



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ
Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva

Léčba kostních metastáz otevřenými zářiči u mužů s karcinomem prostaty

Treatment of Bone Metastasis by Unsealed Sources for Men Suffering from Carcinoma of Prostate

Bakalářská práce

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Radiologický asistent

Autor bakalářské práce: Barbora Šlemrová

Vedoucí bakalářské práce: MUDr. Kateřina Táborská

Kladno 2019/2020



ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: Šlemrová Jméno: Barbora Osobní číslo: 474126
Fakulta: Fakulta biomedicínského inženýrství
Garantující katedra: Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva
Studijní program: Specializace ve zdravotnictví
Studijní obor: Radiologický asistent

II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

Léčba kostních metastáz otevřenými zářiči u mužů s karcinomem prostaty

Název bakalářské práce anglicky:

Treatment of Bone Metastasis by Unsealed Sources for Men Suffering from Carcinoma of Prostate

Pokyny pro vypracování:

Předmětem bakalářské práce bude problematika léčby kostních metastáz u mužů s karcinomem prostaty. Práce bude rozdělena na část teoretickou a část praktickou. V teoretické části bakalářské práce bude popsána anatomie mužského urogenitálního ústrojí se zacílením na předstojnou žlázu. Následně bude uvedena problematika terapie metastáz karcinomu prostaty. Bakalářská práce pojedná o typech medicínských postupů použitelných ke zjištění přítomnosti zejména kostních metastáz a možnosti jejich následné terapie. Léčba využívá různých otevřených radionuklidových zářičů. Praktická část bakalářské práce bude zaměřena především na terapeutické využití otevřeného zářiče 223Ra (Radium) podávaného intravenózně v šesti cyklech s čtyřtýdenní periodicitou na Klinice nukleární medicíny ve Fakultní nemocnici v Motole. Praktická část se také zaměří na účinnost radionuklidové terapie, jednak z hlediska analgetického, jednak z hlediska prodloužení přežití pacienta. Pozornost bude věnována i toxicitě léčby radiem, zapříchující její předčasné ukončení.

Seznam doporučené literatury:

- [1] KORANDA, Pavel, Nukleární medicína, Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2014, ISBN 978-80-244-4031-6
- [2] KUPKA, Karel, Jozef KUBINYI a Martin ŠÁMAL, Nukleární medicína, ed. 6. vydání (2. vydání v Nakladatelství P3K), V Praze: P3K, 2015, ISBN 978-80-87343-54-8
- [3] ČIHÁK, Radomír, Anatomie, ed. Třetí, upravené a doplněné vydání, Praha: Grada, 2016, ISBN 978-80-247-5636-3

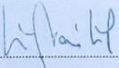
Jméno a příjmení vedoucí(ho) bakalářské práce:

MUDr. Kateřina Táborská

Jméno a příjmení konzultanta(ky) bakalářské práce:

Datum zadání bakalářské práce: 17.02.2020

Platnost zadání bakalářské práce: 19.09.2021


prof. MUDr. Leoš Navrátil, CSc., MBA, dr.h.c.
podpis vedoucí(ho) katedry


prof. MUDr. Ivan Dylevský, DrSc.
podpis děkana(ky)

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem *Léčba kostních metastáz otevřenými zářiči u mužů s karcinomem 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 28.05.2020

.....
podpis

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala vedoucí mé bakalářské práce, MUDr. Kateřině Táborské, za trpělivost a ochotu, zejména pak za cenné rady a věcné připomínky, které mi pomohly tuto práci napsat.

ABSTRAKT

Teoretická část práce seznamuje čtenáře se základy anatomie mužského urogenitálního ústrojí. Podrobně popisuje prostatu, jak z hlediska anatomického, tak z hlediska funkčního. Dále se zabývá podrobným popisem problematiky karcinomu prostaty v nižších i vyšších stádiích závažnosti, povahou tohoto onemocnění a také diagnostickými a léčebnými možnostmi u lokalizovaného, nebo generalizovaného signifikantního metastatického karcinomu prostaty. Práce také pojednává o rozdílu mezi hormonálně senzitivním a kastračně rezistentním karcinomem, o jejich léčbě a o mechanismu vzniku této rezistence vůči androgenům. Dále je práce zaměřena na scintigrafickou detekci a následnou léčbu druhotných ložisek lokalizovaných ve skeletu, a to za pomoci otevřených radionuklidových zářičů, mezi kterými je stěžejní $^{223}\text{Radium}$ – chlorid radnatý.

