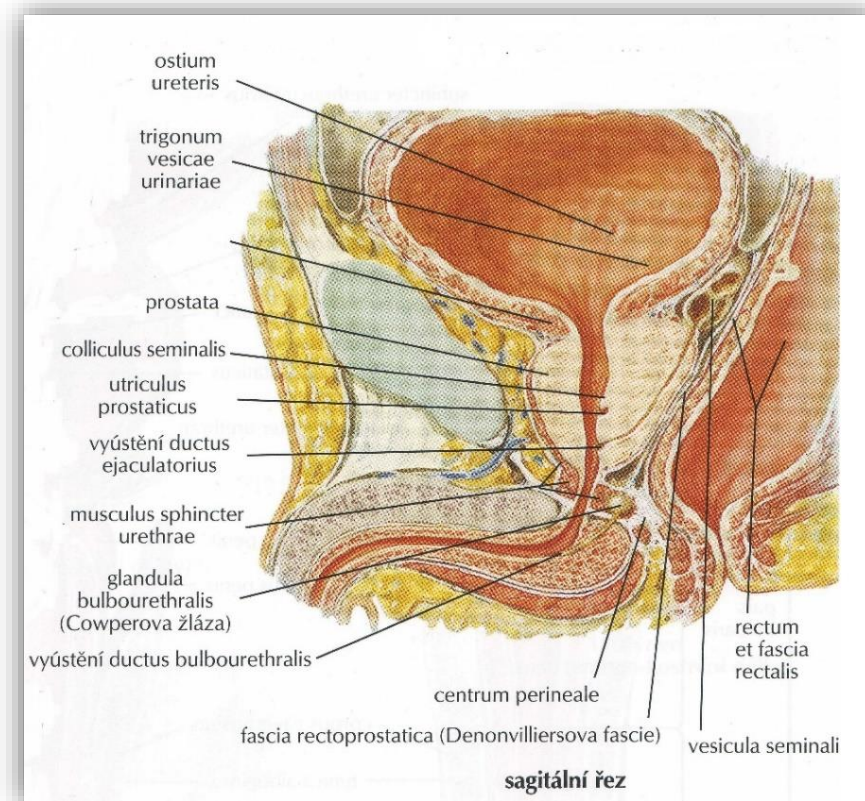
V praktické části se zabývám porovnáváním protonové léčby (techniky IMPT) a techniky IMRT na základě dávkového pokrytí cílových objemů a kritických orgánů. Výsledky jsou zpracovávány pomocí tabulek a grafů, ze kterých lze jednoduše vyhodnotit přínosy jednotlivých technik.

2 SOUČASNÝ STAV

2.1 Anatomie prostaty

Prostata, jinak nazývaná také předstojná žláza, je přídatná pohlavní žláza u muže. Najdeme ji uloženou pod močovým měchýřem při začátku močové trubice, kterou obemyká. Tvarem připomíná obrácený kolmý, předozadně oploštělý kužel, jehož baze směřuje k močovému měchýři a těsně na něj přiléhá. Oproti tomu hrot prostaty směřuje dopředu dolů a opírá se o svaly pánevního dna. Probíhající močová trubice dělí prostatu na přední, menší část (preurethrální část) a na zadní, větší část (retrourethrální část). Přední plocha prostaty je spojena se symfýzou a zadní plocha naléhá na rektum, od kterého je oddělena vazivovou ploténkou a je přes něj hmatatelná. Boční plochy jsou oblé a šikmé.

Prostata je tvořena z 30–50 tuboalveolárních žláz zanořených ve spleti hladké svaloviny a vaziva. Tyto drobné žlázy ústí do močové trubice. Jejich epitel je jednořadý až víceřadý, tvořený buňkami různých tvarů – od plochých až k vysokým cylindrickým. Tvar je ovlivněn sekreční aktivitou, hormonální situací i stářím muže. Produktem žlázek je výživný alkalický sekret, který je z 10–30 % obsažen v ejakulátu. Povrch prostaty je pokryt vazivovým pouzdem. Toto pouzdro připevňuje prostatu k okolním orgánům a pod ním se nachází prostatická žilní pleteň. [1][2]



Obr. 1 – Sagitální řez mužskou pávní [3]

2.2 Karcinom prostaty

Maligní nádory prostaty se v 95 % vyskytují ve formě adenokarcinomu s různým stupněm diferenciaci. Adenokarcinom můžeme rozdělit na acinární karcinom vyrůstající z epitelálních buněk prostatických acinů či duktální karcinom. Duktální karcinom se vyskytuje vzácněji a nachází se ve velkých periuretrálních prostatických vývodech. Vzácné formy karcinomu prostaty (KP) mohou vznikat z prstenčitých buněk nebo z přechodního epitelu. Dále se jedná o mucinózní karcinomy, malobuněčné karcinomy a sakromatoidní karcinomy. Karcinom prostaty se vyznačuje svým pomalým asymptomatickým růstem s lokalizací v periferní zóně, zde se nachází 75–80 % případů. Tento druh nádoru je hormonálně dependentní. [4]

2.2.1 Histologie

Prostatický epitel je složen ze dvou morfologicky odlišných typů buněk – luminálních, bazálních a buněk, které byly detekovány imunohistochemicky – intermediálních a neuroendokrinních. Jejich odlišnost je především v závislosti vůči androgenům. Bazální buňky mají vlastnosti kmenových buněk, jsou kubického tvaru a tvoří bazální vrstvu. V bazální vrstvě se nachází pouze minimální množství androgenních receptorů a její funkce nepodléhá stimulačnímu vlivu androgenů. Zatímco funkce buněk luminálních závisí na androgenech. Luminální buňky jsou cylindrické a vysoké s exokrinní schopností a tvoří endoluminální vrstvu. Oproti buňkám bazálním závisí funkce luminálních buněk na androgenech. Díky vlivu androgenů na endoluminální vrstvu dochází k produkci prostatického specifického antigenu (PSA) a kyselé prostatické fosfatázy do lumina žlázek. [5]

„Základním hormonálním stimulem replikace prostatické buňky je testosteron, tedy androgen produkováný Leydigovými buňkami varlete. Produkce testosteronu je řízena hypotalamo-hypofyzárně-testikulární osou prostřednictvím LHRH a následně luteotropním hormonem. Na úrovni prostatické buňky je testosteron konvertován 5 α -reduktázou na účinný dihydrotestosteron (DHT). Enzym 5 α -reduktáza existuje ve dvou izomerech I a II. Ve vysoké koncentraci v prostatě, kůži a tukové tkáni se vyskytuje izomer II. DHT se váže na specifické androgenní receptory a iniciuje kaskádu dějů, na jejímž konci dochází k replikaci prostatické buňky.“ [5 , str. 280 -281]

„Poměrem mezi apoptózou a proliferací je dána homeostáza buněk prostatického epitelu. Důsledkem poruchy homeostázy glandulárního epitelu prostatické buňky jsou atrofické změny dvojího typu: plošné (typicky navozené androgenní deprivací), využívané terapeuticky v léčbě KP a ložiskové (nezávislé na androgenní supresi), nazývaná jako proliferativní zánětlivou atrofií (PIA). PIA má shodnou lokalizaci jako proliferativní

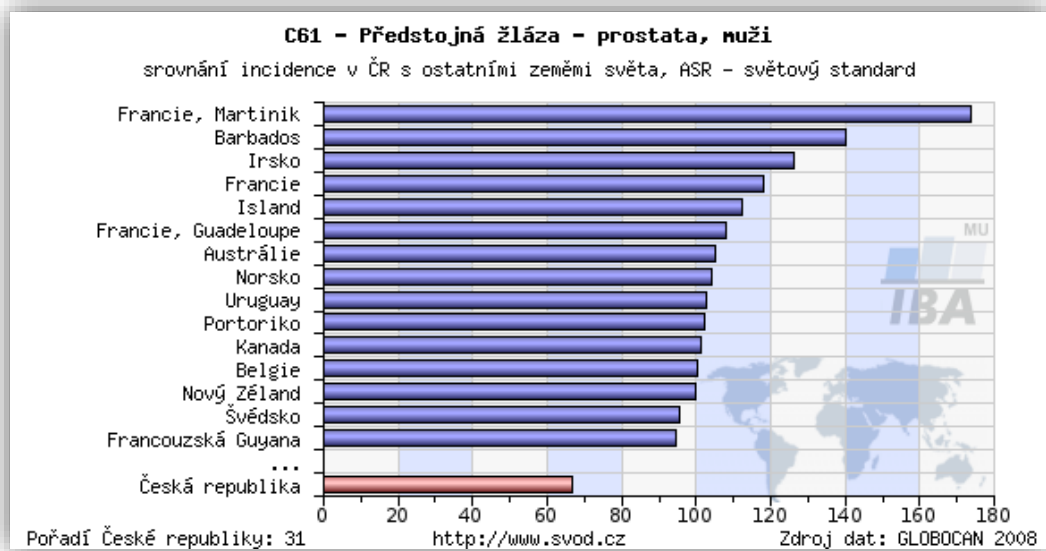
intraepiteliální neoplázie (PIN), tyto buňky jsou prekurzorem karcinomu. PIN je prekancerózou, pravděpodobně předchází vznik karcinomu o 15–20 let.“ [5 , str. 281]

2.2.2 Epidemiologie

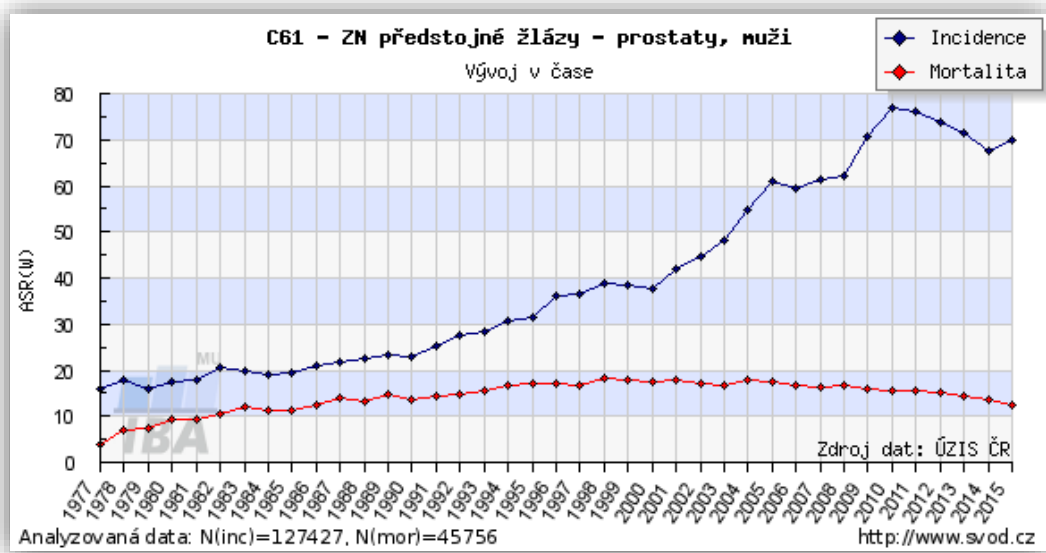
Karcinom prostaty se v současnosti řadí na první místo ve výskytu maligních onemocnění u mužů, v roce 2006 představoval 20,3 % všech malignit u mužů. Jedná se o druhou nejčastější příčinu úmrtí na zhoubný novotvar u mužů v Evropě a USA, hned po karcinomu plic, a každý rok přibývá počet zachycených případů. Jelikož se v Evropě nachází země s velmi rozdílnou ekonomickou a zdravotnickou úrovní, liší se i incidence a mortalita onemocnění v jednotlivých evropských zemí.

Situace v České republice je obdobná jako ve světě. Roku 2015 byl diagnostikován KP u 7049 mužů, což je asi 5% nárůst incidence oproti roku 2014. Zvyšování incidence pozorujeme od roku 1990. Mezi roky 1990–2001 se incidence zvýšila až o 100 % a v posledních letech mírně klesla. Mortalita byla v roce 2015 asi 18%, to znamená, že ze 7049 mužů postiženými KP zemřelo 1327 mužů. Přestože incidence v období 1990–2001 vzrostla, mortalita zůstala na stejných hodnotách, od roku 2004 mírně klesá a v posledních letech se opět stabilizuje. Tento trend se přisuzuje především stárnutí populace, rozšíření vyšetření PSA měření a častějšímu odhalení časných stádií karcinomu. Relativní pětileté přežití bylo 83 % v letech 2005 – 2009 a v letech 2010 – 2015 se zvýšilo na hodnoty okolo 90 %.

[6][7][8]



Obr. 2 – Srovnání incidence karcinomu prostaty v ČR s ostatními zeměmi [9]



Obr. 3 – Časový vývoj incidence a mortality karcinomu prostaty v ČR [9]

2.2.3 Rizikové faktory

Rizikové faktory u KP jsou díky stále probíhajícím výzkumům postupně zjišťovány a v dnešní době jsou známy tři hlavní faktory, které zvyšují riziko vzniku onemocnění. Jedná se o dědičnost, věk a rasu.

Hereditární, dědičná forma KP se vyskytuje asi u 9 % pacientů. O této formě mluvíme, pokud byl nádor diagnostikován alespoň u tří příbuzných nebo se vyskytl u dvou příbuzných ve věku do 55 let. Hereditární KP se obvykle rozvíjí o šest let dříve než ostatní typy KP a z tohoto důvodu se doporučuje sledovat muže s rodinnou anamnézou KP od 40 let. I u ostatních mužů je důležité znát rodinnou anamnézu, jelikož riziko vzniku tumoru se může zdvojnásobit u muže, v jehož rodině se nachází příbuzný z 1. příbuzenské linie s diagnózou KP. Pokud se v 1. příbuzenské linii nachází dva a více mužů s diagnózou KP, riziko se zvyšuje až 11x. Dalším prokázaným rizikovým faktorem je věk. Zde platí, že čím vyšší věk pacienta, tím vyšší riziko vzniku KP. Také skutečnost, že se věk populace ve vyspělých zemích stále prodlužuje, znamená nárůst pravděpodobnosti, že se muži během svého života setkají s KP. Pokud se zaměříme na rasovou příslušnost, nejvíce rizikovou skupinou je afroamerická populace, zatímco u asijské populace je výskyt rizika nejnižší.

V současnosti se předpokládá, že na incidenci KP se podílejí i rizikové faktory, jako je strava, konzumace alkoholu, sexuální život, vystavení UV záření a zaměstnání.[10][11] Vliv exogenních faktorů na zvyšování incidence KP podporuje zjištění, že u obyvatelů asijského původu západní oblasti USA se riziko vzniku KP blíží k riziku vzniku KP u Američanů.[4]

2.2.4 Klinické příznaky

Klinické příznaky u karcinomu prostaty závisí především na stádiu onemocnění. Počáteční stádia jsou zpravidla asymptomatická. Přítomnost příznaků je projevem pokročilého onemocnění. Příznaky lze rozdělit do dvou skupin – lokální a celkové, a může se jednat o ty samé příznaky, které doprovází benigní hyperplasii prostaty. Mezi lokální příznaky patří mikční potíže, hematurie, hemosperma nebo erektilní dysfunkce. K celkovým příznakům patří únava, nechutenství, úbytek hmotnosti vedoucí až ke kachexii, patologické zlomeniny. Do

této skupiny řadíme i příznaky jako například algický syndrom či anémii, které způsobují kostní metastázy karcinomu prostaty.

Bolest zad při postižení skeletu metastázemi nebo ledvinné selhání způsobené subrenální obstrukcí močovodů jsou v dnešní době vzácnými příznaky, ačkoliv v minulosti se jednalo o jedny z prvních projevů onemocnění. Tato změna nastala díky lepší informovanosti veřejnosti a odběru PSA. [6][11][12]

2.2.5 Prevence

Primární prevence nelze jednoznačně definovat, jelikož neznáme přesné okolnosti, které zvyšují riziko a zapříčiňují vznik KP. Předpokládá se, že kouření, vyšší příjem masa a živočišných tuků, nedostatek ovoce a zeleniny mohou mít podíl na zvýšení rizika. Na základě tohoto předpokladu lze obecně doporučit dodržování zdravého životního stylu.

Plošný screening a měření PSA patří do sekundární prevence, od které se očekává včasné odhalení zatím asymptomatického onemocnění. Měření PSA se doporučuje poprvé provést v 50. roce života, u mužů s rodinnou anamnézou poprvé ve 40. roce života a poté další měření provádět v intervalech 8 let. [13][14]

2.2.6 Diagnostika

K hlavním diagnostickým metodám při hledání KP patří digitální rektální vyšetření (DRE), odběr sérového PSA a transrektálně navigovaná biopsie prostaty. DRE vyšetření by mělo patřit mezi základní vyšetření u mužů starších 50 let. Indikací k biopsii prostaty je tvrdé ložisko, které bylo nalezeno při DRE vyšetření a není jinak vysvětlitelné. V současné době se začíná v primární diagnostice KP využívat i magnetická rezonance a metody nukleární medicíny. [6][15]

2.2.6.1 Digitální rektální vyšetření

Digitální rektální vyšetření je snadno proveditelné a dostupné v každé urologické ambulanci. Senzitivita vyšetření je 30–80 % a specifita se pohybuje mezi 89–97 %. Senzitivita je ovlivněna lokalizací a velikostí karcinomu. Pomocí DRE je možné vyšetřit periferní zónu prostaty, kde je KP nejčastěji lokalizován, ale pro jeho detekci je nutné, aby velikost karcinomu byla přes 0,2 ml. Kolem 50 % KP odhalených vyšetřením per rectum se nachází již v pokročilém stádiu. [15]

Zdravá prostata má hladký povrch, je normální nezvětšené velikosti a ohraničená. Pokud se na prostatě nachází hrbolky, je tvrdá a neohraničená, je zde předpoklad, že se jedná o karcinom, a je indikací k biopsii prostaty. [16]

2.2.6.2 Prostatický specifický antigen

Prostatický specifický antigen je glykoprotein, který produkují epitelové buňky zdravé i nádorové prostatické tkáně. V krvi se vyskytuje ve volné formě a vázané formě, kde vytváří komplexy buď s alfa1-antichymotrypsinem nebo alfa2-makroglobulinem. Jejich poměr je 1:4. Polovina množství volného PSA v krvi zaniká již za dvě hodiny, zatímco u vázaného PSA je poločas 2–3 dny. U zdravé prostaty je jeho množství v krvi na nízké hladině a měří se v jednotkách [ng/ml].

„Fyziologická hladina PSA nevylučuje možnou přítomnost karcinomu prostaty. Ze zkušeností ze světa i od nás však zavedení PSA do běžné klinické praxe vede k posunu stadií ve prospěch lokalizovaných a lokálně pokročilých forem onemocnění, především u časně diagnostiky KP.“ [5 , str. 282]

Jelikož se jedná o orgánově specifický antigen, zvýšení hladiny PSA v krvi nemusí jednoznačně zapříčinit KP. Příčinou mohou být i nenádorová onemocnění, jako je například zánět, benigní hyperplazie prostaty či mechanická manipulace s prostatou.

„Za normální hodnotu se považuje PSA < 4 ng/ml. Při hodnotách PSA > 4 ng/ml by měla následovat biopsie prostaty. Problémem při detekci karcinomu prostaty je především nízká specifická PSA při hodnotách 4 – 10 ng/ml, kde hovoříme o tzv. diagnostické šedé zóně, ve které se karcinom prostaty vyskytuje pouze u 25 % pacientů.“ [4 , str. 47]

Z tohoto důvodu se provádí ještě stanovení poměru volného a vázaného PSA, které spolu s PSA velocita, PSA „doubling time“ a věkově specifickým PSA pomáhají upřesnit, zda je prostata postižena karcinomem či benigním onemocněním.

Vzestup hladiny PSA v určitém časovém intervalu sděluje PSA velocita. Pro výpočet je nutné podstoupit tři po sobě jdoucí měření v minimálním intervalu 18–24 měsíců. K určení rizika je nutné provést alespoň dvě měření celkového PSA. Hodnota PSA velocita se u zdravých mužů pohybuje okolo 0,04 ng/ml/rok, u mužů s benigní hyperplazií prostaty je v rozmezí 0,07–0,27 ng/ml/rok. Za rizikovou hodnotu se udává 0,75 ng/ml/rok a hodnota vyšší u pacientů s hodnotou celkového PSA nad 4 ng/ml. Pro pacienty s normální hodnotou celkového PSA je hranice 0,4 ng/ml/rok. Tento test má specifickou 90 % a senzitivitu 72 %. [15][17]

PSA „doubling time“ udává časový interval, za který se zdvojnásobí hodnota celkového PSA. V diagnostice a pro časnou detekci karcinomu prostaty nemá takový přínos, slouží spíše k dispenzarizaci pacientů po definitivní léčbě pro již diagnostikovaný karcinom.