Praktická část bakalářské práce popisuje případy dvou konkrétních pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Xofigo. V prvním z těchto dvou případů byla léčba pacientem úspěšně dokončena a přinesla kýžený účinek, počet kostních metastáz se snížil. Pacient od poslední aplikace vedl plnohodnotný život ještě dalších 21 měsíců, než zemřel na následky svého onemocnění. Ve druhém případě musela být léčba přerušena z důvodu hematologické toxicity. Po předčasném ukončení léčby pomocí $^{223}\text{RaCl}_2$ došlo k progresi onemocnění, pacient žil dalších 13 měsíců.

Praktická část dále předkládá statistický přehled pacientů léčených otevřenými zářiči na Klinice nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol a porovnává výsledky jejich léčby s výsledky léčby, které přinesla klinická studie.

Klíčová slova

Prostata; karcinom prostaty; kostní metastázy; $^{223}\text{Radium}$; otevřený radionuklidový zářič

ABSTRACT

The theoretical part of the text tries to describe anatomy of the male urological and reproductive system, the prostate especially. It is focused on prostate cancer and tries to summarize the diagnostical and therapeutic view on this illness. The difference between localised cancer and the metastasis needs to be mentioned in the healing process. There are different characters of the cancer of prostate and it is necessary to recognize the hormonal sensitive and resistant carcinoma, too. The detection of metastasis could be realized by screening, the medical therapy uses radionuclides, especially $^{223}\text{Radium Dichloride}$.

The practical part describes two selected examples. The first patient was cured by Xofigo and his life lasted 21 months after the last application. The second one could not finish the therapy, because of the haematological toxicity. His metastasis progressed and he died after 13 months.

The last part brings the statistic overview of the patients cured at the Department of Nuclear Medicine and Endocrinology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital and compares it with results of the ALSYMPCA trial, phase III.

Keywords

Prostate; carcinoma of prostate; bone metastases; $^{223}\text{Radium Dichloride}$; unsealed radionuclide source

Obsah

1	Úvod.....	9
2	Cíle práce	10
3	Anatomie mužského urogenitálního ústrojí.....	11
3.1	Ledviny	11
3.2	Vývodné cesty močové.....	12
3.3	Mužské pohlavní ústrojí.....	13
3.4	Uložení a stavba předstojné žlázy	14
3.4.1	Dělení předstojné žlázy	15
3.5	Funkce předstojné žlázy	15
4	Přehled současného stavu	17
4.1	Nejčastější onemocnění předstojné žlázy	17
4.1.1	Hyperplazie prostatických žláz.....	17
4.1.2	Karcinom prostaty	18
4.1.3	Rizikové faktory vzniku karcinomu prostaty	20
4.1.4	Vznik karcinomu prostaty	20
4.1.5	Příznaky karcinomu prostaty	23
4.1.6	Diagnostika karcinomu prostaty	24
4.1.7	Léčba karcinomu prostaty.....	30
5	Metastatický a kastročně rezistentní karcinom prostaty	35
5.1	Radionuklidová terapie.....	36
5.1.1	Léčba kostní metastatické nemoci pomocí ²²³ Ra-RaCl ₂	38
6	Metodika.....	45
7	Výsledky	46

7.1	Pacient 18.....	54
7.2	Pacient 15.....	59
8	Diskuze	67
9	Závěr	72
10	Seznam použitých zkratk	74
11	Seznam použité literatury	76
12	Seznam použitých obrázků.....	82
13	Seznam použitých tabulek	83