V neposlední řadě by se při měření PSA měl zohledňovat věk pacienta. Při stárnutí muže se může i fyziologicky zvyšovat hladina celkového PSA v krvi. Aby se však nejednalo o podezření na KP, nesmí PSA velocita překročit povolenou hodnotu. [15]

2.2.6.3 Transrektální ultrasonografie

Metoda využívající speciální ultrazvukovou sondu, která se zavádí do konečníku, se nazývá transrektální ultrasonografie (TRUS). Význam vyšetření při diagnostice a časně detekci KP je oproti ostatním diagnostickým metodám o něco menší, a to v důsledku toho, že vykazuje jak nesprávnou pozitivitu, tak i negativitu. Hlavní využití se nachází při provádění systematické biopsie. Umožňuje nám odběr vzorků z přesně určených míst z prostatické tkáně. [15]

2.2.6.4 Biopsie

Biopsii provádíme na základě výsledků měření PSA nebo na podkladě vyšetření per rectum. Principem vyšetření je odběr vzorků prostatické tkáně v lokální anestezii. Jedná se tedy o ambulantní vyšetření. Vzorky prostatické tkáně jsou potřeba k histologickému potvrzení či vyvrácení diagnózy KP. Standardně se při odběru využívá transrektálního přístupu, kdy je bioptická jehla naváděna pod TRUS kontrolou. [18]

Odběr vzorků ze suspektních ložisek prostaty, která byla zjištěna při vyšetření per rectum nebo na TRUS, se nazývá cílená biopsie. Tato metoda byla časem nahrazena takzvanou sextantovou biopsií. Jelikož výsledky z této metody vycházely až z 30 % falešně negativní, do praxe se zavedl takzvaný Vídeňský nomogram. Vídeňský nomogram je založen na dvou parametrech – věk pacienta a velikost prostaty. Díky zavedení tohoto nomogramu došlo ke zvýšení celkové detekce KP o 66 %. U vysoce rizikových pacientů se provádí saturační biopsie. Počet odběrů se při této metodě pohybuje od 16 do 45 vzorků. [15]

2.2.6.5 Magnetická rezonance

Při diagnostice karcinomu prostaty nesmíme zapomínat na magnetickou rezonanci (MRI). V současnosti umožňuje velmi detailní zobrazení prostaty a periprostatických tkání. Je významným doplňujícím vyšetřením v rámci

počátečního stagingu a primární diagnostiky KP. K zobrazení se využívají T1 a T2 vážené obrazy se sekvencemi DWI MRI (difúzně vážené zobrazení) a DCE MRI (dynamické postkontrastní zobrazení).

Nejllepší zobrazení KP je pomocí T2 vážených obrazů, kdy se při nádorové infiltraci zobrazí periferní zóna prostaty hyposignálně, zatímco normálně má vysoký homogenní signál. Použití sekvence DWI je výhodné z časového hlediska a přínosu informací – doba akvizice, během níž získáme zobrazení s vysokým kontrastem mezi normální tkání a tumorem, je krátká. Další možností je MRI spektroskopie, která sleduje poměr cholinu a citrátu v prostatické tkáni. [19]

2.2.6.6 Výpočetní tomografie

Výpočetní tomografie (CT) má menší rozlišovací schopnost měkkých tkání oproti magnetické rezonanci. Schopnost detekce rostoucího tumoru v prostatické tkáni je obtížná. Odhaluje až tumor v pokročilém stádiu, díky detekci vzdálených metastáz či pánevní lymfadenopatie. [20]

2.2.6.7 Nukleární medicína

Z metod nukleární medicíny se využívá scintigrafie skeletu pomocí ^{99m}Tc a vyšetření na hybridním přístroji PET/CT s použitím ^{18}F fluoridu sodného.

Scintigrafie skeletu je stále zlatým standardem pro detekci metastatického postižení skeletu a hlavními indikacemi je PSA > 20 ng/ml, nízká diferenciacce karcinomu a lokálně pokročilý karcinom. [14]

Alternativou ke scintigrafii skeletu je vyšetření na PET/CT s použitím ^{18}F fluoridu sodného. Dokáže detektovat kostní metastázy, ale detekovatelnost jiných ložisek KP není možná. V současné době se začíná v PET diagnostice využívat radiofarmakum značené Gadolinium vázané k ligandu pro prostatický specifický

membránový antigen (PSMA). Hlavní výhodou je možnost průkazu kostních metastáz při nízkých hladinách PSA nebo brzké zjištění relapsu KP. [15]

2.2.6.8 Genetické metody

K časně detekci KP lze využít prostate cancer gene 3 (PCA3). Určuje se z močového sedimentu a v porovnání s PSA má sice nižší senzitivitu, ale vyšší specificitu a lepší pozitivní i negativní predikční hodnotu. PCA3 skóre je poměr koncentrace PCA3 a mRNA PCA3. Hraniční hodnota skóre je 35. S velkou přesností dokáže odlišit pacienty s benigní hyperplazií prostaty od pacientů s KP. Vyšetření dnes není v klinické praxi plošně využíváno a pacient si ho musí hradit sám. Většinou toto vyšetření využívají pacienti, kteří nechtějí podstoupit biopsii či rebiopsii prostaty. [16]

2.2.7 TNM klasifikace

TNM klasifikace je dnes nejvíce využívaným systémem pro určení stádia nádorového onemocnění. Jedná se o mezinárodně uznávanou klasifikaci, jež je vydána evropskou organizací IUCC (International Union Against Cancer), která ji pravidelně reviduje. Klasifikace se využívá při volbě léčebné strategie, kdy je nutné znát anatomický rozsah nádorového onemocnění. Rozsah onemocnění je definován třemi písmeny T, N a M, ke kterým je ještě přiřazena číslice od 0 do 4. Písmeno T znamená rozsah primárního nádoru, písmeno N určuje postižení uzlin a písmeno M říká, zda nádor metastazoval, a pokud ano, do jakých lokalit. [22]

Tab. 1 – TNM klasifikace [23]

T - primární nádor	
TX	Primární nádor nelze hodnotit
T0	Bez známek primárního nádoru
T1	Klinicky nezjistitelný nádor, ani palpačně, ani zobrazovacími vyšetřovacími metodami <ul style="list-style-type: none"> • T1a – nádor zjištěn náhodně histologicky max. v 5 % resekované tkáně • T1b – nádor zjištěn náhodně histologicky ve více než 5 % resekované tkáně • T1c – nádor zjištěn při punkční biopsii
T2	Nádor omezen na prostatu <ul style="list-style-type: none"> • T2a – nádor postihuje polovinu jednoho laloku nebo méně • T2b – nádor postihuje více než 1/2 jednoho laloku, ne však oba laloky • T2c – nádor postihuje oba laloky
T3	Nádor se šíří přes pouzdro prostaty <ul style="list-style-type: none"> • T3a – extrakapsulární šíření (jednostranné nebo oboustranné) včetně mikroskopického postižení hrdla močového měchýře • T3b – nádor infiltruje semenný váček / váčky
T4	Nádor je fixován nebo postihuje okolní struktury jiné než semenné váčky: zevní sfinkter, rektum, mm. levatores a/nebo stěnu pánve
N – Regionální mízní uzliny	
NX	Regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	Regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	Metastázy v regionálních mízních uzlinách
M – vzdálené metastázy	
MX	Vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	Bez vzdálených metastáz
M1	Vzdálené metastázy <ul style="list-style-type: none"> • M1a – jiná než regionální mízní uzlina / uzliny • M1b – kost(i) • M1c – jiná / jiné lokalizace

2.2.8 Grading – Gleasonovo skóre

Histopatologický grading určuje 5 stupňů diferenciacie nádoru. Stupeň 1 reprezentuje dobře diferenciovaný nádor a stupeň 5 nejhůře diferenciovaný nádor. Pro KP se využívá tzv. Gleasonovo skóre, což je součet nejčastějšího a druhého nejčastějšího stupně diferenciacie a může nabývat hodnot od 2 do 10. Systém je založen na hodnocení žlázoové architektury vzorku karcinomu odebraného při

biopsii a je důležitým prognostickým faktorem z hlediska chování karcinomu a odpovědi na léčbu. [22][24]

Tab. 2 - Histopatologický grading (Gleasonovo skóre) [22]

GX	Diferenciace nelze stanovit
G1	Dobře diferenciovaný (Gleason ≤ 6)
G2	Středně diferenciovaný (Gleason 7)
G3 – 4	Špatně diferenciovaný / nediferenciovaný (Gleason 8 - 10)

Tab. 3 – Rizikové skupiny [14]

	Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko
PSA	< 10 ng/ml	10–20 ng/ml	> 20 ng/ml
GS	< 7	7	8–10
Stádium	T1–T2a	T2b–c	T3–T4

2.3 Léčba

Poté co je u pacienta diagnostikován KP, určí lékař vhodný typ léčby. Volba léčebné metody je ovlivněna několika faktory – rozsahem onemocnění, přítomností příznaků onemocnění, předpokládanou dobou života a celkovým stavem pacienta. Znalost klinického stádia T, hodnoty PSA a Gleasonova skóre pomáhá k zařazení pacienta do prognostické skupiny s určitým rizikem relapsu a progresu onemocnění. Dále napomáhá odhadnout, s jakou pravděpodobností je nádor ohraničený na prostatu, nebo zda je rozšířen do okolí.

Kurativní léčba se indikuje u pacientů s lokalizovaným karcinomem. Využívají se metody radikální prostatektomie, zevní radioterapie a brachyterapie. Zatímco výsledky radikální prostatektomie a zevní radioterapie jsou obdobné, jejich nežádoucí účinky jsou rozdílné. Obě metody se volí především u lokálně ohraničených karcinomů. V léčbě lokálně pokročilých karcinomů se využívá kombinace zevní radioterapie a hormonální léčby. Pokud je předpokládaná doba života více než 10 let, lze zvolit radikální prostatektomii. Další možností je

adjuvantní ozáření lůžka prostaty po radikální prostatektomii, pokud hrozí lokální recidiva. Brachyterapii můžeme užít buď samostatně u lokalizovaných karcinomů nízkého rizika, nebo v kombinaci se zevní radioterapií u pokročilejšího stádia nádoru. Léčba u pacientů, u nichž došlo k metastatické infiltraci, má za účel zpomalit onemocnění a ulevit od nežádoucích účinků. Nejčastější metodou je paliativní radioterapie, kdy se ozařují oblasti postižené metastázemi. Pacienti ve 4. stádiu onemocnění podstupují oboustrannou orchiektomii, tzn. odstranění obou varlat, a tím pádem dochází k trvalé ablaci androgenů. [22]

V potaz při volbě léčby musíme brát i fakt, že KP je pomalu rostoucím nádorem, a proto lze někdy využít i metodu odložené léčby. Využívá se spíše u starších mužů s jinou závažnou přidruženou nemocí. [25]

2.3.1 Odložená léčba

Řadíme sem metody zvané aktivní sledování a pozorné vyčkávání. Jedná se o specifické léčebné postupy, které – jak je zmíněno výše – lze využít pouze u některých z pacientů.

2.3.1.1 Aktivní sledování

Tato metoda byla zařazena mezi léčebné postupy z toho důvodu, že čím dál častěji je diagnostikován KP s nízkým rizikem. Předpokládá se, že tento typ karcinomu neohrožuje život muže a RAPE či radioterapie by způsobily více nežádoucích účinků než při neléčení KP s nízkým rizikem. Aby bylo možné pacientovi navrhnout metodu aktivního sledování, musí splňovat tzv. Epsteinova kritéria.

Aktivní sledování je založeno na pravidelných kontrolách jednou za 3 měsíce po dobu prvních dvou let. Pacient zde podstoupí vyšetření per rektum a měření PSA. Re-biopsie se doporučuje provést do 12–18 měsíců od první biopsie a pak opakovat ve dvouletých intervalech. [6]

2.3.1.2 Pozorné vyčkávání

Pozorné vyčkávání neboli léčba určená symptomy se indikuje u starších pacientů s méně agresivním nádorem nebo u pacientů s kratší předpokládanou dobou života. Principem metody je pozorování pacienta a až při zhoršení kvality života v důsledku lokální či systémové progresy karcinomu se zahajuje léčba. V případě progresy metastazujícího onemocnění se jedná o paliativní hormonální léčbu nebo radioterapii. [6]

2.3.2 Radikální prostatektomie

Radikální prostatektomie (RAPE) je chirurgický zákrok prováděný v oblasti malé pánve, při kterém se odstraní celá prostata se semennými vajíčky. Zákrok je vhodný pro pacienty kterékoliv věkové skupiny s očekávanou dobou života delší než 10 let a bez závažných přidružených nemocí. Řadí se mezi složitější operace prováděné v celkové nebo kombinované anestezii. Operační přístup při otevřené RAPE může být buď retropubický, nebo perirenální. Dnes se začíná využívat laparoskopického přístupu a robotem asistované radikální prostatektomie.

Operační bolesti jsou běžné a bez problémů zvládnutelné pomocí medikamentů. Krvácení, močová píštěl či infekce v ráně se mohou vyskytnout brzy po operaci, ale patří k vzácným komplikacím. Větším problémem jsou dlouhodobé následky, mezi které patří erektilní dysfunkce a inkontinence. Opatření proti těmto následkům je nervy-šetřící RAPE. Principem metody je ochránit dorzolaterální nervově-cévní svazky, jejichž součástí jsou autonomní kavernózní nervy. K rozvoji této metody došlo se zavedením laparoskopického přístupu. Nervy-šetřící RAPE je vhodná pro pacienty s lokalizovaným KP.[6][26]

2.3.3 Radioterapie

Jedná se o léčbu nádorových i nenádorových onemocnění pomocí ionizujícího záření. Dnes je nedílnou součástí onkologické léčby a až 70 % onkologických

pacientů se během svého léčebného procesu s radioterapií setká. Radioterapii můžeme rozdělit podle dvou základních parametrů, buď dle umístění zdroje záření na zevní radioterapii a brachyterapii, nebo dle léčebného záměru na kurativní a paliativní. Dále radioterapii můžeme rozdělit podle toho, zda se provádí před operací (neoadjuvantní radioterapie) nebo po operaci (adjuvantní radioterapie). [22]

„Indikací pro samostatnou radioterapii je KP s nízkým a středním rizikem. Zevní radioterapie v kombinaci s hormonální terapií je indikována u pacientů s vysokým rizikem. Pooperační radioterapii je třeba uvážit u pacientů s nepříznivými histopatologickými a/nebo laboratorními parametry po radikální prostatektomii. Záchraná radioterapie lůžka prostaty je indikovaná při relapsu po radikální prostatektomii.“ [27]

Radioterapie využívá především fotonového záření, které je v zevní radioterapii generováno lineárním urychlovačem. Svazek záření, který vychází z lineárního urychlovače, je pak modulován podle použité techniky (u KP se používá 3D-CRT, IMRT, IGRT a stereotaktické ozařování). V současnosti se v běžné praxi začíná upevňovat i tzv. hadronová terapie, především léčba urychlenými protony. [28] Jak protonová terapie, tak i další techniky radioterapie používané u KP budou popsány v dalších kapitolách.

2.3.3.1 Frakcionace

Při ozařování tkáně v radioterapii se využívá faktu, že buňky zdravé tkáně mají o malé procento vyšší schopnost napravit radiační poškození než buňky nádorové. Z tohoto důvodu se celková dávka rozděluje do velkého počtu frakcí o malých dávkách. Standardem, který byl stanoven na základě zkušeností a pozorování a ze kterého dnes vycházíme, je normofrakcionace, tzn. ozařování 1 x denně 1,8–2 Gy, kdy celková dávka je 60–70 Gy a to odpovídá 25–30 frakcím v průběhu 5–7 týdnů. Tímto režimem se sníží počet nádorových buněk na nulu při současném zachování dostatečného počtu buněk zdravé tkáně pro normální funkci. Všechny ostatní

režimy frakcionace odlišující se od normofrakcionace nazýváme alterovaná frakcionace a patří sem hypofrakcionace, hyperfrakcionace, akcelerovaná frakcionace a stereotaktické ozařování.

Hypofrakcionace znamená stejnou dobu léčby, ale s menším počtem frakcí, větší dávkou na frakci a celkovou nižší dávkou. Tento režim především negativně ovlivňuje pozdně reagující tkáně, které jsou citlivé na vyšší dávku na frakci, v důsledku čehož vznikají pozdní komplikace. Využití nacházíme v paliativní radioterapii, kde je vzhledem k prognóze kratší doby života, vznik pozdních komplikací akceptovatelný a menší celková dávka způsobí minimální akutní reakci.

Pokud během 6–7 týdnů aplikujeme vyšší počet frakcí o menších dávkách a celková dávka je vyšší, jedná se o hyperfrakcionaci. Tím, že je aplikovaná malá dávka na frakci, šetříme pozdně reagující tkáně a snižujeme riziko vzniku pozdních komplikací, zatímco vyšší celková dávka umožňuje lepší kontrolu nádoru.

Při akcelerované frakcionaci je celková doba léčby kratší, počet frakcí vyšší a dávka na frakci i celková dávka může být stejná anebo menší než u normofrakcionace. Repopulace nádorových buněk nejvíce probíhá v posledních dvou týdnech léčby. Tím, že zkrátíme celkovou dobu léčby se zachováním dávky, zabráníme repopulaci a zvýšíme lokální kontrolu nádoru. Musíme zde však dodržet časový interval alespoň 6 hodin mezi jednotlivým frakcemi, aby se zdravé pomalu reagující tkáně měly čas reparovat a předešlo se tak vzniku pozdních komplikací.

Při stereotaktickém ozařování je celková dávka rozdělena do pěti nebo méně frakcí, kdy jsou v jednotlivé frakci dodávány vyšší dávky než u frakcí u normofrakcionačního režimu. [22]

2.3.3.2 Cílový objem

Principem radioterapie je dodat letální dávku do ložiska nádoru a zároveň zabránit makroskopickému šíření nádoru a ochránit okolní zdravou tkáň s důležitými orgány. Před zahájením samotné léčby pomocí ionizujícího záření si proto musíme určit cílový ozařovaný objem. Cílový objem zakreslujeme do 3D rekonstrukce oblasti zájmu, která je vytvořena v plánovacím systému z CT snímků. Zakreslování se řídí doporučením ICRU (Mezinárodní komise pro jednotky a záření), podle kterého rozlišujeme tři základní cílové objemy:

- GTV = Gross Tumor Volume (nádorový objem), tzn. nádor zjistitelný buď diagnostickými zobrazovacími metodami, nebo klinickým vyšetřením, nelze jej určit při adjuvatní léčbě po RAPE,
- CTV = Clinical Target Volume (Klinický cílový objem), tzn. GTV s lemem zahrnující možnou oblast mikroskopického šíření i případné regionální lymfatické uzliny,
- PTV = Planning Target Volume (Plánovací cílový objem), tzn. CTV s lemem, který kompenzuje nepřesnosti v důsledku dýchacích pohybů, špatného nastavení pacienta nebo změn velikosti jednotlivých orgánů.
[22][28]

Při určování objemů u KP nádor nelze pomocí zobrazovacích metod definovat, takže nelze definovat ani GTV. CTV se liší u stádií I až III podle rizika šíření do okolních tkání. U nízkého či středního rizika CTV tvoří prostata nebo prostata a baze semenných váčků. Pokud je u těchto stádií vysoké riziko, označuje se za CTV prostata se semennými váčky a mohou se zahrnout i regionální uzliny. U KP ve stadiu IV CTV tvoří prostata, semenné váčky, regionální uzliny a zobrazitelný tumor. PTV zahrnuje CTV a lem 10–20 mm. Standardní vymezení hranic PTV vůči skeletu je kraniálně mezi obratli L4–L5, kaudálně 10 mm pod úroveň sedacích

hrbolů, laterálně 10 až 20 mm vně kostěné pánve, ventrálně k přednímu okraji symfýzy a dorzálně mezi obratle S2–S3. [29]

2.3.3.3 Kritické orgány

Jedná se o zdravou tkáň, kterou ozařujeme spolu s nádorovou tkání. Pro zachování normální morfologie a funkce tkáně je důležité znát její toleranční dávky záření a musíme je brát v potaz při plánování léčby.

„Minimální toleranční dávka TD5/5 je dávka záření, která ve sledované skupině nemocných při ozařování za standardních podmínek nezpůsobí více než 5 % těžkých komplikací v průběhu 5 let po ozáření. Maximální toleranční dávka TD 50/5 vede v následujících 5 letech po ozáření k těžkým změnám u 50 % ozařovaných.“ [28 , str. 105]

Kritické orgány u KP jsou močový měchýř, rektum a hlavice femuru. I přesto, že močový měchýř patří mezi radiorezistentní tkáně, patří jeho výstelka mezi tkáně pozdně reagující s vysokým rizikem pozdních reakcí a dávkou 70 Gy může být ozářeno maximálně 35 % objemu Tolerance rekta je obdobná, ale musíme dát pozor, aby nebylo rektum ozářeno v celém svém obvodu, dávku 70 Gy může obdržet maximálně 25 % objemu. Kritérium u hlavic femurů je, že maximálně 5 % objemu obdrží dávku 50 Gy. [29]

2.3.4 Protonová terapie

První, kdo vyslovil myšlenku o využití protonového svazku v onkologické léčbě, byl Robert R. Wilson roku 1946. Popsal, jak by se dal využít konečný rozsah a Braggův pík protonových svazků k ošetření hluboko uložených tumorů uvnitř zdravé tkáně, aniž by byla vystavena riziku radiačního zatížení. Tento návrh založil na známé fyzice protonů, které zpomalí při průniku tkání, a stanovil tak základní principy a techniky, které se dodržují dodnes.

Roku 1954 se poprvé použil protonový svazek k ozáření zhoubného nádoru, které proběhlo v kalifornském Berkley Radiation Laboratory. Do roku 1990 se protonová terapie prováděla především ve výzkumných centrech a u malého počtu pacientů.

Rozvoj této formy terapie byl pomalý především kvůli technologické náročnosti a nedostačujícímu zaměření protonového svazku do cílového objemu. Až s vylepšením technologií pro fotonovou terapii dochází k rozvoji protonové terapie. Tyto technologie se rychle zavedly i u protonové terapie a došlo k jejímu vývoji. Rok 1990 se stal díky lékaři J. M. Slaterovi průlomovým v použití protonového svazku výhradně ke klinickému provozu, a to díky založení první kliniky – Loma Linda University Medical Center ve Spojených státech amerických. Během pouhých 3 let se počet pacientů z několika desítek navýšil téměř na 13 000 pacientů. Od této doby pravidelně přibývají další protonová centra po celém světě a počet pacientů se rozrostl řádově do statisíců. [30][31] K roku 2017 bylo v provozu 63 center a ve výstavbě se nacházelo dalších 40. Předpokladem je, že se během dalších deseti let počet protonových center zdvojnásobí. [32]

2.3.4.1 Fyzikální princip

Protony jsou velké částice s kladným nábojem, které pronikají do určité hloubky ve tkáni. Při průchodu tkání dochází k několika typům interakcí s elektronovými obaly atomů, které dráhu protonu ovlivňují. Jedná se o nepružný rozptyl, pružný rozptyl a ještě může docházet k jaderné reakci. Nepružný rozptyl je běžnou interakcí, díky které dochází k nepřetržité ztrátě kinetické energie protonu. Pružný rozptyl způsobuje změnu dráhy protonu a při jaderné reakci zaniká primární proton a vytváří se sekundární částice. Pružný rozptyl a jaderná reakce nemají takový vliv na protonový svazek, avšak pro samotný proton mají větší význam.

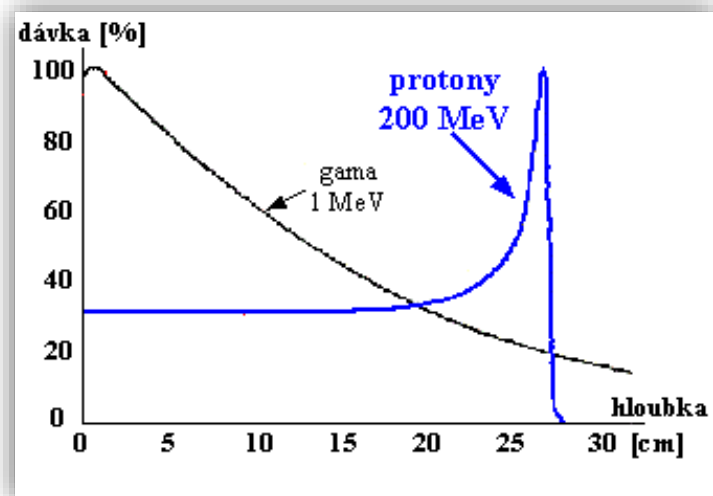
Klidová hmotnost protonu je 1832krát větší než u elektronu, a proto je minimálně bočně vychylován a jeho trajektorie tkání odpovídá přímce. Další

vlastností protonu při průletu tkání je, že lineární přenos energie (ionizační) je přímo úměrný elektronové hustotě a nepřímo úměrný druhé mocnině rychlosti protonu. Rychle letící protony, které vstoupí do tkáně, na začátku své dráhy předávají malou část energie a způsobují nízkou ionizaci okolní tkáně. S přibývajícím hloubkou dochází ke ztrátě rychlosti a tím ke zvýšení předávané energie. Na konci své dráhy proton předává maximum své energie a poté je neutralizován záchytem elektronu, vznikne vodík a k další ionizaci už nedochází. To znamená, že rozložení dávky v závislosti na hloubce má charakteristický tvar – absorbovaná dávka je nízká a téměř konstantní po celou dobu letu protonu, až na konci doletu dochází ke strmému nárůstu absorbované dávky do maxima a poté ke strmému poklesu až k nule. [22][33]

2.3.4.2 Braggův pík

Oblast, kde proton předává své maximum energie (až 70 %), se nazývá Braggův pík. Jedná se o úzkou oblast několika milimetrů těsně před samotným doletem protonu a probíhá zde nejhustší ionizace. Hloubka Braggova píku je dána vstupní energií protonu a pro 200 MeV je hloubka ve tkáni 25 cm. To, že 70 % energie je předáno až v oblasti Braggova píku, znamená, že tkáním před tímto maximem je předáno 30 % energie a jsou vystaveny výrazně nižšímu ozáření. Tkáně za tímto maximem dostanou téměř nulovou dávku. I lineární přenos energie se v oblasti Braggova píku zvyšuje a tím pádem i jejich relativní biologická účinnost (RBE).

Z těchto poznatků vyplývá, že pouhou změnou energie protonového svazku lze velmi přesně nastavit hloubku, kde se bude nacházet oblast Braggova píku a bude předána maximální dávka. Navýšení RBE zas značně zvýrazňuje rozdíl mezi dávkou v nádoru a dávkou v okolní zdravé tkáni a v kritických orgánech. [22]



Obr. 4 – Hloubkové rozložení energie protonů a fotonů [34]

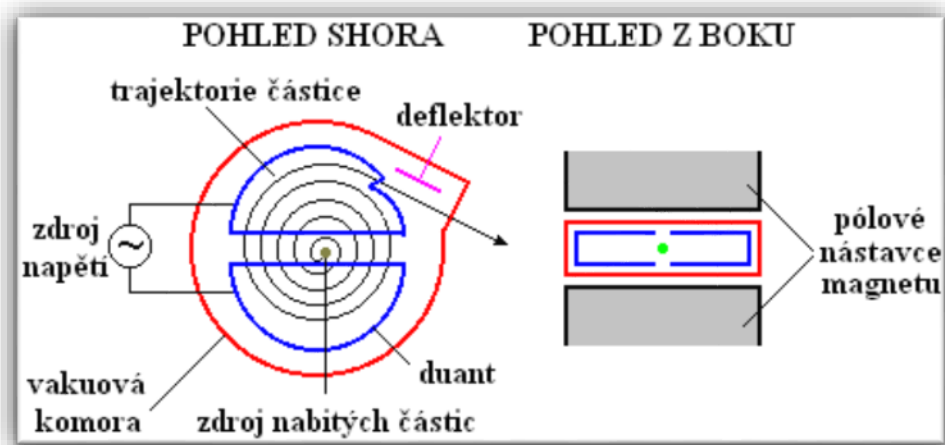
2.3.4.3 Cyklotron

Jedná se o kruhový urychlovač, který byl poprvé sestrojen E. O. Lawrencem roku 1931 a slouží k urychlování kladně nabitých částic, především protonů, ale i deutronů a alfa částic. Cyklotron se skládá z dvou duantů (dvou dutých kovových poloválců) ve vakuové komoře mezi póly silného elektromagnetu, které jsou připojeny k vysokofrekvenčnímu generátoru napětí, takže v mezeře, která se nachází mezi duanty, je střídavé elektrické pole. Protony jsou emitovány z iontového zdroje v centru cyklotronu.

Urychlování protonů se provádí pomocí působení elektrického pole a k zakřivení dráhy protonu je využito magnetického pole, které zajišťuje silný elektromagnet. Po emitaci protonu do urychlovací mezery je důsledkem působení elektrického pole proton s danou rychlostí vtažen do záporně nabitého duantu. V duantu je působení elektrického pole díky silnému magnetickému poli odstíněno a proton okopíruje půlkruhovou dráhu. Ve chvíli, kdy se proton dostane nakonec záporně nabitého duantu, dojde k přepólování duantů, tedy duant, který měl záporný náboj, je teď kladně nabitý a naopak. Proton začne být odpuzován duantem, ve kterém se nachází, a je přitahován druhým duantem. Přejít částice z jednoho duantu do druhého vede přes mezeru, kde dochází k samotnému

urychlení protonu. Po vstupu částice do druhého duantu opět dojde k opsání půlkružnice, jejíž poloměr se zvětšuje s narůstající energií protonu. To znamená, že doba pohybu protonu se uvnitř duantu nemění a střídavé elektrické pole tak má konstantní frekvenci, kterou není třeba měnit v závislosti na urychlení protonu.

Protony se v cyklotronu dají urychlit řádově na 25 MeV a každý cyklotron produkuje pouze protony o určité energii, nelze u nich zajistit produkci protonů s různými energiemi. [34][35][36] Urychlené protony jsou díky záporně nabitě destičce (deflektor) vychýleny ze spirálové dráhy a pomocí vakuové trubice transportovány do ozařovny, kde je transportní trubice zakončena ozařovací hlavicí. Před vstupem protonového svazku do tkáně se ještě musí vytvarovat pomocí elektromagnetických čoček nebo být fokusován do úzkého svazku pomocí silného magnetického pole. [22]



Obr. 5 – Schéma cyklotronu (pohled shora a z boku) [36]

Synchrotron je zvláštní druh cyklotronu, ve kterém se protony při urychlování pohybují po stále stejné kružnici díky změnám magnetického a elektrického pole. Takto je možné produkovat protony o různých energiích. [33]

2.3.4.4 Modulace protonového svazku

Cyklotron generuje monoenergetický protonový svazek, který je při výstupu úzký s velmi ostrým píkem a má přesně stanovenou energii. Nasměrování tohoto

protonového svazku do cílového objemu se dnes provádí pomocí gantry, která jde otočit o 360° kolem pacienta a umožňuje dodat dávku z libovolného úhlu v jedné rovině. [38] Šířka Braggova píku odpovídá asi 2 cm, což je běžně méně než šířka nádoru, a kdybychom tímto svazkem ozařovali, ozařovala by se pouze malá ohraničená část nádoru. Proto je potřeba Braggův pík rozšířit jak do hloubky, tak i příčným směrem ještě před průchodem protonového svazku tkání. [22]

2.3.4.4.1 Pasivní rozptyl

Pasivní rozptyl může být prováděn dvěma způsoby. Pro uskutečnění je nutné použít rozptylových fólií, hřebenového filtru (klínový nebo schodovitý průběh tloušťky), tvarovacích clon nebo kompenzátorů. Jednoduchý rozptyl využívá uniformní rozptylovač a protonový svazek se po průchodu šíří ve tvaru Gaussovy křivky. Tento systém má malou účinnost, protože frakce protonů dodaná do cílového objemu je asi jen 5 % potřebné dávky a šířka Braggova píku je přibližně 0,6 cm. Využití se nachází pouze u cílů s malým rozsahem do hloubky, jako je hypofýza.

Dvojitý rozptyl byl zaveden pro snížení energetických ztrát a zvýšení účinnosti. Pro první rozptyl je opět použit uniformní rozptylovač, který vytvoří gaussovský profil svazku. Tento profil je nutné nerovnoměrným způsobem modifikovat tak, aby došlo k plochému nebo téměř plochému rozložení dávky v cílovém objemu. K tomu se používají tvarovací clony a kompenzátory, které jsou připraveny individuálně pro každého pacienta podle tvaru nádoru či ozařovacího plánu. Pro rozšíření svazku do příčného směru využíváme clony, ve které se nachází otvor vymodelovaný dle tvaru nádoru, a pro distální konformaci svazku se využívají kompenzátory. Rozšíření Braggova píku do hloubky je důležité proto, aby byl ozářen cílový objem v celém svém rozsahu. Toho dosáhneme tak, že pomocí modulátoru či hřebenového filtru změním dosah paprsků protonového svazku v závislosti na tom, pro kterou část cílového objemu je určen určitý paprsek.

Většinou se jedná o plastový blok, kde je vymodelován komplexní tvar cílového objemu. [22][33]

Výhodou této metody je bezpečnost a nižší časová náročnost. Nicméně je zde mnoho nevýhod. Nejvýznamnější nevýhodou je účinnost, ta se pohybuje od 20 % do 40 %, a také záchyt velkého počtu protonů při průchodu rozptylovacím systémem, které vytvářejí sekundární neutrony. Mnohé z nich mohou přispívat k celkové dávce pacientovi a mohou zvýšit riziko výskytu sekundárních nádorů. Poslední nevýhodou je konstantní rozšíření Braggova píku, což při léčbě nepravidelných cílových objemů může vést buď k poddávkování struktur ve větších hloubkách, nebo naopak k předávkování distálních kritických struktur. Tento druh modulace tedy není vhodný pro nádory se složitou anatomí, jako jsou léze zakřivené kolem kritických struktur. [33]

2.3.4.4.2 Aktivní sledování

Při aktivním sledování je cílový objem ozařován po jednotlivých bodech ve vrstvách pomocí úzkého tužkového svazku. Pro přesný pohyb paprsku pro ozáření plochy nádoru v určité hloubce se využívají magnety a k ozáření celého nádoru ve směru do hloubky se využívá kontinuální změny energie protonového svazku. Tím se přesouvá Braggův pík do různých vrstev nádoru. Výhodou této metody je nižší kontaminace svazku sekundárně vzniklými neutrony, protože zde není potřeba kompenzátorů, rozptylových fólií a clon. [22] [33]

2.3.4.5 Intenzitou modulovaná protonová terapie

Intenzitou modulovaná protonová terapie (IMPT) využívá pro ozáření nádoru snímání tužkovým paprskem (Pencil beam scanning), tedy aktivní sledování, jehož princip je popsán výše.

Jedná se o nejnovější generaci techniky v protonové terapii a umožňuje upravit přesnost, hloubku a intenzitu protonového svazku pro všechny části konkrétního

nádoru, přičemž šetří okolní zdravé tkáně a kritické orgány. [37] Také umožňuje rychlé a flexibilní přepracování ozařovacího plánu, aniž by bylo nutné vyrábět a ručně vkládat nové clony či kompenzátory. Další výhodou vyplývající z absence clon a kompenzátorů je kratší doba ozařování, která se blíží časům typickým pro radioterapii využívající fotony. Přesun z jedné vrstvy na druhou vrstvu trvá v řádu sekund. V neposlední řadě lze do plánu snadno dodat požadavky na dosycení dávky na okrajích nádoru.

Jelikož se jedná o velmi přesnou techniku dodání dávky do cílového objemu, je důležité, aby byl pacient nastaven do reprodukovatelné a správné pozice vůči ozařovací hlavici. Kontrola pozice se provádí pomocí přídavného zobrazovacího systému. Většinou se jedná o dvě rentgenky na sebe kolmé, jimiž pořízené snímky se porovnají se snímky z plánovacího CT. [38] Velké nároky jsou kladeny i na materiály fixačních pomůcek, aby nedošlo k ovlivnění ozařovacího pole nádoru a aby se nezvyšovala produkce sekundárního záření. U KP je nutné fixovat oblast pánve, k čemuž se využívají vakuové matrace, které se vytvarují dle tvaru těla pacienta a je tak zabezpečena velmi přesná reprodukovatelnost polohy. [31]

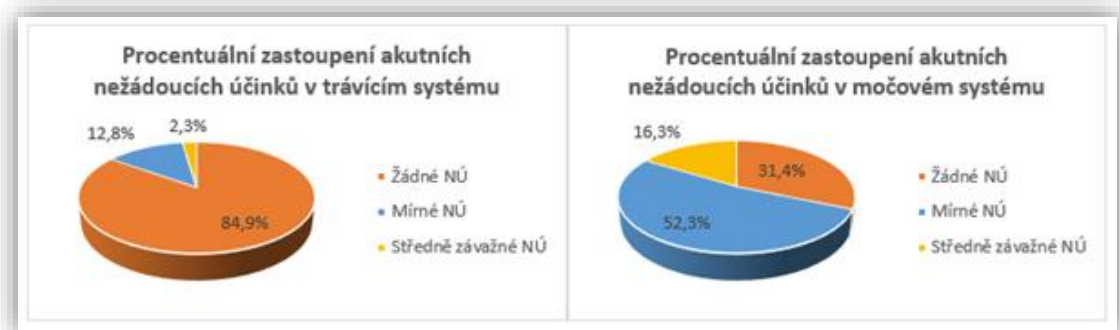
2.3.4.6 Protonová terapie a karcinom prostaty

Fakt, že u protonové léčby chybí výstupní dávka, je možné použít u KP ozáření z 2–3 polí (fotonová léčba, z důvodu výstupní dávky využívá 5–7 polí). Podle randomizovaných studií použití protonové léčby snižuje průměrnou dávku na konečník, rektální stěnu, močový měchýř, stěnu močového měchýře, tenkého střeva a pánve. Dále je prokázáno, že eskalace dávky snižuje riziko recidivy KP a přináší až třikrát nižší výskyt nežádoucích účinků (97 % pacientů je bez změny sexuální funkce). Množství pacientů přežívajících bez biochemického relapsu se navýšilo asi o 13 %.

Hlavní nevýhodou oproti fotonové terapii je zmiňována vysoká cena léčby. V úhradové vyhlášce z roku 2016 je uvedena cena za jeden bod protonové terapie 1 Kč, zatímco u fotonové na jeden bod připadá cena 0,68 Kč.

„Protonová léčba je léčbou hrazenou z veřejného zdravotního pojištění a je uvedena i ve Vyhlášce MZ ČR. Protonové centrum (PTC) má uzavřeny smlouvy se zaměstnaneckými pojišťovnami včetně největší zdravotní pojišťovny VZP ČR. Pojišťovny protonovou léčbu hradí, pokud je součástí indikace z PTC i doporučení z Komplexního onkologického centra (KOC). Léčbu si i bez doporučení KOC může klient uhradit sám.“ [39]

Cena je jedním z důvodů, proč se při ozařování KP s nízkým či středním rizikem začaly využívat postupy stereotaktické radioterapie. Využití stereotaktického režimu zvyšuje dávku na jednotlivou frakci, snižuje počet frakcí a celkovou dobu léčby se zachováním obdobné biologicky ekvivalentní dávky. U nízké rizikových KP se využívá 5 frakcí po 7,25 CGE a celková doba léčby je 2 týdny. Hospitalizace ani pracovní neschopnost většinou není nutná. [37][39][40][41]



Obr. 6 – Přehled výskytu akutních nežádoucích účinků při protonové terapii [39]

2.3.4.7 Role radiologického asistenta

Povinnosti a úkoly radiologického asistenta v protonovém centru jsou vesměs stejné jako při práci na pracovišti fotonové radioterapie. Jeden malý rozdíl se nachází v organizaci provozu – kdy a v jaký čas pacient bude docházet na léčbu. V protonovém centru je tato organizace přenechána recepci.