1 ÚVOD

Téma léčby kostních metastáz otevřenými zářiči u mužů s karcinomem prostaty jsem si zvolila z toho důvodu, že je poněkud tabuizováno, jako ostatně většina témat týkajících se nádorových onemocnění. Způsobeno je to nejspíše kancerofóbií. Kancerofobie je strach z rakovinného bujení (metastáz). Jejím důvodem je negativní zkušenost s rakovinou, ať už vlastní, nebo u rodinného příslušníka. Na pojem kostní metastáza je pak nahlíženo s ještě větším strachem. Nález metastázy v kostech je totiž pro mnohé synonymem bezvýchodnosti a nemožnosti účinné léčby. Ráda bych tedy souhrnně sepsala informace o možnosti léčby otevřenými zářiči, zejména ^{223}Ra , které by mohlo pacientům se vzdálenými kostními metastázami tvořenými karcinomem prostaty poskytnout jistou naději na delší a kvalitní život.

V této práci bych zájemce ráda seznámila nejprve s anatomíí mužského urogenitálního ústrojí, přičemž bych důkladně popsala morfologii a funkci předstojné žlázy, dále bych se věnovala jejím častým onemocněním, a to především tématu karcinomu prostaty, možnostem jeho diagnostikování, jeho lokalizované i generalizované formě, a volbě léčby těchto dvou forem onemocnění. Také bych podrobně vylíčila možnosti odhalení vzdálených kostních metastáz za pomoci technik nukleární medicíny a možnosti další terapie. Popsala bych též problém toxicity léčby, která je jedním z hlavních důvodů předčasného ukončení léčby.

2 CÍLE PRÁCE

Cílem teoretické části práce bude představit anatomický základ mužského urogenitálního ústrojí se zvláštním zřetelem na předstojnou žlázu. Celá problematika vycházející z tohoto anatomického základu bude věnována nejen terapii karcinomu prostaty jak v jeho lokalizované, tak i v jeho generalizované podobě, ale i léčbě metastáz karcinomu prostaty. Medicínské postupy použitelné ke zjištění přítomnosti zejména kostních metastáz a možnost jejich následné terapie jsou dalším bodem teoretické části práce, která uvede léčbu za využití různých otevřených radionuklidových zářičů.

Praktická část bakalářské práce proto využije těchto poznatků a zaměří se především na terapeutické využití otevřeného zářiče ^{223}Ra na Klinice nukleární medicíny 2. LF UK a FN Motol. Na základě údajů, kterými toto pracoviště disponuje, sepíšu kazuistiky dvou konkrétních pacientů, na nichž bude demonstrován ideální průběh léčby u prvního pacienta a komplikovaný průběh léčby u pacienta druhého. Údaje ostatních pacientů v anonymizované podobě uvedu přehledně ve formě tabulek. Základní otázkou práce bude komparace výsledků léčby u těchto pacientů s výsledky léčby randomizované klinické studie III fáze ALSYMPCA publikované v roce 2013, na jejímž základě byl zařazen k využití v klinické praxi přípravek Xofigo s účinnou látkou radii (^{223}Ra) dichloridum.

3 ANATOMIE MUŽSKÉHO UROGENITÁLNÍHO ÚSTROJÍ

Močový systém muže je až na odlišnou délku močové trubice (latinsky urethra) shodný s močovým systémem ženským. Ledviny mají stejnou morfologii i funkci, stejně tak močovody a močový měchýř. Primární funkcí močového systému je udržovat homeostázu organismu. Mužský pohlavní systém se pak od ženského liší zásadně.

3.1 Ledviny

Ledviny jsou párové orgány uložené v retroperitoneálním prostoru po stranách páteře. Kromě tvorby a vylučování moči mají také vliv na regulaci složení a objemu krve, jelikož kůra ledviny produkuje hormon erythropoetin, hlavní hormon erytropoézy, tvorby červených krvinek v kostní dřeni. Ledviny dále regulují výši krevního tlaku produkcí enzymu reninu a aktivují vitamín D, který je nezbytný pro správný růst kostní tkáně, neboť řídí vstřebávání fosforu a vápníku z tlustého střeva.