Poprvé se radiologický asistent setkává s pacientem na plánovacím CT. Zde je úkolem radiologického asistenta připravit fixační pomůcky, které budou potřeba u daného pacienta, poté správně zakreslit referenční značky a pořídit CT skeny. Tyto informace jsou odeslány radiologickým fyzikům, kteří vytvoří ozařovací plán. Poté, co je plán vytvořen a schválen, dochází k simulačnímu CT. Během simulačního CT provádí radiologický asistent kontrolu polohy (zda sedí s plánovanou ozařovací polohou) a provádí finální zakreslení značek podle kterého se poté pacient bude nastavovat na ozařovnách. V této fázi je pacientovi přiřazen identifikační kód, který je pomocí štítku připevněn na jeho fixačních pomůcky a nachází se i na pásce, již po dobu léčby nosí. Před prvním ozářením je povinností radiologického asistenta vše pacientovi znovu pečlivě vysvětlit, poučit ho, jak se má během ozařování chovat – nehýbat se, řídit se pokyny radiologického asistenta – a upozornit na možné nežádoucí účinky. Před každou frakcí radiologický asistent provádí identifikaci pacienta. Radiologický asistent ukládá pacienta do ozařovací polohy, a nastaví ho na lasery podle nakreslených značek. Poté ověří pomocí portálových snímků, zda poloha sedí s ozařovacím plánem. U prostaty se pro ověření polohy pořizují dva snímky – 1. snímek pro srovnání kostěných struktur a 2. snímek pro srovnání pomocí zlatých zrn. Během ozařování dbá radiologický asistent na bezpečnost pacienta, kterého sleduje pomocí kamerového systému. Veškeré změny, které by mohly ovlivnit ozařovací plán, je nutné ohlásit ošetřujícímu lékaři.

2.3.5 Další ozařovací techniky a možnosti léčby

2.3.5.1 3D konformní radioterapie

Jedná se o základní léčebnou techniku, při které hranice cílového objemu korespondují s trojrozměrným zobrazením objemu nádoru. 3D konformní radioterapie (3D-CRT) byla zavedena do klinické praxe v 70. letech minulého století s příchodem trojrozměrných zobrazovacích metod (CT vyšetření a dnes již i MR vyšetření), které jsou nezbytné při plánování ozařování ve spojení s 3D

plánovacími systémy. K vytvoření hranic ozařovacích polí, které vymezují skutečný objem nádoru, slouží vykrývací bloky, klínové filtry nebo v dnešní době nejčastěji multileaf (vícelamelový) kolimátor.

Výsledkem 3D-CRT je ozáření cílového objemu s menším bezpečnostním lemem. Díky tomu snížíme dávku na okolní zdravou tkáň, navýšíme dávku v cílovém objemu a zajistíme vyšší lokální kontrolu, což může vést i k prodloužení života pacienta.

Důležitou součástí 3D-CRT je perfektní imobilizace pacienta, která snižuje chyby v nastavení pacienta před každou frakcí. U KP se provádí fixace pánve pomocí termoplastického materiálu, jenž chybu nastavení omezuje na 10 mm. Je však nutné si uvědomit, že na změnu polohy cílového objemu mají vliv také dýchací pohyby a měnící se náplň močového měchýře a střev.

Pro KP se nejčastěji využívá technika 4–6 konvergentních polí s použitím klínových filtrů a vícelamelového kolimátoru. Celková aplikovaná dávka se pohybuje mezi 72 až 74 Gy s dodržením tolerančních dávek na kritické orgány. [11][22][29]

2.3.5.2 Radioterapie s modulovanou intenzitou

Vyspělejší formou 3D-CRT je radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT). Kromě úpravy svazku podle tvaru cílového objemu dochází i k úpravě intenzity svazku napříč ozařovaným polem pomocí multileaf kolimátoru (MLC kolimátoru) v hlavici lineárního urychlovače a speciálního softwarového systému. Oproti 3D-CRT metoda IMRT dosahuje lepší prostorové distribuce dávky u konkávního tvaru prostaty a tím i zvýšení šetření rekta a močového měchýře. Větší šetření okolní zdravé tkáně umožňuje další navýšení dávky v cílovém objemu na hodnoty až 80 Gy a je možná i nehomogenní distribuce, tedy rozdílné rozložení dávky v oblasti cílového objemu. Randomizované studie, které byly provedeny, dokazují,

že eskalace dávky prodlužuje dobu přežití bez biochemické recidivy minimálně na pět let.

Pro modulaci svazku záření využíváme dvou metod – „step and shot“ a „sliding window“. Metoda „step and shot“ je založena na ozařování z mnoha statických segmentovaných polí, kdy svazek záření je při pohybu lamel vypnut a po nastavení požadovaného tvaru pole se zapne. Modulace svazku zde spočívá ve vytvarování 5–10 dílčích segmentů pomocí MLC kolimátoru, kterými je nádor postupně ozářen z jednoho nastaveného úhlu hlavice lineárního urychlovače, poté se úhel hlavice lineárního ozařovače vůči pacientovi změní a celý proces se opakuje znovu. Druhá a častěji používaná metoda „sliding window“ využívá dynamický vícelamelový kolimátor tak, že lamely MLC kolimátoru se plynule pohybují během ozařování z nastaveného úhlu hlavice ozařovače, po skončení se hlavice přesune do jiného úhlu a proces se opakuje. Požadované modulace svazku záření se u této techniky dosahuje pomocí měnící se rychlosti pohybu jednotlivých párů lamel. [22][29][42]

V dnešní době se v praxi začíná využívat tzv. RapidArc techniky. Principem je, že svazek záření měnící se pohybem lamel během ozáření rotuje kolem pacienta – dávka je dodána do cílového objemu pomocí jednoho kyvu hlavice ozařovače. Jedná se o pokročilejší formu IMRT a její hlavní výhodou je rychlost ozáření, kdy jedna frakce záření trvá okolo dvou minut. [38]

2.3.5.3 Radioterapie řízená obrazem

Odchytky, které mohou vznikat mezi jednotlivými frakcemi či v průběhu samotné frakce záření díky mírné změně nastavení pacienta, váhového úbytku, fyziologickým pohybům orgánů či otokům ozařované oblasti, mohou vést k neadekvátnímu ozáření cílového objemu, tzn. k jeho poddávkování a k většímu zatížení kritických orgánů. K redukci těchto odchylek a zpřesnění ozařování se používá radioterapie řízená obrazem (IGRT) – kombinace IMRT ozařovací

techniky a zobrazovací techniky. Pro použití této ozařovací techniky je nutné, aby byl ozařovač vybaven přídatným RTG zobrazovacím systémem, díky kterému je možné kontrolovat polohu pacienta před nebo během každé frakce záření.

Zobrazovací systémy poskytují informace o poloze vnitřních struktur vůči hlavici ozařovače v reálném čase, což umožňuje odhalit odchylky v nastavení a provést okamžitou korekci stávající polohy do přesné polohy, ve které se pacienta nacházel při plánování léčby, a tím ozářit přesně cílový objem. Místo úpravy polohy je případně možné upravit ozařovací plán. Existuje několik zobrazovacích technologií a postupů, které lze u IGRT využít. Nejjednodušší metodou je EPID (Elektronický portálový zobrazovací systém) využívající k pořízení dvourozměrného snímku detektor umístěný naproti hlavici ozařovače. Projekce se provádí z dvou na sebe kolmých pozic, čímž se získá prostorový obraz a ten je poté porovnán s digitálně rekonstruovaným rentgenogramem vygenerovaným z plánovacích CT řezů. Srovnání obrazů se provádí na kostěné struktury, které jsou zde díky vysoké denzitě dobře vidět. Na podobném principu fungují i přídatné kilovoltážní systémy označované jako XVI (X-ray Volume Imaginig) a OBI (On-Board Imager). Jedná se o rentgenku a protilehlý detektor umístěný na rameni ozařovače v úhlu 90° vůči hlavici ozařovače. Hlavní výhodou je pořízení verifikačních snímků, které jsou kontrastnější a mají vyšší rozlišení. Dalším kilovoltážním zobrazením je metoda cone-beam CT. Kontrola polohy se provádí širokým konickým svazkem RTG záření, který během jedné otočky gantry pořídí stovku projekcí, ze kterých je rekonstruován trojrozměrný CT obraz vyšetřované oblasti, jenž je porovnáván s referenčním obrazem z plánovacího CT. Oproti předešlým metodám jsou zde vidět i měkké tkáně, které jsou důležité u automatického porovnávání snímků, u nichž se využívá porovnávání odstínů šedi měkkých tkání.

Hlavní výhodou IGRT je tedy vyšší spolehlivost a bezpečnost léčby z hlediska dodávání dávky do požadovaného objemu. Díky lepší kontrole je tedy možné

redukovat bezpečností lemy a tím opět zmenšit oblast ozařování zdravé tkáně a zvýšit ochranu kritických orgánů. U prostaty je běžně bezpečností lem 10 mm ve všech osách, u techniky IGRT lze bezpečností lem redukovat až na 4 mm a díky tomu šetřit rektum a močový měchýř. [22][27]

2.3.5.4 CyberKnife

CyberKnife je malý lineární urychlovač s energií 6 MV umístěný na robotickém rameni, které umožňuje pohyb 358° okolo pacienta a ozařování ložiska tenkým tužkovým svazkem až z 1200 pozic. Svazek záření je modulován pomocí 12 fixních, vyměnitelných kolimátorů nebo pomocí Iris kolimátoru, který je tvořen 6 clonami. K dalším součástem přístroje patří pohyblivý robotický stůl, systém ke sledování dýchacích pohybů a koordinační systém, sestávající z dvou rentgenek a dvou detektorů. Rentgenky jsou zavěšeny na stropě a detektory se nachází na zemi pod polohovacím stolem tak, aby snímky místa ložiska byly pořízeny z úhlu 45°, tzn. že rentgenové paprsky jsou na sebe kolmé. Prostorovou lokalizaci během ozařování ověřujeme pomocí snímkování v krátkých časových intervalech a porovnáním těchto snímků se snímky z plánovacího CT. Pokud by se současná poloha hodně odlišovala od původní pozice pacienta, ozařování by bylo přerušeno a poloha by byla upravena. [29]

Indikací k využití kybernetického nože je KP ve stadiu T1c–T2b, M0, N0, Gleasonovo skóre < 7 a PSA < 10 ng/ml. To znamená, že je možné touto metodou nahradit radikální prostatektomií, brachyterapií, IMRT a 3D-CRT radioterapií. [43]

2.3.5.5 Tomoterapie

Další modalitou pro stereotaktickou radioterapii je tomoterapie. Přístroj se skládá z CT gantry, kde je umístěn lineární urychlovač s energií 6 MV, multileaf kolimátoru a stolu. Konstrukce prstence umožňuje pohyb lineárního urychlovače okolo pacienta o 360° a stůl, na kterém se nachází pacient, projíždí středem

prstence longitudinálním směrem, to znamená, že k ozáření dochází kontinuálně a v řezech, což významně přispívá k přesnosti metody a zkrácení ozařovacího času.

Základním principem je kombinace pohybové IMRT techniky s CT kontrolou. Při kontrolním CT je využíván lineární urychlovač v „low – dose“ režimu, kdy vzniká megavoltážní CT obraz, který je poté porovnáván s původním plánovacím CT obrazem. Tímto způsobem se ověřuje prostorová lokalizace nádoru před každou jednotlivou frakcí, a pokud je zjištěna odchylka od původní pozice, následuje automatická korekce polohy pohybem stolu do správné pozice. Poté se provede kontinuální ozáření nádoru pomocí lineárního urychlovače tentokrát v „high – dose“ režimu. Multileaf kolimátor se pohybuje spolu s lineárním urychlovačem a moduluje svazek záření podle předem určených kroků, což zajišťuje přesné dodání dávky do cílového objemu a šetření zdravých tkání i kritických orgánů. [22][29][44][45]

2.3.5.6 Brachyterapie

Brachyterapii u KP poprvé provedl Withmore v 70. letech 20. století. Princip metody spočívá v zavádění radioaktivních zrn transperineálně pod TRUS kontrolou přímo do oblasti, kterou chceme ozářit. Postup můžeme rozdělit do tří fází – plánování léčby, samostatná implantace a kontrolní fáze. Plánování léčby zahrnuje stanovení celkové obdržené dávky a rozmístění zrn v prostatě pomocí ultrazvukového vyšetření, při kterém je pořízen scan prostaty od apexu po bazi v 0,5 cm intervalech. Tento scan se převede do speciálního softwaru, kde se pak naplánuje ideální rozmístění zrn tak, aby byla dostatečně ozářena celá prostata. Po naplánování se přechází k samotné implantaci zrn do prostaty. Pacient se nachází v litotomické poloze a výkon se provádí buď v periferní, nebo celkové anestezii. Zrna obsahující zdroj záření se nachází v jehlách, kterými se zrna zavádí do prostaty přes šablonu vytvořenou při plánování. Šablona je mřížka s předem

stanovenými souřadnicemi označenými číslicemi a písmeny. Z pravidla se zavádí 25–30 jehel se 70–100 zrny pod ultrazvukovou kontrolou a na konci výkonu se skiaskopickou kontrolou ověří, zda jsou zrna ve správné poloze. Kontrolní fáze nastává 30 dní po výkonu, kdy pomocí CT nebo CT/MRI pánve zjišťujeme skutečnou aplikovanou dávku ve srovnání s ideálním terapeutickým plánem. Největší výhodou je možnost aplikovat dávku vyšší než 100 % do periferních laloků. Dávka zde dosahuje hodnot kolem 150 % předepsané dávky. Při plánování musíme dbát, aby bylo dodrženo, že dávka na uretru nepřesáhne hranici 125 % plánované dávky a na rektum bude dávka menší než 75 % plánované dávky.

Permanentní brachyterapie je doporučována pacientům s nádorem T1–T2b, Gleasonovo skóre ≤ 6 , PSA ≤ 10 ng/ml. Zrna obsahují radionuklid s nízkým dávkovým příkonem a to je buď jód ^{125}I s poločasem rozpadu 50 dní, nebo palladium ^{103}Pd s poločasem rozpadu 17 dní, které je vhodnější u rychle rostoucích nádorů. Pacientům s nádorem T2c a vyšším Gleasonovým skórem nebo PSA se doporučuje dočasná brachyterapie v kombinaci se zevní radioterapií. Při této metodě se využívá izotopu iridia ^{192}Ir s vysokým dávkovým příkonem. Hlavní výhodou této kombinace je vyšší dávková homogenita v cílovém objemu a možnost větších bezpečnostních lemů. Kontraindikací k provedení brachyterapie je objem žlázy $> 60 \text{ cm}^3$ a postižení semenných váčků. [29][43]

Tab. 4 – Porovnání permanentní a dočasné brachyterapie [29]

	Permanentní brachyterapie	Dočasná brachyterapie
Radioizotop	^{125}I , ^{103}Pd	^{192}Ir
Provedení implantace	transperineální	transperineální
Počet frakcí	1	2 – 4
Hospitalizace	dvoudenní	dle počtu frakcí
Pozice zdroje	méně přesné	přesnější
Modulace dávkové distribuce	počtem zrn	úpravou pozice zdroje a času v dané poloze
Radiační zátěž okolí	malá	žádná

2.3.5.7 Hormonální terapie

Jedná se pouze o léčbu paliativní indikovanou u pacientů s předpokladem krátké doby dožití. Hormonální terapie je založena na skutečnosti, že KP je závislý na hormonu testosteron a jeho metabolitu dihydrotestosteronu a spočívá tedy v odstranění androgenů z těla pacienta, kdy dojde k vyvolání programované smrti buněk KP, a to buď provedením orchiektomie, nebo podáním LHRH analog, androgenů či estrogenů. Obě dvě metody vedou ke drastickému poklesu testosteronu. Orchiektomie je chirurgický zákrok, při kterém jsou odstraněna varlata – hlavní zdroj testosteronu. Podáváním LHRH analogů dochází k bloádě stimulace tvorby testosteronu, jedná se o chemickou kastraci.

Léčba se provádí především u KP metastazujícího do skeletu, kdy hlavním efektem je úleva od bolestí vyvolaných metastázemi a oddálení progresu KP. Hormonální léčba může být použita i v kombinaci s radikální prostatektomií či radioterapií jako adjuvantní či neadjuvantní. [6][46]

2.3.5.8 Chemoterapie

Chemoterapie je běžně indikována u pacientů s metastatickým KP v kastračně refrakterní fázi (mCRPC). Poznatky posledních studií prokazují, že časné nasazení chemoterapie pomocí docetaxelu u metastatického KP v kastračně senzitivní fázi (mCSPC) dokáže prodloužit dobu přežití pacienta. Přesné vymezení podskupiny, u které by měla být chemoterapie indikována, není stále dáno. Hlavními kritérii je dobrý celkový stav a KP s rozsáhlými metastázemi. [47]

3 CÍL PRÁCE

Cílem této práce je porovnání protonové terapie s modulovanou intenzitou (IMPT) s technikou radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) u karcinomu prostaty. Obě techniky jsou porovnány z hlediska dávkového pokrytí cílového objemu a z hlediska rozdílů v radiační zátěži kritických orgánů.

4 METODIKA

Pro účely porovnání mi byly poskytnuty anonymizované plány 10 pacientů s lokalizovaným KP z Protonového centra v Praze. K těmto plánům, provedeným technikou IMPT, se vytvořily dvě sady plánů pomocí techniky IMRT v Ústavu radiační onkologie v Nemocnici na Bulovce. U první sady plánů byl dodržen stereotaktický režim, ve kterém se používá IMPT u KP – tj. 5 frakcí po 7,25 CGE, celková dávka: 36,25 CGE. U druhé sady plánů IMRT byla použita normofrakcionace, která se běžně používá v klinické praxi u techniky IMRT u KP – tj. 39 frakcí po 2 Gy, celková dávka: 78 Gy.

CGE neboli cobalt gray equivalence, je fyzická dávka dodaná protony vynásobená faktorem RBE (relativní biologická účinnost). Takto přepočítaná dávka by měla mít stejný biologický účinek ve sledovaném objemu jako dávka dodaná fotonovým zářením uvedená v Gy (Gray). RBE pro protony je 1,1. Všechny dávky uvedené pro IMPT jsou již převedeny tak, aby dávka svou biologickou účinností odpovídala fotonovému záření.

Samotné porovnání jednotlivých technik jsem provedla na základě pokrytí cílového objemu a obdržení dávek v určitých objemech kritických orgánů. Stanovené objemy u kritických orgánů, kde zjišťuji jejich radiační zátěž, jsem převzala z dokumentu QUANTEC (Quantitative Analysis of normal Tissue Effects in the Clinic). Kritické orgány u KP jsou rektum, močový měchýř a hlavice femurů. U rekta porovnávám, jakou dávku obdrželo 50 %, 35 %, 20 %, 25 % a 15 % objemu (zkrácený zápis: D_x , kde x je objem, který obdržel danou dávku D). U močového měchýře jsou zvoleny stejné objemy, vyjma 20 %. U hlavic femurů zjišťuji, jakou dávku obdrželo 10 % objemu. Pokrytí cílového objemu jsem hodnotila z hlediska aplikované dávky v 98 % ($D_{\text{near-min}}$), 50 % (D_{mean}) a 2 % ($D_{\text{near-max}}$) cílového objemu. Stejná kritéria byla použita při porovnání plánů protonové terapie s první i druhou sadou plánů techniky IMRT.

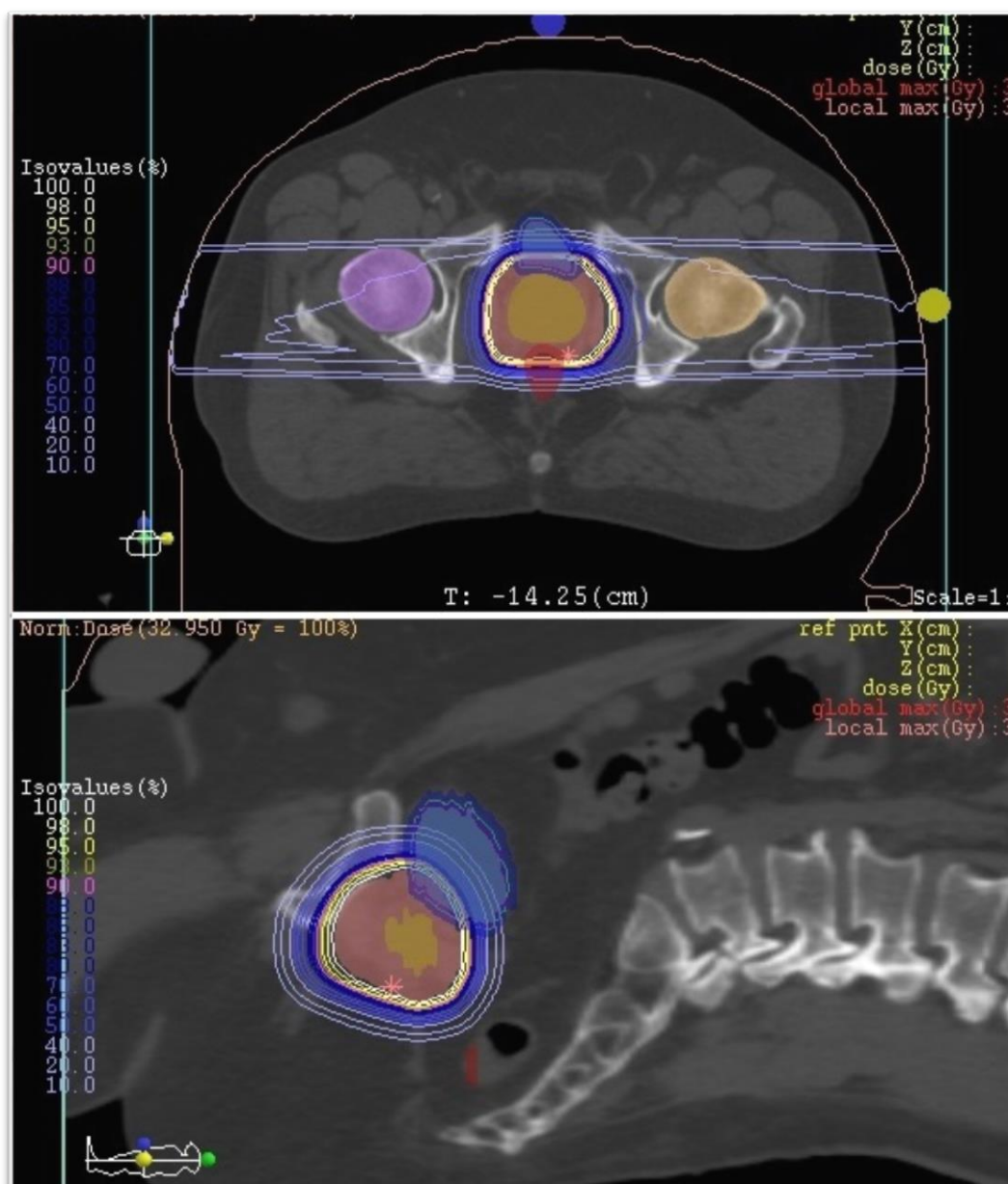
Důvodem vytvoření dvou sad plánů je jiný používaný frakcionační režim u obou technik v klinické praxi. Pro účely teoretického porovnání jsem použila stejný režim u obou technik. Použila jsem stereotaktický režim, který je využíván v klinické praxi při protonové terapii u KP (znázorňuje vždy první tabulka v pořadí). Jelikož se ale tento stereotaktický režim v klinické praxi u IMRT nevyužívá, provedla jsem ještě druhé porovnání. Zde porovnávám techniku IMPT a IMRT v režimech, ve kterých jsou v klinické praxi používány (znázorňuje vždy druhá tabulka v pořadí). Aby bylo možné techniky v tomto případě porovnat, bylo nutné dávky obdržené technikou IMPT přepočítat dle LQ modelu na biologicky ekvivalentní dávku pro normofrakcionační režim.

4.1 Plánování IMPT a IMRT

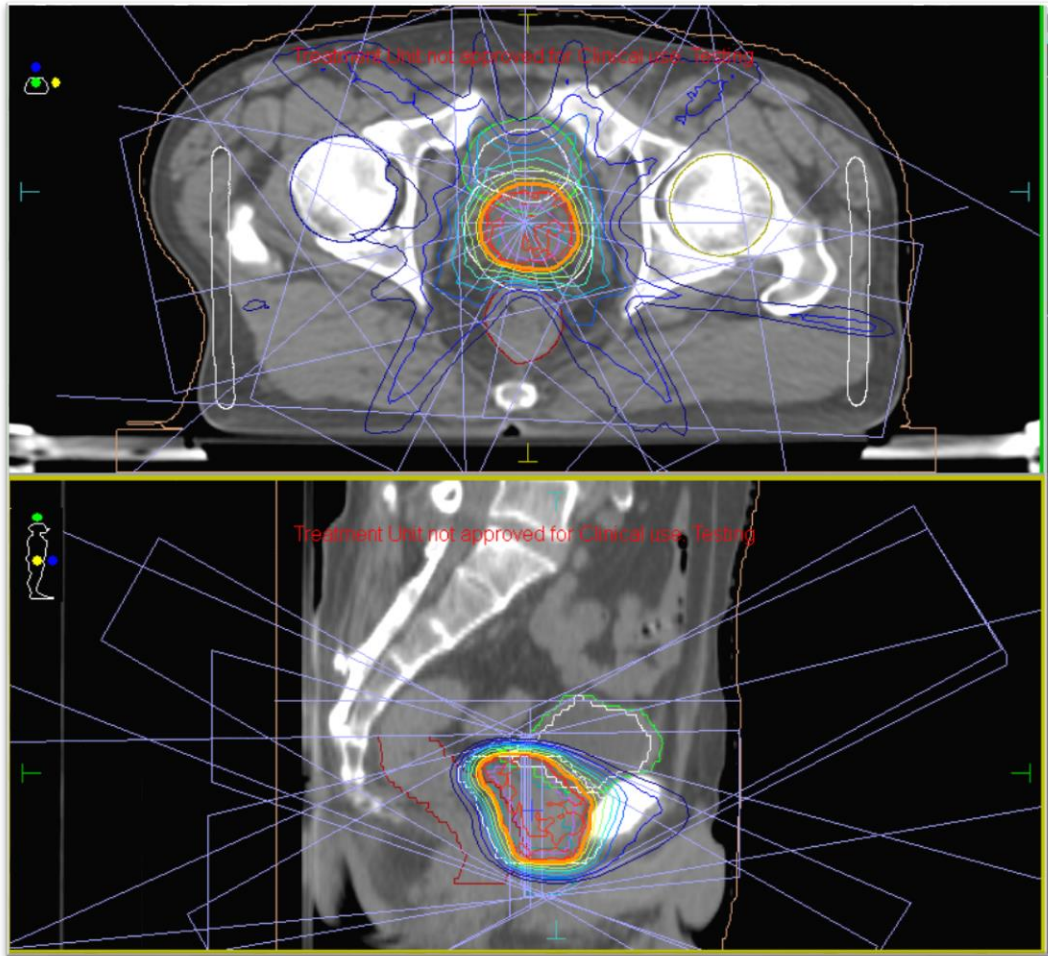
Pro vytvoření plánů jak u IMRT, tak i IMPT se využívá tzv. „inverzní plánování“. Princip inverzního plánování je takový, že zadáme constrains (požadavky) na pokrytí cílového objemu a limitní dávky na kritické orgány. Vždy je také nutné zadat počet ozařovacích polí, frakcionaci, celkovou dávku a denní dávku záření. Poté necháme plánovací systém vytvořit plán, který těmto požadavkům vyhovuje, a to pomocí optimalizace intenzity záření každého pole. Pokud je po vytvoření plánu nutné udělat dodatečné úpravy, provádí se pomocí změny optimalizačních požadavků.

Postup plánování u IMPT je oproti IMRT časově náročnější a musí se pro každého pacienta vytvářet individuálně. Plánování u IMPT je rozděleno do dvou kroků. V prvním kroku, který se nazývá SFUD (single field uniform dose), se vytvoří dvě pole a každé z nich do cílového objemu dodává 50 % požadované dávky. Druhým krokem je MFO (multi field optimization), což znamená optimalizaci těchto použitých polí dle daných požadavků a zohlednění polohy kritických orgánů kolem cílového objemu. Rozdíl je zde ještě v zadávaných požadavcích, které jsou zde přísnější, než jsou uvedeny v dokumentu QUANTEC.

Největší pozornost se zde věnuje rektu, pro které se používá kritérium: 28 Gy (30,8 CGE) může být ozářeno maximálně 50 % objemu orgánu. U hlavic femurů nejsou stanovené přesné limity, ale dbá se na to, aby dávka na pravou i levou hlavici byla stejná. Plánování u IMRT používá 5 až 7 polí pro ozařování KP. Volba počtu polí závisí na zvyklostech pracoviště. Zadávané požadavky se řídí kritérii stanovenými v dokumentu QUANTEC.



Obr. 7 – Ozařovací plán IMPT pro ozáření KP pomocí dvou bočních polí – transverzální a sagitální řez



Obr. 8 – Ozařovací plán IMRT pro ozáření KP pomocí sedmi polí – transverzální a sagitální řez

4.2 LQ model

Lineárně-kvadratický model byl formulován v 80. letech minulého století na základě matematických rozborů experimentálních měření a vyhodnocování chromozomových aberací. Jedná se o matematické řešení radiobiologického účinku záření na tkáň či orgány. Rovnice má tvar:

$$D_2 = D_1 \cdot \frac{(d_1 + \alpha/\beta)}{(d_2 + \alpha/\beta)}$$

(D_2 – ekvivalentní celková dávka, D_1 – počáteční celková dávka, d_1 – počáteční dávka / frakce, d_2 – požadovaná dávka / frakce, α/β – vysvětleno níže)

Tento model umožňuje vypočítat biologicky ekvivalentní dávku daného frakcionačního režimu pro jiný frakcionační režim – většinou normofrakcionační. Díky tomuto přepočtu je pak možné mezi sebou porovnávat rozdílné frakcionační režimy. Poměr α/β zde udává citlivost jednotlivých tkání a nádorů vůči ionizujícímu záření. V tomto poměru alfa charakterizuje lineární závislost na dávce – kdy při alfa procesech dochází k ineverzibilnímu poškození buněk a počet těchto buněk je přímo úměrný dávce. Beta zde představuje kvadratickou závislost na dávce – kdy za určitých okolností je možná reparace buňky a počet inverzibilně poškozených buněk při beta procesech je úměrný druhé mocnině dávky. Jedná se o dávku v Gy, kdy počet buněk poškozených alfa procesy je stejný jako počet buněk poškozených beta procesy.

V současné době se však poukazuje na to, že LQ model není zcela vhodný pro použití jednorázových, hypofrakcionovaných či stereotaktických režimů. Může dojít k podcenění biologicky ekvivalentní dávky až o 15 %. [28][48]

Použité hodnoty poměru α/β : 1,5 (karcinom prostaty), 5 (rektum), 2 (močový měchýř), 3 (hlavice femuru).

4.3 Kritéria QUANTEC

Kritéria tolerančních dávek pro kritické orgány v dokumentu QUANTEC jsou udány ve tvaru:

$$VD < x \%,$$

kde VD představuje objem V ozářený dávkou D [Gy] a ten musí být menší než uvedený počet procent z celkového objemu kritického orgánu. Tato kritéria jsou dohledatelná v Národních radiologických standardech vydaných ve Věstníku Ministerstva zdravotnictví České republiky.

Tab. 5 - Kritéria pro kritické orgány [49]

Orgán	Kritérium
Rektum	V50 < 50 % V60 < 35 % V65 < 25 % V70 < 20 % V75 < 15 %
Močový měchýř	V65 < 50 % V70 < 35 % V75 < 25 % V80 < 15 %
Hlavice femuru	V52 < 10 %

5 VÝSLEDKY

Získané výsledky dávek pro jednotlivé objemy u cílového objemu a kritických orgánů jsem odečetla z dávkově objemových histogramů (DVH). DVH je graf, který představuje obdrženu dávku v určitém objemu stanoveného orgánu. Jedná se o zobrazení 3D distribuce dávky v grafickém 2D formátu. DVH se nejčastěji používá k hodnocení plánů a k porovnávání plánů mezi sebou.

5.1 Pokrytí cílového objemu

Tab. 6 – Výsledky porovnávání technik IMPT a IMRT z hlediska dávkového pokrytí cílového objemu

Pacient	D _{near - min}		D _{mean}		D _{near - max}	
	IMPT	IMRT	IMPT	IMRT	IMPT	IMRT
1	36,38	34,58	36,74	36,34	36,85	37,03
2	36,33	35,37	36,74	36,28	36,84	36,96
3	36,34	34,90	36,74	36,30	36,83	37,04
4	36,42	35,26	37,06	36,29	37,23	36,93
5	36,30	34,78	36,90	36,32	37,16	37,07
6	36,32	33,84	36,96	36,54	37,19	36,93
7	36,26	35,18	37,05	36,29	37,32	37,01
8	36,48	35,06	37,26	36,28	37,50	37,00
9	36,23	35,33	36,73	36,29	36,42	36,91
10	36,22	35,01	36,95	36,31	36,51	37,02

Tab. 7 - Výsledky porovnávání technik IMPT a IMRT z hlediska dávkového pokrytí cílového objemu (používané režimy v klinické praxi)

Pacient	D _{near - min}		D _{mean}		D _{near - max}	
	IMPT	IMRT	IMPT	IMRT	IMPT	IMRT
1	90,95	74,40	91,85	78,20	92,12	79,69
2	90,83	76,11	91,85	78,06	92,10	79,52
3	90,85	75,10	91,85	78,10	92,08	79,69
4	91,05	75,88	92,65	78,08	93,08	79,47
5	90,76	74,83	92,25	78,15	92,90	79,76
6	90,80	72,82	92,40	78,63	92,97	79,45
7	90,65	75,70	92,63	78,08	93,29	79,63
8	91,20	75,44	93,15	78,07	93,75	79,62
9	90,58	76,03	91,83	78,09	91,05	79,42
10	90,55	75,34	92,38	78,13	91,27	79,65

Z hlediska pokrytí cílového objemu se jeví lépe technika IMPT. V tabulce 7, kde se porovnají využívané režimy v klinické praxi, lze vidět, že dochází k navýšení dávky do cílového objemu pomocí techniky IMPT oproti technice IMRT. Dávka blízká minimu ($D_{\text{near-min}}$) je dávka, kterou dostane 98 % cílového objemu. U techniky IMPT se pohybuje okolo 36,33 CGE (90,82 CGE – biologicky ekvivalentní dávka pro normofrakcionační režim) a u techniky IMRT se pohybuje okolo 34,93 Gy (75,16 Gy – u klinicky používaného normofrakcionační režimu). Dávka blízká maximu ($D_{\text{near-max}}$) je dávka, kterou obdrží 2 % cílového objemu, což se u techniky IMPT i IMRT pohybuje okolo 36,98 CGE/Gy. Biologicky ekvivalentní dávka pro normofrakcionační režim odpovídá 92,46 CGE pro techniku IMPT. U techniky IMRT v klinicky používaném normofrakcionační režimu se dávka pohybuje okolo 79,59 Gy. Přesné statistické hodnocení je uvedeno v následující části 5.5 Statistika.

5.2 Rektum

Tab. 8 – Výsledky porovnání technik IMPT s IMRT z hlediska dávek na určité objemy kritického orgánu rekta

Pacient	D ₅₀		D ₃₅		D ₂₅		D ₂₀		D ₁₅	
	IMPT	IMRT	IMPT	IMRT	IMPT	IMRT	IMPT	IMRT	IMPT	IMRT
1	2,01	14,46	13,73	23,59	25,83	29,33	30,92	32,02	34,43	34,23
2	10,65	14,40	22,72	22,38	30,81	28,80	33,74	32,02	35,66	34,42
3	3,56	18,47	10,11	20,76	18,17	23,70	22,97	26,00	28,08	28,96
4	5,32	11,54	16,61	19,26	27,27	26,89	32,06	31,01	35,19	34,09
5	8,90	12,71	17,06	18,46	24,47	23,43	27,45	26,17	31,23	29,17
6	10,79	15,86	20,87	19,73	27,56	23,88	30,60	26,45	33,30	29,11
7	6,60	13,27	14,81	18,38	22,23	22,71	26,07	25,48	29,87	28,50
8	7,46	14,07	19,86	21,50	29,54	28,66	33,23	31,98	35,80	34,44
9	1,51	16,38	10,74	21,22	21,85	26,41	27,29	29,39	31,68	32,13
10	2,99	9,66	10,31	14,56	19,72	19,05	25,24	22,81	30,49	27,50

Tab. 9 – Výsledky porovnání technik IMPT s IMRT z hlediska dávek na určité objemy kritického orgánu rektu (používané režimy v klinické praxi)

Pacient	D ₅₀		D ₃₅		D ₂₅		D ₂₀		D ₁₅	
	IMPT	IMRT	IMPT	IMRT	IMPT	IMRT	IMPT	IMRT	IMPT	IMRT
1	3,52	31,12	24,02	50,75	45,21	63,12	54,10	68,89	60,26	73,65
2	18,64	30,99	39,76	48,16	53,92	61,98	59,05	68,90	62,41	74,07
3	6,23	39,73	17,69	44,67	31,79	50,99	40,20	55,94	49,15	62,32
4	9,31	24,83	29,07	41,45	47,71	57,87	56,11	66,73	61,59	73,36
5	15,58	27,35	29,86	39,71	42,83	50,42	48,03	56,32	54,65	62,77
6	18,88	34,13	36,51	42,45	48,23	51,38	53,56	56,91	58,28	62,64
7	11,55	28,55	25,92	39,54	38,91	48,86	45,62	54,84	52,28	61,32
8	13,06	30,27	34,75	46,27	51,70	61,66	58,15	68,82	62,65	74,11
9	2,63	35,25	18,79	45,66	38,23	56,83	47,76	63,25	55,43	69,14
10	5,24	20,78	18,04	31,32	34,50	40,99	44,17	49,08	53,35	59,18

Z tabulky osm je vidět, že technika IMPT velkou část objemu šetří více než technika IMRT. Při zjišťování dávky pro 50 % objemu rektu vychází lépe technika IMPT. Se snižujícím objemem se rozdíly dávkového zatížení stírají a u většiny pacientů je pak menší dávka dodávána technikou IMRT. Rozdíly v dodané dávce technikou IMPT a IMRT však u menších objemů nejsou tak výrazné jako u 50 % a 35 % objemu rektu, kde lépe šetří rektum IMPT.

Z tabulky devět, kde se porovnávají běžně využívané režimy v klinické praxi lze vidět, že rektum je lépe šetřeno technikou IMPT. Platilo by to i u většiny pacientů v případě, že bychom zde zohlednili 15% podcenění biologicky ekvivalentní dávky u IMPT a těchto 15 % přičetli. Obě metody splňují stanovená kritéria tolerančních dávek z kapitoly 4.2. Přesné statistické hodnocení je uvedeno v následující části 5.5 Statistika.

5.3 Močový měchýř

Tab. 10 – Výsledky porovnání technik IMPT s IMRT z hlediska dávek na určité objemy kritického orgánu močového měchýře

Pacient	D ₅₀		D ₃₅		D ₂₅		D ₁₅	
	IMPT	IMRT	IMPT	IMRT	IMPT	IMRT	IMPT	IMRT
1	13,25	12,20	26,66	20,94	33,41	27,84	36,50	33,68
2	0,19	1,91	0,65	4,79	2,41	10,17	12,48	18,76
3	3,45	10,03	14,57	15,57	23,05	20,04	31,70	26,63
4	0,73	5,18	4,49	12,93	13,55	19,69	26,61	27,80
5	0,00	0,83	0,08	1,26	0,28	1,93	1,53	4,72
6	0,00	0,38	0,13	0,90	0,58	2,27	5,19	7,78
7	0,35	2,67	1,13	7,06	3,53	12,71	12,20	20,27
8	2,18	5,64	8,39	13,52	17,14	20,60	28,01	27,94
9	8,60	11,37	15,97	15,65	22,38	19,21	29,75	25,10
10	1,05	6,80	4,76	12,69	11,76	17,74	22,88	25,47

Tab. 11 – Výsledky porovnání technik IMPT s IMRT z hlediska dávek na určité objemy kritického orgánu močového měchýře (používané režimy v klinické praxi)

Pacient	D ₅₀		D ₃₅		D ₂₅		D ₁₅	
	IMPT	IMRT	IMPT	IMRT	IMPT	IMRT	IMPT	IMRT
1	30,64	26,26	61,65	45,06	77,25	59,91	84,42	72,48
2	0,43	4,11	1,50	10,31	5,58	21,87	28,86	40,37
3	7,98	21,58	33,69	33,51	53,29	43,12	73,32	57,31
4	1,69	11,15	10,38	27,82	31,34	42,36	61,53	59,81
5	0,01	1,79	0,17	2,71	0,66	4,16	3,54	10,16
6	0,00	0,82	0,31	1,93	1,35	4,89	12,01	16,73
7	0,81	5,74	2,60	15,20	8,16	27,34	28,22	43,62
8	5,03	12,13	19,40	29,09	39,63	44,32	64,77	60,12
9	19,89	24,47	36,93	33,67	51,75	41,33	68,80	54,02
10	2,44	14,64	11,00	27,30	27,19	38,16	52,90	54,81

Při porovnání, jak je šetřen močový měchýř, vychází opět o něco lépe technika IMPT, a to jak při teoretickém porovnávání, tak při porovnávání klinicky používaných režimů. Opět zde platí, že pro objem 50 % lépe vychází technika IMPT. Výjimkou je zde pacient 1, u kterého je močový měchýř lépe šetřen technikou IMRT, a to nadále i ve všech objemech. Se snižujícím se objemem přibývá pacientů, pro které lépe vychází technika IMRT, avšak oproti rektu je

těchto pacientů méně. Velké rozdíly obdržených dávek u jednotlivých pacientů jsou způsobeny náplní močového měchýře. Pokud opět porovnáme hodnoty z tabulky 11 s kritérii QUANTEC, u všech objemů jednotlivých pacientů jsou toleranční dávky bez problému dodrženy, výjimku opět tvoří pacienta 1, u kterého je u objemů 25 % a 15 % lehce překročena toleranční dávka u techniky IMPT.