Ledvina (latinsky ren), orgán fazolovitého tvaru o délce přibližně 12 cm, šířce 6 cm a tloušťce 3 cm, je uložena v lesklém vazivovém pouzdře. Z jejího hilu, jenž je ve výši přibližně druhého bederního obratle, vystupuje močovod, cévy a nervy ledviny. Ledvina sestává z kůry a dřene, přičemž dřeň je členěna na 6–15 jehlancovitých útvarů – pyramid, s bazemi přiléhajícími ke kortexu (kůře ledviny), tvořícími ledvinné laloky a vrcholy – papilami směřujícími k jejímu hilu. Papily pyramid obklopují kalichy ledvin, které směrem k hilu ledviny přecházejí v ledvinnou pánvičku. Funkční jednotkou ledvin je nefron.

Na horní pól obou ledvin přiléhají nadledviny. Fixaci ledvin v peritoneu zajišťuje tukový polštář přecházející postupně ve fascii, dále nitrobřišní tlak a závěs na cévách.

[1, 2]

3.2 Vývodné cesty močové

System vývodných močových cest se skládá z ledvinných kalichů nasedajících na papily pyramid, dále ledvinných pánviček vznikajících spojením kalichů, močovodů, močového měchýře a močové trubice.

Močovody (latinsky ureter) jsou trubice dlouhé 20-30 cm a široké 4-5 mm. Vazivo močovodů je součástí vaziva retroperitonea a pánve, díky němuž jsou močovody chráněny a fixovány na stálém místě.

Močový měchýř (latinsky vesica urinaria) je dutý orgán sloužící jako rezervoár moči. Naplněný močový měchýř má kulovitý tvar, vyprázdněný měchýř má tvar miskovitý. Vnitřní sliznice tohoto orgánu má zvrásněný reliéf, který se postupně vyhlazuje se zvětšujícím se objemem moči, kterou se měchýř plní. Objem močového měchýře je značně individuální. Uvádí se průměrná hodnota 500–700 ml, přičemž už při překročení objemu 250 ml se dostavuje nucení k mikci. Dolní stěna močového měchýře u muže má částečně odlišný tvar kvůli přiléhající prostatě a měchýřkovitým žlázám.

[1, 2]

Močová trubice (latinsky urethra) je trubicovitý orgán odvádějící moč z močového měchýře ven z těla. Její délka je velmi individuální. Zatímco ženská močová trubice (latinsky urethra feminina) je rovná a dlouhá přibližně 4 cm, mužská (latinsky urethra masculina) je esovitě prohnutá a dlouhá asi 12–25 cm.

Mužská močová trubice prostupuje předstojnou žlázou (latinsky pars prostatica urethrae) při výstupu z fundu močového měchýře a slouží také jako pohlavní vývod pro sperma. Dále vstupuje do penisu a vyúsťuje otvorem v žaludu (latinsky ostium urethrae externum). Urethra masculina sestává ze čtyř úseků. Jsou jimi pars intramuralis prostupující stěnou močového měchýře, pars prostatica prostupující prostatou, pars membranacea – membranózní urethra, která je nejužším místem močové trubice, a pars spongiosa/cavernosa – spongiózní a kavernózní urethra, která vede topořivými tělesy penisu a ústí na žaludu. Její délka je individuální v závislosti na délce penisu.

[1]

3.3 Mužské pohlavní ústrojí

Mužské pohlavní ústrojí je složeno z gonád, párových pohlavních žláz, jež produkují pohlavní hormony a zralé pohlavní buňky, z přídatných žláz, především žlázy předstojné, která zajišťuje přežití pohlavních buněk, a z vývodných pohlavních cest, díky nimž je možný transport pohlavních buněk. Pohlavní žlázou muže jsou varlata (latinsky testes), jejich vnitřní prostor je rozdělen přepážkami na několik lalůček, v jednotlivých lalůčkách varlete jsou uloženy semenotvorné kanálky (latinsky tubuli seminiferi). Varlata jsou uložena v šourku (latinsky scrotum) a při jejich zadní stěně vystupují vývodné kanálky, které dále pokračují do nadvarlat. Tímto hlem je varle i inervováno a cévně zásobeno. Ve varlatech dozrávají mužské pohlavní buňky – spermie. Do vývodných pohlavních cest muže spadají nadvarlata (latinsky epididymes), chámovody (latinsky ductus deferentes), semenné váčky (latinsky vesiculae seminales), předstojná žláza (latinsky prostata) a kopulační orgán, penis. Nadvarlata jsou uložena při horním pólu a zadním okraji varlat. Jejich rozšířená část (hlava) dále přechází v tělo a postupně se zužuje v ocas, navazující na chámovod. Chámovody jsou 40–50 cm dlouhé trubicovité orgány navazující