5.4 Hlavice femuru

Tab. 12 – Výsledky porovnání technik IMPT s IMRT z hlediska dávek na určité objemy kritického orgánu pravé a levé hlavice femuru

Pacient	PRAVÝ D ₁₀		LEVÝ D ₁₀	
	IMPT	IMRT	IMPT	IMRT
1	14,31	3,20	14,37	3,11
2	14,99	12,13	15,09	12,46
3	13,92	6,72	14,40	6,87
4	14,65	12,45	14,73	13,20
5	14,03	10,47	14,10	10,41
6	14,25	13,47	14,25	13,04
7	14,01	3,47	14,22	3,03
8	14,72	11,55	14,82	11,97
9	14,70	13,10	14,44	14,15
10	14,37	9,24	13,93	5,97

Tab. 13 – Výsledky porovnání technik IMPT s IMRT z hlediska dávek na určité objemy kritického orgánu pravé a levé hlavice femuru (používané režimy v klinické praxi)

Pacient	PRAVÝ D ₁₀		LEVÝ D ₁₀	
	IMPT	IMRT	IMPT	IMRT
1	29,33	6,89	29,45	6,69
2	30,73	26,09	30,93	26,80
3	28,54	14,45	29,52	14,78
4	30,03	26,79	30,20	28,41
5	28,77	22,53	28,89	22,39
6	29,21	28,99	29,22	28,07
7	28,72	7,47	29,15	6,51
8	30,18	24,86	30,39	25,77
9	30,13	28,19	29,60	30,45
10	29,46	19,89	28,56	12,84

Z tabulky 12 i 13 je vidět, že hlavice femurů jsou zatíženy více u techniky IMPT než u techniky IMRT. Pokud se podívám na dávku, kterou obdrželi jednotliví pacienti technikou IMPT na hlavice femurů, pohybuje se tato dávka u všech okolo 14 CGE (29,5 CGE po přepočítání na normofrakcionační režim). Opět je zde jak u techniky IMPT, tak u techniky IMRT dodrženo kritérium z dokumentu QUANTEC.

Přesné statistické vyhodnocení rozdílů dávek z hlediska pokrytí močového měchýře i pravého a levého femuru je uvedeno v následující části.

5.5 Statistika

Ke statistickému porovnání jsem použila párový t-test. Párový t-test se provádí u jednoho výběrového souboru, na kterém se provádí dvě různá měření. V tomto případě této situaci odpovídá i mé porovnání techniky IMPT a IMRT u KP, kdy na stejném souboru pacientů byly použity dvě zmíněné rozdílné techniky ozařování. Tuto statistiku jsem provedla pouze pro druhé porovnání (porovnávání technik, tak jak jsou v klinické praxi uskutečňovány). Statistické vyhodnocení rozdílů jsem zde udělala opět z hlediska pokrytí cílového objemu a radiační zátěže kritických orgánů. Ke statistické analýze jsem použila program STATISTICA Cz firmy Statsoft Inc. verzi 9.0. Jako statisticky významné jsem uvažovala p-hodnoty menší než 0,05.

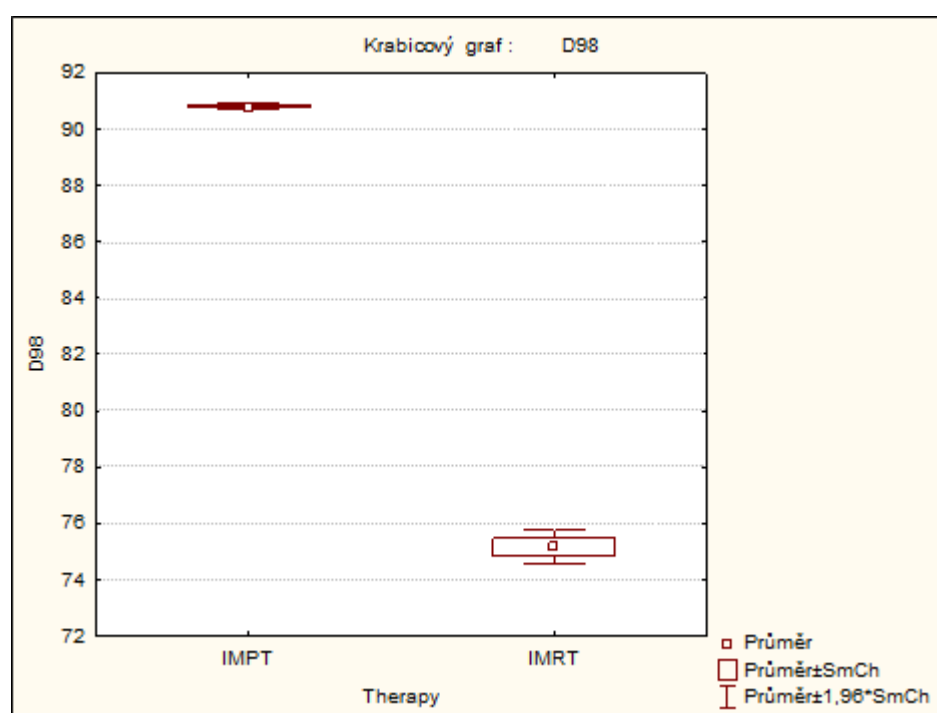
Sledovanými veličinami u cílového objemu je dávka blízká minimu ($D_{\text{near-min}}$), dávka blízká maximu ($D_{\text{near-max}}$). U rekta jsou to dávky obdržené v 50 %, 35 %, 25 %, 20 %, 15 % objemu orgánu. U močového měchýře jsou to dávky obdržené v 50 %, 35 %, 25 %, 15 % objemu orgánu a u hlavic femurů to je dávka obdržená v 10 % objemu.

V tabulce 14 se nachází p-hodnoty párového t-testu a průměr \pm směrodatná odchylka (SD) pro všechny sledované veličiny u obou použitých technik.

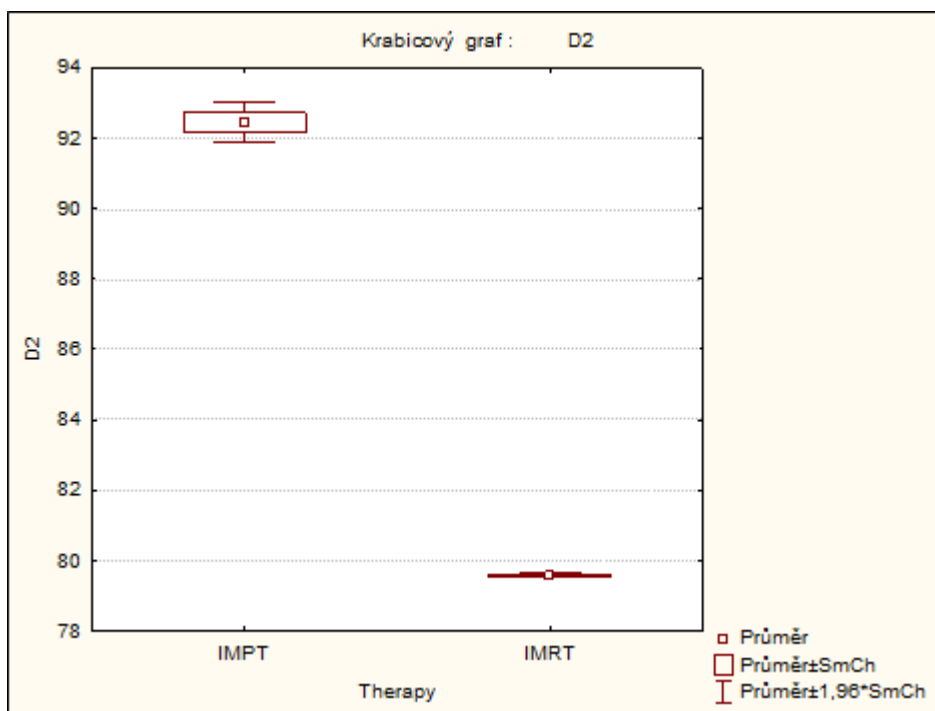
Statisticky významné rozdíly jsou v tabulce vyznačeny tučně. Pro lepší orientaci ve výsledcích jsem vytvořila pro jednotlivé sledované veličiny tzv. krabicové grafy.

Tab. 14 – Výsledky z párového t – testu

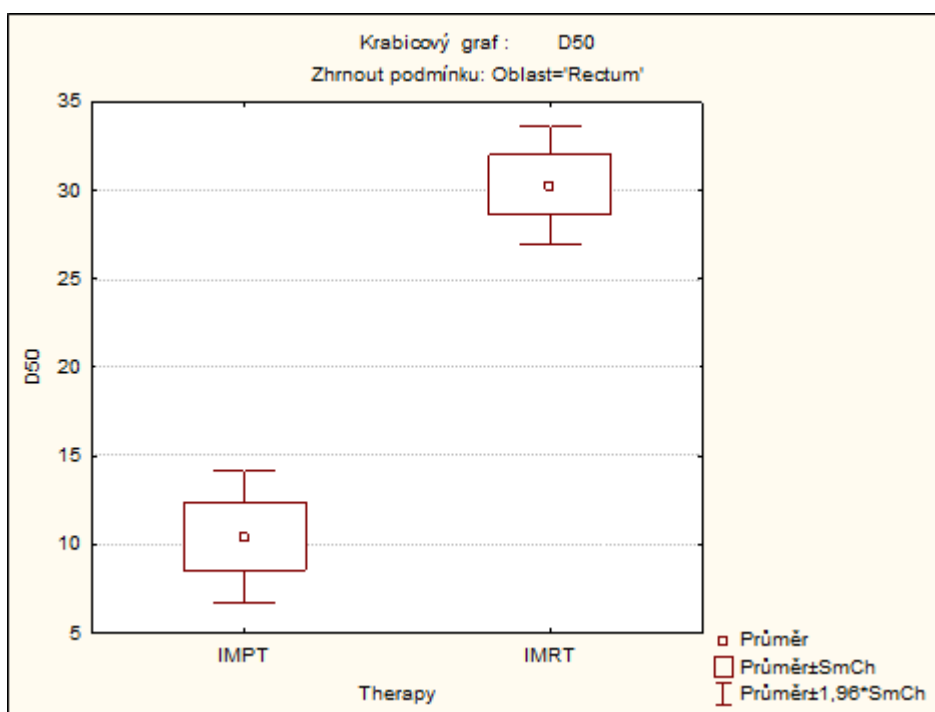
Sledovaná veličina		IMPT Průměr ± SD	IMRT Průměr ± SD	p-hodnota
Cílový objem	D ₂	90,82 ± 0,21	75,16 ± 0,99	< 0,0001
	D ₉₈	92,46 ± 0,88	79,60 ± 0,12	< 0,0001
Rektum	D ₅₀	10,46 ± 6,04	30,30 ± 5,40	< 0,0001
	D ₃₅	27,44 ± 7,95	43,00 ± 5,47	< 0,0001
	D ₂₅	43,30 ± 7,35	54,41 ± 7,08	0,0029
	D ₂₀	50,67 ± 6,40	61,00 ± 7,21	0,0033
	D ₁₅	57,00 ± 4,71	67,26 ± 6,16	0,0006
Močový měchýř	D ₅₀	6,89 ± 10,32	12,27 ± 9,36	0,2379
	D ₃₅	17,76 ± 20,44	22,66 ± 14,40	0,5435
	D ₂₅	29,62 ± 26,04	32,75 ± 18,00	0,7583
	D ₁₅	47,84 ± 27,72	46,94 ± 19,81	0,9348
Hlavice femurů	D ₁₀ - P	29,51 ± 0,73	20,62 ± 8,28	0,0033
	D ₁₀ - L	29,60 ± 0,72	20,27 ± 9,23	0,0052



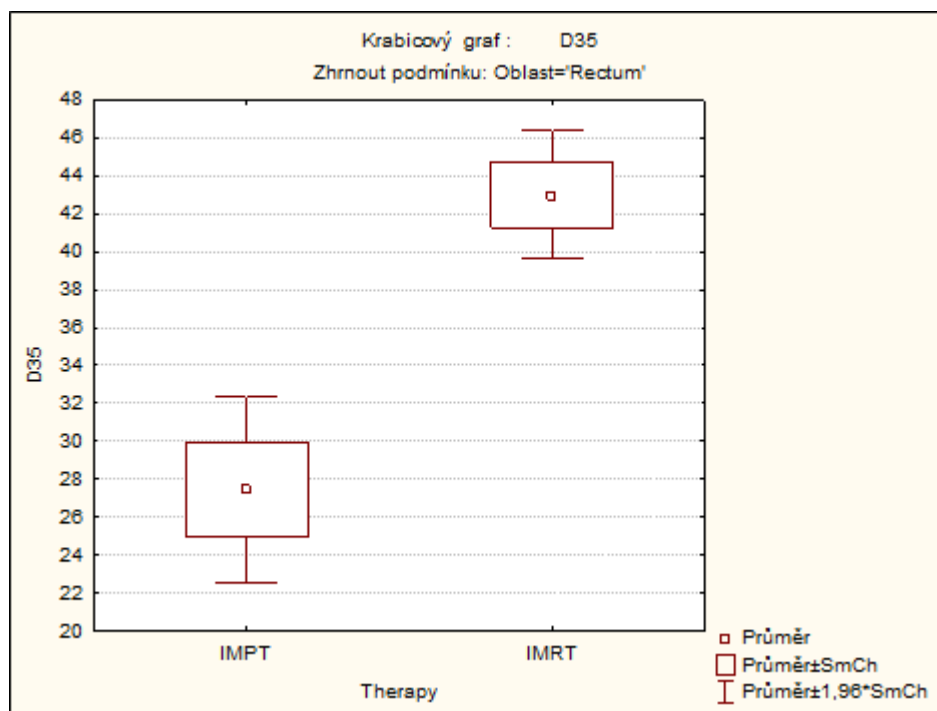
Obr. 9 – Krabicový graf pro sledovanou veličinu $D_{near-min}$



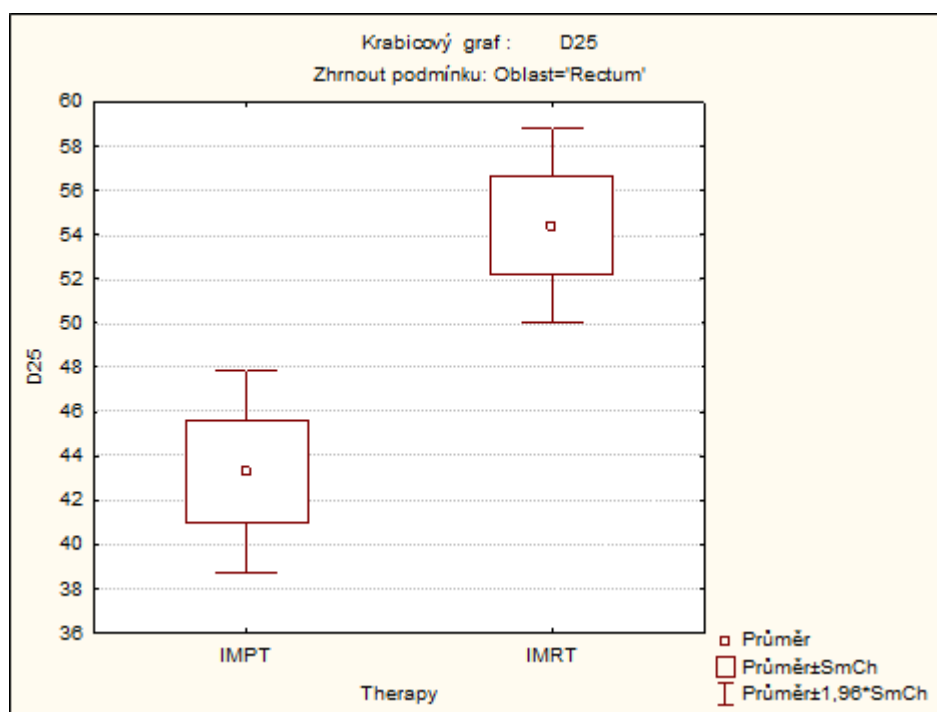
Obr. 10 – Krabicový graf pro sledovanou veličinu $D_{near-max}$



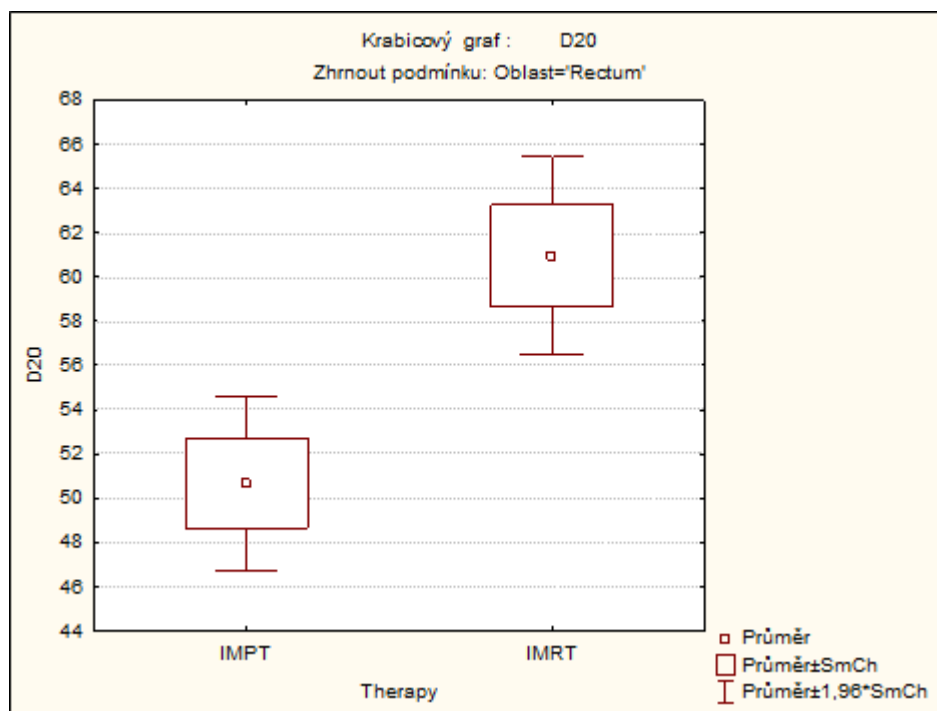
Obr. 11 – Krabicový graf pro sledovanou veličinu D_{50} u rekta



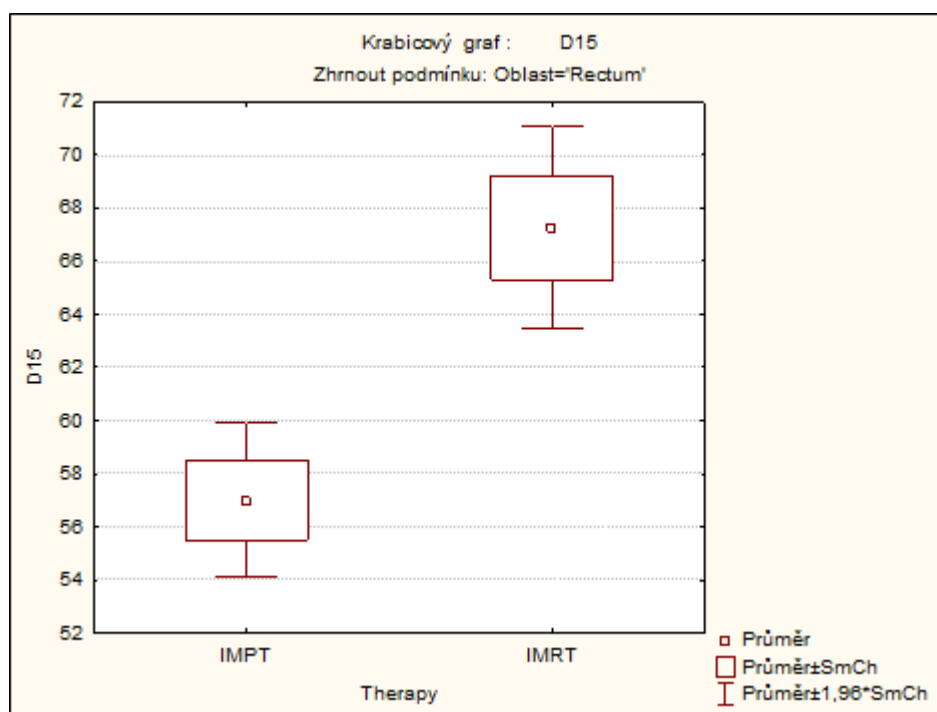
Obr. 12 – Krabicový graf pro sledovanou veličinu D_{35} u rekta



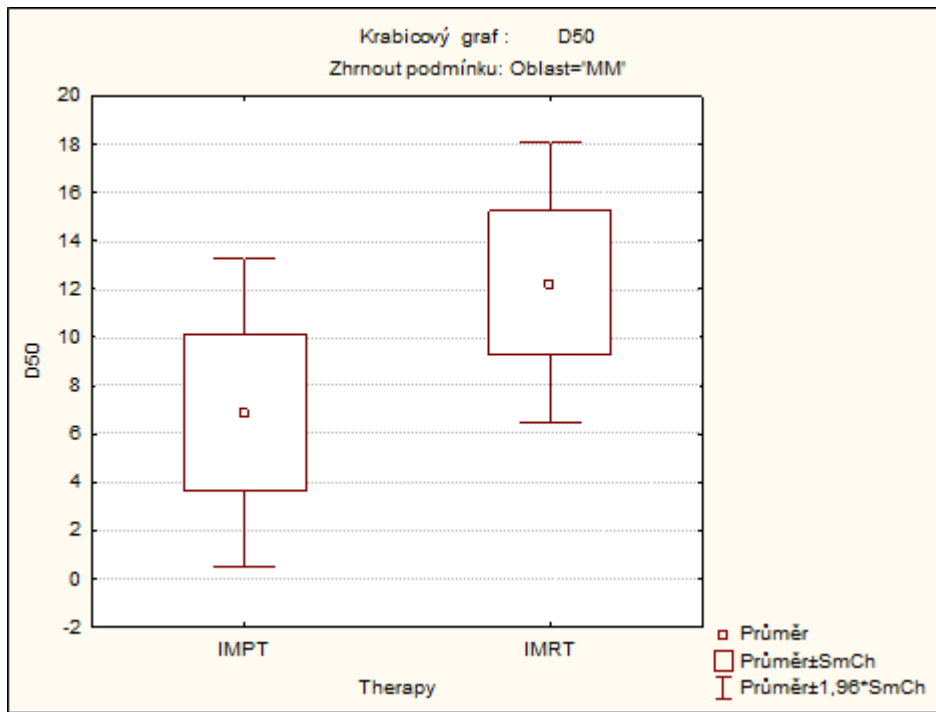
Obr. 13 – Krabicový graf pro sledovanou veličinu D_{25} u rekta



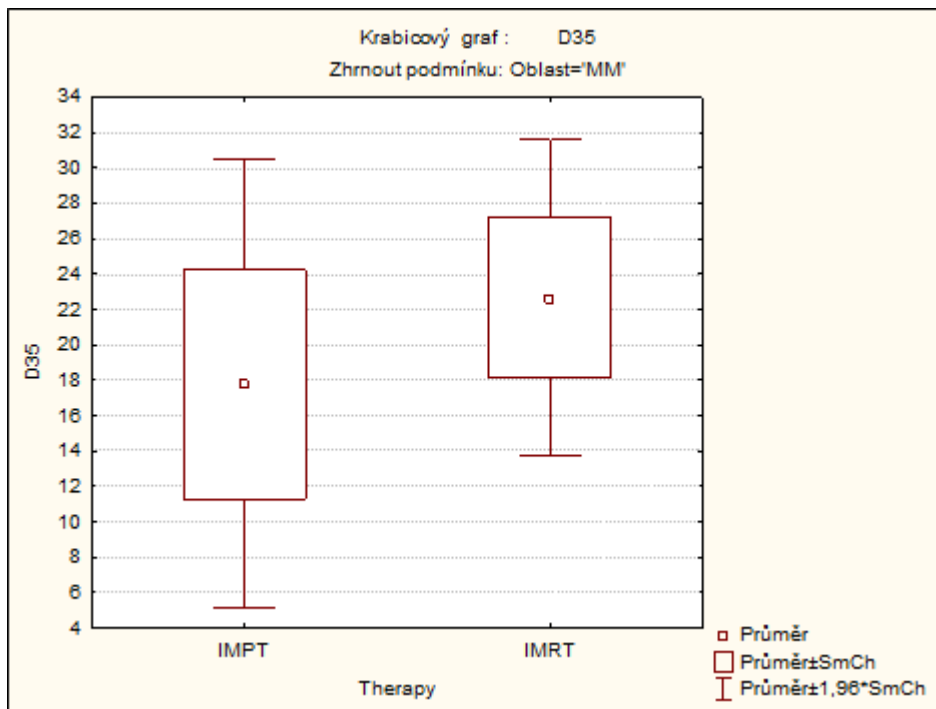
Obr. 14 – Krabicový graf pro sledovanou veličinu D_{20} u rekta



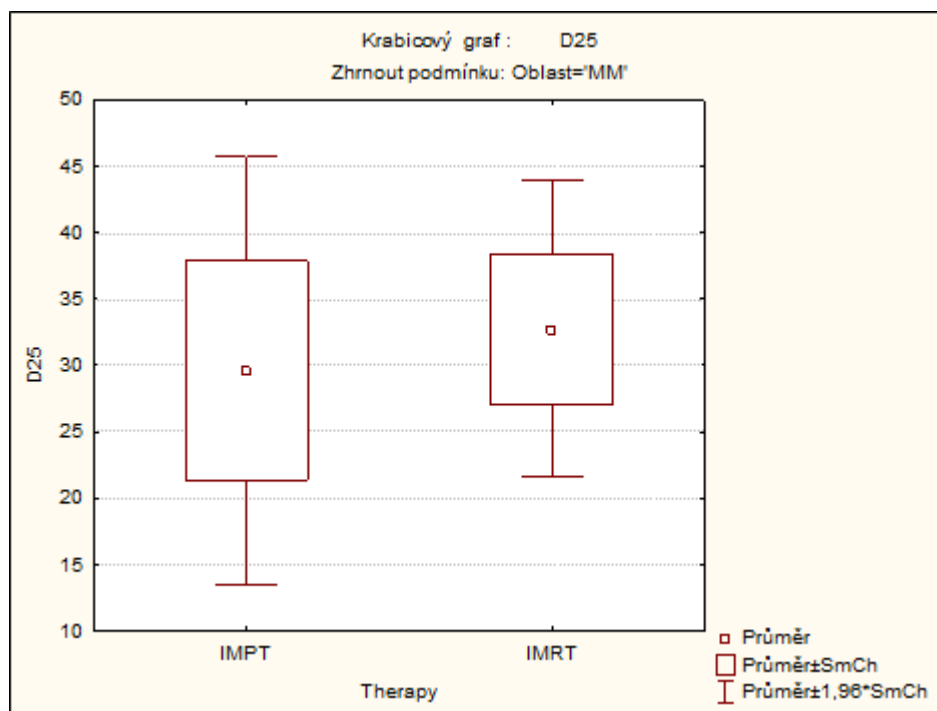
Obr. 15 – Krabicový graf pro sledovanou veličinu D_{15} u rekta



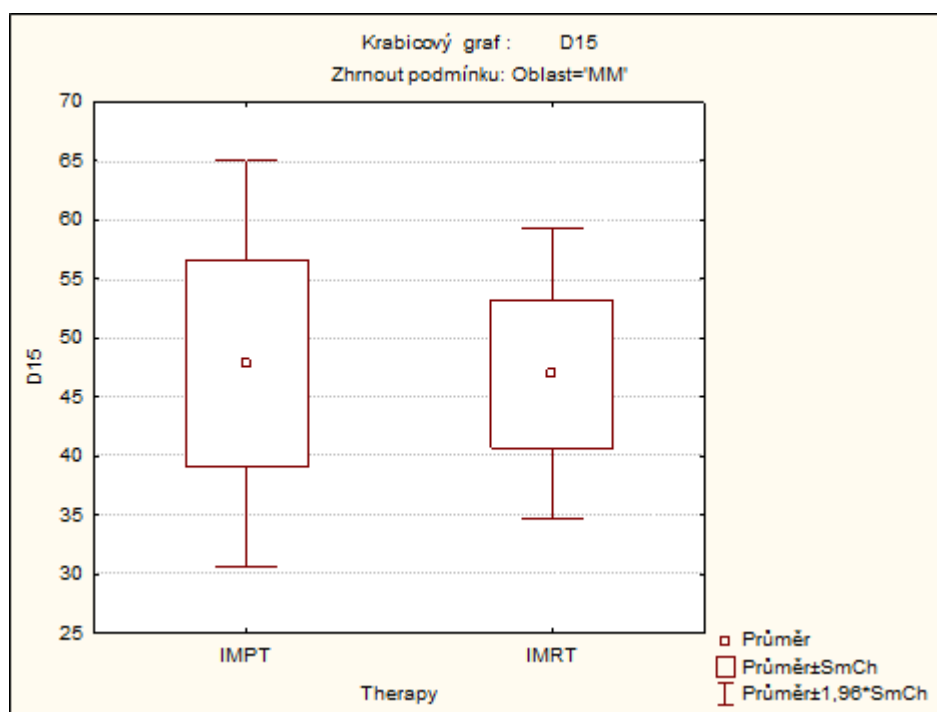
Obr. 16 - Krabicový graf pro sledovanou veličinu D_{50} u močového měchýře



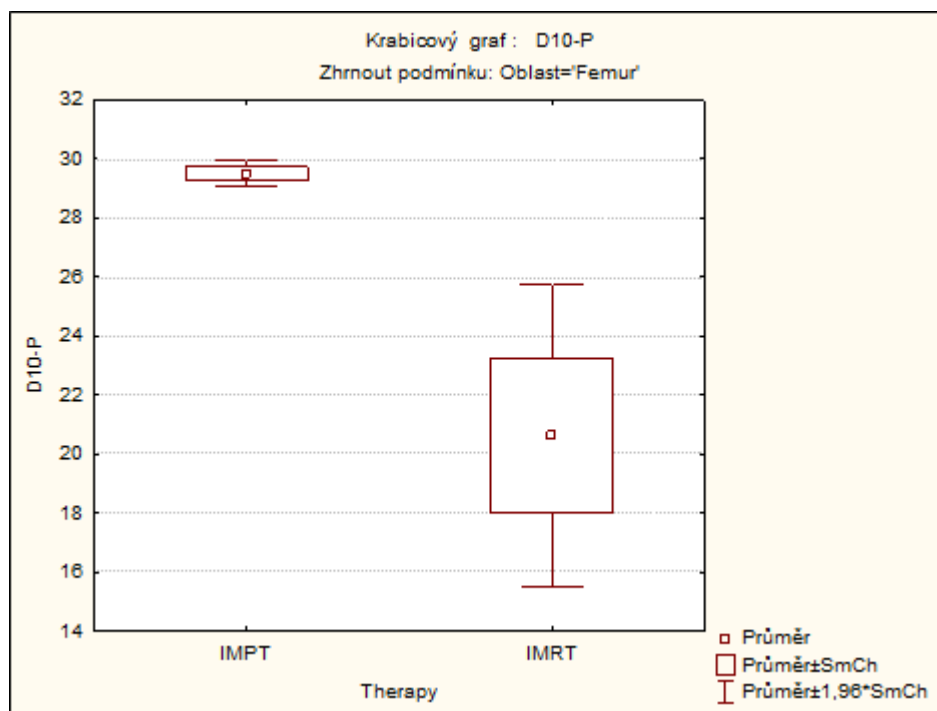
Obr. 17 - Krabicový graf pro sledovanou veličinu D_{35} u močového měchýře



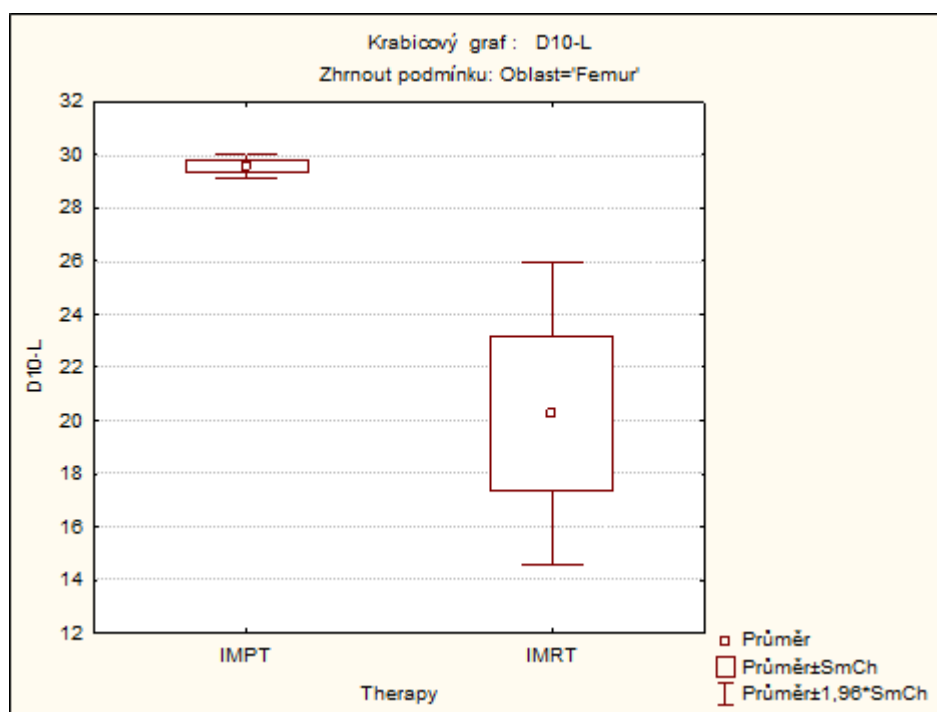
Obr. 18 – Krabicový graf pro sledovanou veličinu D_{25} u močového měchýře



Obr. 19 – Krabicový graf pro sledovanou veličinu D_{15} u močového měchýře



Obr. 20 - Krabicový graf pro sledovanou veličinu D_{10} u pravé hlavičky femuru



Obr. 21 - Krabicový graf pro sledovanou veličinu D_{10} u levé hlavičky femuru

Statistické vyhodnocení, jehož výsledky znázorňuje tabulka 14 a krabicové grafy, ukazuje, že technika IMPT má přínos oproti technice IMRT především z hlediska

navýšení dodané dávky do cílového objemu při současném zlepšení šetření rekta. V obou případech pozorujeme vysokou statistickou významnost u všech objemů. U močového měchýře se výraznější šetření neprokázalo a obě techniky mají podobné výsledky. Nicméně obě dvě techniky splňují stanovená kritéria, která jsou u močového měchýře méně přísná z důvodu vyšší radiorezistence oproti rektu. Hlavice femurů jsou naopak více zatíženy technikou IMPT než technikou IMRT – opět pozorujeme statisticky významný rozdíl. Obě techniky splňují stanovená kritéria v dokumentu QUANTEC.

6 DISKUZE

Cílem bakalářské práce bylo analyzovat protonovou terapii a porovnat ji s nejčastěji používanou technikou konvenční radioterapie IMRT u KP. Porovnání jsem provedla na souboru 10 pacientů, pro které byly vytvořeny plány oběma technikami. Tyto techniky byly porovnány na základě dávkového pokrytí cílového objemu a na základě dávkového zatížení různých objemů kritických orgánů.

Po vyhodnocení výsledků svého porovnávání jsem došla k závěru, že protonová terapie využívající techniku IMPT je oproti technice IMRT pro pacienty s lokalizovaným KP s nízkým až středním rizikem z celkového hlediska přínosnější. Pokud přínos technik rozeberu pro jednotlivé kritické orgány, závěr už není tak jednoznačný. Pro rektum je z krabicových grafů očividné, že u techniky IMPT dochází ke snížení radiační zátěže oproti technice IMRT. Pro močový měchýř je radiační zatížení jednotlivými technikami podobné, o něco lepší se však jeví technika IMPT u velkých objemů. Velké rozdíly obdržených dávek mezi jednotlivými pacienty jsou dány náplní močového měchýře – podle toho více či méně naléhá na prostatu. Čím více je močový měchýř naplněn, tím menší dávku obdrží a naopak. Ideální je, aby se pacient před zářením vymočil a poté vypil asi půl litru tekutin. Hlavičky femurů mají však naprosto odlišné výsledky oproti rektu a močovému měchýři. Z grafů je vidět, že radiační zatížení hlavic je menší technikou IMRT. Tento výsledek jsem očekávala. Vyplývá to z počtu polí a z úhlů jejich nastavení. Zatímco u techniky IMPT se používají dvě boční pole, u techniky IMRT bylo použito sedm polí, která se dají nastavit tak, aby se hlavičkám femurů co nejvíce vyhnula a zároveň byly dodrženy toleranční dávky i pro další kritické orgány. Tento fakt je u techniky IMPT vyvážen vyšší dávkou dodanou do cílového objemu a lepším šetřením rekta a močového měchýře, které jsou k ionizujícímu záření citlivější než kostní tkáň. Je také nutné si uvědomit, že kdyby došlo ke zničení hlavic femurů ionizujícím zářením, je výměna kyčelního kloubu dnes rutinní operací a většinou pacientům nezhoršuje kvalitu života, zatímco rektum ani

močový měchýř nahradit nelze. Z tohoto pohledu, kdy při vyšší radiační zátěži hlavic femurů, ale s dodržením toleranční dávky snížíme dávku na rektum a částečně i na močový měchýř je přínos techniky IMPT převažující nad technikou IMRT.

Porovnání techniky IMPT s technikou IMRT v jejich klinických režimech však není zcela jednoduchou záležitostí a nemusí být úplně přesné v případě, kdy jsou obdržené dávky technikou IMPT přepočítány pomocí LQ modelu, o kterém je dnes zjištěno, že není zcela vhodný pro převod takto vysokých dávek na frakci do normofrakcionačního režimu. Může zde dojít až k 15% podcenění ekvivalentní dávky. Nicméně i kdybychom stávající přepočtené hodnoty navýšili ještě o 15 %, nic se na daných výsledcích nebude měnit.

Pokud bych do porovnání protonové terapie s IMRT zahrнула i časovou náročnost, je protonová terapie při využití techniky IMPT i z tohoto hlediska pro pacienta přijatelnější. Díky stereotaktickému režimu za zachování biologicky ekvivalentní dávky zkracuje dobu léčby na 2 týdny, zatímco doba léčby využívající techniku IMRT je 8 týdnů.

Další diskutovanou otázkou je ekonomická náročnost daných technik. Při nákladové analýze od iHETA (Institutu pro zdravotní ekonomiku a hodnocení technologií) z roku 2013 bylo zjištěno, že náklady na protonovou terapii se v porovnání s IMRT technikou pohybují o 1,5–2,5 násobek ceny výše než při volbě fotonové terapie. V této analýze také provedli přepočet ceny na parametr QUALY (Quality Adjusted Life Years = roky získaného života ve standardní kvalitě) na základě zahraničních modelů s adaptací na náklady v České republice pro lokalizovaný KP. Cena po tomto přepočtu se pohybuje mezi 250–700 tisíc Kč/QUALY, což znamená, že je protonová terapie asi o 110 000 Kč nákladnější, ale přinesla o 0,42 QUALY více, než přináší fotonová terapie.

Dle mého výzkumu je technika IMPT z hlediska snížení radiační zátěže rekta, kdy klesá i pravděpodobnost akutní a pozdní rektální toxicity a doby trvání léčby, pro pacienta přínosná. Problémem však u protonové terapie zůstává ekonomická náročnost, která je vyšší než u technik IMRT. Studie ale ukazují, že u protonové terapie se vyskytuje méně nežádoucích účinků a komplikací a tím odpadá následná péče a léčba. Z dlouhodobého hlediska se dá očekávat, že počáteční vyšší cena se vrátí zpětně tím, že se ušetří za výdaje na léčbu nežádoucích účinků a komplikací.

Přestože technika IMPT zatěžuje více hlavice femurů a je ekonomicky náročnější, dokáže oproti technice IMRT navýšit dávku do cílového objemu a snížit dávku na rektum. To je v radioterapeutické léčbě KP důležitým faktorem, který vede k úplnému vyléčení s předpokladem menšího výskytu nežádoucích účinků.

7 ZÁVĚR

Karcinom prostaty patří v dnešní době mezi nejčastější malignity u mužů a díky stále dokonalejším diagnostickým metodám jeho incidence stoupá. Nedochozí k rozvoji pouze diagnostických metod, ale i metod léčebných, především těch radioterapeutických. Ve své bakalářské práci jsem porovnávala stále využívanější metodu léčby protonovou terapií používající techniku IMPT s nejvíce využívanou technikou konvenční radioterapie IMRT u KP. Obě tyto metody jsou schopné dodat dostatečně velkou dávku do cílového objemu a zároveň šetřit okolní zdravou tkáň.

Z mého výzkumu vyplývá, že použití protonové terapie u KP se jeví o něco výhodnější. Nicméně je z výsledků také vidět, že rozdíly mezi protonovou terapií a technikou IMRT nejsou zásadní a že hodnoty nemusí plně odpovídat realitě kvůli možným nepřesnostem při přepočtu pomocí LQ modelu.

Jelikož se protonová terapie obecně v klinické praxi vyskytuje poměrně krátkou dobu (od roku 1990) a technika IMPT byla zavedena do praxe ještě později, není v současnosti možné zcela objektivně tyto dvě metody porovnat na takto malém souboru pacientů. Je nezbytné se této problematice věnovat daleko delší dobu a nasbírat mnohonásobně více informací a dat, aby bylo možné vyvodit přesné závěry. Mé výsledky vyšly ve prospěch techniky IMPT.

Vždy je také potřeba znát dobře anamnézu pacienta včetně toho, ve kterém stádiu se u něj KP nachází. Ne pro všechny pacienty je vhodná stejná léčba a to platí i u radioterapie. Pacient musí nejdříve podstoupit podrobné vyšetření a na základě takto získaných informací lze vyhodnotit, která z nabízených možností radioterapie je pro daného pacienta vhodná a či nezvolit úplně jinou možnost léčby.

8 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

CGE	Cobalt gray equivalent
CT	Výpočetní tomografie
CTV	Klinický cílový objem (Clinical Target Volume)
DCE MRI	Dynamické postkontrastní zobrazení
DRE	Digitální rektální vyšetření
DVH	Dávkově objemový histogram
DWI MRI	Difúzně vážené zobrazení
3D – CRT	Konformní radioterapie
EPID	Elektronický portálový zobrazovací systém
GTV	Objem makroskopického nádoru, nádorový objem (Gross Tumor Volume)
Gy	Gray
I	Jód
ICRU	Mezinárodní komise pro jednotky a záření
IGRT	Obrazem řízená radioterapie
iHETA	Institutu pro zdravotní ekonomiku a hodnocení technologií
IMPT	Intenzitou modulovaná protonová radioterapie
IMRT	Intenzitou modulovaná radioterapie
Ir	Iridium
IUCC	International Union Against Cancer
KP	Karcinom prostaty
LQ model	Lineárně – kvadratický model
MFO	Multi field optimalitazion
MLC	Vícemelový (multileaf) kolimátor
mCRPC	Metastatický karcinom prostaty v kastračně refrakterní fázi
MRI	Magnetická rezonance
mCSPC	Metastatický karcinom prostaty v kastračně senzitivní fázi

OBI	On – Board Imager
PCA3	Prostate cancer gene 3
Pd	Palladium
PET	Pozitronová emisní tomografie
PSA	Prostatický specifický antigen
PTC	Protonové centrum
PTV	Plánovací cílový objem (Planning Target Volume)
QUALY	Quality Adjusted Life Years
QUANTEC	Quantitative Analysis of normal Tissue Effects in the Clinic
RAPE	Radikální prostatektomie
RBE	Relativní biologická účinnost
RTG	Rentgenové záření
SD	Směrodatná odchylka
SFUD	Single field uniform dose
Tc	Technecium
TD	Toleranční dávka
TRUS	Transrektální ultrasonografie
XVI	X – ray Volume Imaginig

9 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] ČIHÁK, Radomír a Miloš GRIM. *Anatomie*. 2., upr. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2002. ISBN 80-247-0143-x.
- [2] DYLEVSKÝ, Ivan. *Funkční anatomie*. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-3240-4
- [3] NETTER, Frank H. *Netterův anatomický atlas člověka*. Brno: Computer Press, 2010. ISBN 978-80-251-2248-8.
- [4] LUKEŠ, Martin. Karcinom prostaty. *Sestra. Tematický sešit 314 - Onkologie*. 2011, 21(5), 46-47. ISSN 1210-0404. Dostupné také z: <http://www.zdn.cz/archiv/sestra/covers>
- [5] MATOUŠKOVÁ, Michaela. Karcinom prostaty. *Klinická onkologie*. 2008, 21(5), 280-287. ISSN 0862-495x. Dostupné také z: http://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/archiv/vzdelavani/5_08/01.pdf
- [6] BROŽÁK, Miloš. *Karcinom prostaty a radikální prostatektomie*. Olomouc: Solen, 2013, 15; 28 - 30. Meduca. ISBN 978-80-7471-018-6.
- [7] NESVADBA, Marcel, Patrik Christian CMOREJ, Alexandra MAMOVÁ a Oto SLOWIK. Incidence, mortalita a rizikové faktory karcinomu prostaty. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie*. 2016, 65(4), 211-214. ISSN 1210-7913. Dostupné také z: <http://www.prolekare.cz/epidemiologie-clanek/incidence-mortalita-a-rizikove-faktory-karcinomu-prostaty-60014>
- [8] Novotvary 2015 ČR. *Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR* [online]. , 12-13 [cit. 2018-02-21]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/novotvary>
- [9] DUŠEK Ladislav, MUŽÍK Jan, KUBÁSEK Miroslav, KOPTÍKOVÁ Jana, ŽALOUĐÍK Jan, VYZULA Rostislav. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2018-4-04]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861
- [10] KOLOMBO I. [ET AL.]. *Prostata v éře robotických technologií*. Praha: Pears Health Cyber, 2008, 53-55. ISBN 978-809-0416-802.
- [11] DOLEŽEL, Martin. *Cílená radioterapie karcinomu prostaty*. Hradec Králové: Nucleus HK, 2011,10. ISBN 978-80-87009-81-9.

- [12] DUŠEK, Pavel. *Farmakologická léčba karcinomu prostaty: průvodce ošetřujícího lékaře*. 2010. Praha: Maxdorf, c2010. Farmakoterapie pro praxi, 17. ISBN 978-80-7345-215-5.
- [13] ŠTUDENTOVÁ, Hana a Vladimír ŠTUDENT. Karcinom prostaty. *Postgraduální medicína*. 2012, 14(6), 685-693. ISSN 1212-4184. Dostupné také z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/karcinom-prostaty-466713>
- [14] Karcinom prostaty. *Česká urologická společnost* [online]. 2016 [cit. 2018-02-20]. Dostupné z: <http://www.cus.cz/pro-pacienty/diagnozy/karcinom-prostaty/>
- [15] HRADIL, David, Vladimír ŠTUDENT a Milan KRÁL. Diagnostika a staging karcinomu prostaty. *Onkologie*. 2014, 8(1), 15-18. ISSN 1802-4475. Dostupné také z: <http://www.onkologiecs.cz/archiv.php>
- [16] WASSERBAUER, Roman. Aktivní přístup k časně detekci karcinomu prostaty – co je smysluplné a co již škodlivé. *Urologické listy*. 2014, 12(2), 19-28. ISSN 1214-2085. Dostupné také z: <http://www.prolekare.cz/urologicke-listy-clanek/aktivni-pristup-k-casne-detekci-karcinomu-prostaty-co-je-smysluplne-a-co-jiz-skodlive-49212>
- [17] KOLOMBO, Ivan, Martina PORŠOVÁ, Iva ZEMANOVÁ, et al. Prostatický specifický antigen (PSA) a digitální rektální vyšetření (DRE) v diagnostice karcinomu prostaty. *Urologie pro praxi*. 2008, 9(2), 83-88. ISSN 1213-1768. Dostupné také z: <http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2008/02/09.pdf>
- [18] LUKEŠ, Martin, Miroslav ZÁLESKÝ, Roman ZACHOVAL, Michael URBAN a Jiří HERÁČEK. Prostatický specifický antigen a karcinom prostaty. *Klinická onkologie*. 2001, 14(4), 114-118. ISSN 0862-495X.
- [19] RYZNAROVÁ, Zuzana, Martin HORÁK, Jan DVOŘÁK, Martin MAŠEK, Magdaléna. ADAMOVÁ a Miroslav KAŠPAR. Význam magnetické rezonance v diagnostice karcinomu prostaty a první zkušenosti s využitím MR spektroskopie. *Česká radiologie*. 2009, 63(1), 80-88. ISSN 1210-7883

- [20] MACÍK, Daniel, Jan DOLEŽEL, Michal STANÍK, Ivo ČAPÁK, David MIKLÁNEK a Martin ŠUSTR. Lokalizovaný karcinom prostaty - diagnostika a chirurgická léčba. *Postgraduální medicína. Pneumologie a ftizeologie*. 2014, **16**(3), 287-291. ISSN 1212-4184. Dostupné také z:
<http://zdravi.euro.cz/archiv/postgradualni-medicina/covers>
- [21] DOLEJŠOVÁ, Olga. Nové možnosti diagnostiky karcinomu prostaty. *Postgraduální medicína*. 2014, **16**(8), 802-805. ISSN 1212-4184. Dostupné také z: <http://zdravi.euro.cz/archiv/postgradualni-medicina/>
- [22] HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. *Základy radiační onkologie*. Brno: Masarykova univerzita, 2012. ISBN 978-80-210-6061-6.
- [23] MOCH, Holger, Peter A. HUMPHREY, Thomas M. ULBRIGHT a Victor E. REUTER. *WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs*. 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2016. World Health Organization classification of tumours. ISBN 978-92-832-2437-2.
- [24] MOTTET, N., J. P. BASTIAN, J. BELLMUNT, et al. Guidelines pro léčbu karcinomu prostaty. *Urologické listy*. 2014, **12**(2), 69-92. ISSN 1214-2085. Dostupné také z: <http://www.prolekare.cz/urologicke-listy-clanek/guidelines-pro-lecbu-karcinomu-prostaty-1-cast-49219>
- [25] ŽALOUDÍK, Jan. Karcinom prostaty. *Angis revue*, 2009, roč. 2, č. 5, s. 24-26. ISSN: cnb001792268
- [26] GREPL, Michal. Radikální prostatektomie. *Onkologie*. 2010, **4**(2), 72-74. ISSN 1802-4475. Dostupné také z:
<http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2010/02/04.pdf>
- [27] ODRÁŽKA, Karel, Martin DOLEŽEL a Jaroslav VAŇÁSEK. Zevní radioterapie karcinomu prostaty. *Postgraduální medicína*. 2012, **14**(5), 553-560. ISSN 1212-4184
- [28] SPURNÝ, Vladimír a Pavel ŠLAMPA. *Moderní radioterapeutické metody*. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1999. ISBN 80-7013-267-1

- [29] ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. *Radiační onkologie*. Praha: Galén, c2007. ISBN 978-80-7262-469-0.
- [30] PAGANETTI, Harald. *Proton therapy physics*. New York: CRC Press, 2011, ISBN 1439836442
- [31] KRÁLOVÁ, Hana a Jitka HANUŠOVÁ. Protonová terapie. *Praktická radiologie*. 2013, **18**(4), 4-6. ISSN 1211-5053.
- [32] VÍTEK, Pavel. Výroční konference odborníků v léčbě těžkými částicemi. *Medical tribune*. 2017, **13**(17). ISSN 1214-8911. Dostupné také z: <http://www.tribune.cz/tituly/mtr>
- [33] LIU, Hui a Joe Y. CHANG. Proton therapy in clinical practice. *Chinese Journal of Cancer* [online]. 2011, **30**(5), 315-326 [cit. 2018-03-28]. DOI: 10.5732/cjc.010.10529. ISSN 1000467X. Dostupné z: <http://www.cjcsysu.cn/abstract.asp?idno=17511>
- [34] ULLMANN, RNDr. Vojtěch. Cyklotron. *Astro Nukl Fyzika* [online]. [cit. 2018-03-27]. Dostupné z: <http://astronuklfyzika.cz/JadRadFyzika5.htm#Cyklotron>
- [35] PODZIMEK, František. *Radiologická fyzika: fyzika ionizujícího záření*. V Praze: České vysoké učení technické, 2013. ISBN 978-80-01-05319-5
- [36] JAROSLAV, Reichl a Všeticka MARTIN. Cyklotron. *Encyklopedie fyziky* [online]. [cit. 2018-03-27]. Dostupné z: <http://fyzika.jreichl.com/main.article/view/859-cyklotron>
- [37] INTENSITY-MODULATED PROTON THERAPY (IMPT) GIVES DOCTORS MORE FLEXIBILITY TO TREAT COMPLEX TUMORS. *ProtonTherapyToday* [online]. 2013 [cit. 2018-03-31]. Dostupné z: <http://www.proton-therapy-today.com/intensity-modulated-proton-therapy-impt-gives-doctors-more-flexibility-to-treat-complex-tumors/>
- [38] VARIAN [online]. Varian Medical Systems, 2018 [cit. 2018-0-31]. Dostupné z: <https://www.varian.com/>
- [39] PROTON THERAPY CENTER [online]. 2017 [cit. 2018-04-03]. Dostupné z: <https://www.ptc.cz/cs/>

- [40] VONDRÁČEK, Vladimír. Protonová terapie a její perspektivy v léčbě karcinomu prostaty. In: *Vybrané otázky onkologie*, Praha : Galén, [1997]-. 2011, roč. 15, s. 89-91.
- [41] KUBEŠ, Jiří. Radioterapie karcinomu prostaty - indikace, úskalí. Protonová radioterapie v léčbě karcinomu prostaty - proč tolik kontroverzí?. In: *Vybrané otázky onkologie ...* 2015, **19**, s. 28-31. ISBN 978-80-7492-222-0.
- [42] MOTTET, N., J. P. BASTIAN, J. BELLMUNT, et al. Guidelines pro léčbu karcinomu prostaty. *Urologické listy*. 2014, **12**(3), 44-76. ISSN 1214-2085. Dostupné také z: <http://www.prolekare.cz/urologicke-listy-clanek/guidelines-pro-lecbu-karcinomu-prostaty-2-cast-50416>
- [43] MORCIA, Giuseppe. Přehled nejnovějších technologií pro léčbu karcinomu prostaty (robotické systémy, laparoskopie, brachyterapie, kryoterapie, technologie Cyberknife). *Urologické listy*. 2011, **9**(2), 31-37. ISSN 1214-2085. Dostupné také z: <http://www.urologickelisty.cz/urologicke-listy-archiv-cisel?id=3518>
- [44] TOMOTERAPIE. *Radiologický asistent* [online]. [cit. 2018-03-13]. Dostupné z: <http://www.radiologickyasistent.cz/radioterapie/techniky/#tomoterapie>
- [45] TomoTherapy. ACCURAY [online]. [cit. 2018-03-13]. Dostupné z: <http://www.tomotherapy.biz/product/tomotherapy>
- [46] KRÁL, Milan, Michal GREPL a Vladimír ŠTUDENT. Současná diagnostika a léčba lokálně pokročilého karcinomu prostaty. *Urologie pro praxi*. 2013, **14**(3), 115-118. ISSN 1213-1768. Dostupné také z: <http://www.urologiepropraxi.cz/archiv.php>
- [47] BÜCHLER, Tomáš. Chemoterapie pro hormonálně senzitivní karcinom prostaty. *Postgraduální medicína*. 2017, **19**(2), 162-164. ISSN 1212-4184. Dostupné také z: <http://zdravi.euro.cz/archiv/postgradualni-medicina/>
- [48] MIYAKAWA, A., Y. SHIBAMOTO, S. OTSUKA a H. IWATA. Applicability of the linear-quadratic model to single and fractionated radiotherapy schedules: an experimental study. *Journal of Radiation Research*[online]. 2014, **55**(3), 451-454

[cit. 2018-05-02]. DOI: 10.1093/jrr/rrt138. ISSN 0449-3060. Dostupné z:

<https://academic.oup.com/jrr/article-lookup/doi/10.1093/jrr/rrt138>

[49] *Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky: „NÁRODNÍ RADIOLOGICKÉ STANDARDY – RADIAČNÍ ONKOLOGIE“*. In: . Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2016, ročník 2016, číslo 2. Dostupné také z:

https://www.mzcr.cz/dokumenty/radiacni-onkologie_8776_3050_3.html

10 SEZNAM POUŽITÝCH OBRÁZKŮ

Obr. 1 – Sagitální řez mužskou pánví.....	13
Obr. 2 – Srovnání incidence karcinomu prostaty v ČR s ostatními zeměmi.....	16
Obr. 3 – Časový vývoj incidence a mortality karcinomu prostaty v ČR.....	16
Obr. 4 – Hloubkové rozložení energie protonů a fotonů	34
Obr. 5 – Schéma cyklotronu (pohled shora a z boku)	35
Obr. 6 – Přehled výskytu akutních nežádoucích účinků při protonové terapii	39
Obr. 7 – Ozařovací plán IMPT pro ozáření KP pomocí dvou bočních polí – transverzální a sagitální řez	51
Obr. 8 – Ozařovací plán IMRT pro ozáření KP pomocí sedmi polí – transverzální a sagitální řez	52
Obr. 9 – Krabicový graf pro sledovanou veličinu $D_{near - min}$	61
Obr. 10 – Krabicový graf pro sledovanou veličinu $D_{near - max}$	62
Obr. 11 – Krabicový graf pro sledovanou veličinu D_{50} u rekta	62
Obr. 12 – Krabicový graf pro sledovanou veličinu D_{35} u rekta	63
Obr. 13 – Krabicový graf pro sledovanou veličinu D_{25} u rekta	63
Obr. 14 – Krabicový graf pro sledovanou veličinu D_{20} u rekta	64
Obr. 15 – Krabicový graf pro sledovanou veličinu D_{15} u rekta.....	64
Obr. 16 - Krabicový graf pro sledovanou veličinu D_{50} u močového měchýře	65
Obr. 17 – Krabicový graf pro sledovanou veličinu D_{35} u močového měchýře.....	65
Obr. 18 – Krabicový graf pro sledovanou veličinu D_{25} u močového měchýře.....	66
Obr. 19 – Krabicový graf pro sledovanou veličinu D_{15} u močového měchýře.....	66
Obr. 20 - Krabicový graf pro sledovanou veličinu D_{10} u pravé hlavice femuru...	67
Obr. 21 – Krabicový graf pro sledovanou veličinu D_{10} u levé hlavice femuru.....	67

11 SEZNAMU POUŽITÝCH TABULEK

Tab. 1 – TNM klasifikace.....	24
Tab. 2 - Histopatologický grading (Gleasonovo skóre)	25
Tab. 3 – Rizikové skupiny	25
Tab. 4 – Porovnání permanentní a dočasné brachyterapie	46
Tab. 5 - Kritéria pro kritické orgány	54
Tab. 6 – Výsledky porovnávání technik IMPT a IMRT z hlediska dávkového pokrytí cílového objemu	55
Tab. 7 - Výsledky porovnávání technik IMPT a IMRT z hlediska dávkového pokrytí cílového objemu (používané režimy v klinické praxi)	55
Tab. 8 – Výsledky porovnání technik IMPT s IMRT z hlediska dávek na určité objemy kritického orgánu rekta	56
Tab. 9 – Výsledky porovnání technik IMPT s IMRT z hlediska dávek na určité objemy kritického orgánu rekta (používané režimy v klinické praxi)	57
Tab. 10 – Výsledky porovnání technik IMPT s IMRT z hlediska dávek na určité objemy kritického orgánu močového měchýře	58
Tab. 11 – Výsledky porovnání technik IMPT s IMRT z hlediska dávek na určité objemy kritického orgánu močového měchýře (používané režimy v klinické praxi)	58
Tab. 12 – Výsledky porovnání technik IMPT s IMRT z hlediska dávek na určité objemy kritického orgánu pravé a levé hlavice femuru	59
Tab. 13 – Výsledky porovnání technik IMPT s IMRT z hlediska dávek na určité objemy kritického orgánu pravé a levé hlavice femuru (používané režimy v klinické praxi)	59
Tab. 14 – Výsledky z párového t – testu	61