na vývod nadvarlat. Vystupují z šourku a pokračují semennými provazci do malé pánve. Chámovody svým průběhem obkružují močový měchýř podél vrchní stěny a dále zadní stěny, kde se kříží s uretery a vstupují do předstojné žlázy. Délka jejich průběhu prostatou je přibližně 3–4 cm a vyúsťuje na semenném hrbolku. Semenné vázky jsou slepé výchlipky chámovodu dlouhé 3–5 cm s povrchem krytým vazivem. Jejich funkcí je vytvářet látky, které se stávají součástí ejakulátu. V ejakulátu jsou látky semenných váček zastoupeny 50–80 %, obsahují prostaglandiny, bílkoviny a především cukry, sloužící jako výživa spermií a jejich energetická rezerva.

[1,2]

3.4 Uložení a stavba předstojné žlázy

Předstojná žláza (latinsky *prostata*) je orgán o rozměrech 3 x 4 x 3 cm a tvaru komolého, předozadně oploštěného kužele obráceného základnou vzhůru směrem k močovému měchýři. Je uložena hluboko v malé pánvi a svou bází (latinsky *basis prostatae*) přiléhá bezprostředně k močovému měchýři při výstupu urethry, kterou objímá. Urethra svým průběhem (latinsky *pars prostatica urethrae*) dělí předstojnou žlázu na část preurethrální a část retrourethrální a vede od baze po hrot. Hrot prostaty (latinsky *apex prostatae*) směřuje dopředu dolů a dosahuje až po perineální membránu (latinsky *diaphragma urogenitale*). Fixace přední plochy prostaty (latinsky *facies anterior*) je zajištěna puboprostatickými svaly a ligamenty. Zadní plocha (latinsky *facies posterior*) je hmatná per rectum, jejím středem vede měkká prohloubená pasáž, což se využívá u lékařského rektálního vyšetření prostaty. Z bočních stran je prostata fixována k povázce svalu *musculus levator ani* (latinsky *fascia musculi levator ani*) za pomoci vaziva. Mezi předstojnou žlázou a rektum se vyskytuje 2 mm tenká vazivová ploténka (latinsky *septum rectovesicale*), řitní otvor je od prostaty vzdálen asi 4 cm. Prostata je uložena ve vazivovém pouzdře (latinsky

capsula prostatica), které sestává ze dvou vrstev vaziva. Jsou jimi capsula propria, jež je srostlá s vazivem a hladkou svalovinou předstojné žlázy, a capsula periprostatica, která prostatu zvenčí obaluje a částečně upoutává k okolí hustým vazivem. Pod vazivovým pouzdem prostaty jsou uloženy mohutné prostatické žilní pleteně.

[1, 2, 4]

3.4.1 Dělení předstojné žlázy

Prostata je dělena na několik segmentů, jsou jimi postranní segmenty neboli laloky prostaty (latinsky lobus dexter et sinister), střední segment (latinsky isthmus prostatae), nacházející se mezi dvěma prostatickými laloky v preurethrální oblasti, sestává pouze z vaziva a hladké svaloviny a nedisponuje žádnými žlázami. Střední lalok (latinsky lobus medius) je zanořen do hloubky orgánu v retourethrální oblasti. Po obou stranách středního laloku probíhají ejakulační vývody (latinsky ductus ejaculatorii).

Další členění prostaty se aplikuje podle zón žláz. Periurethrální zóna, která disponuje slizničními žlázami a obemyká urethru v prvních dvou třetinách prostaty. Vnitřní zóna, obsahující submukózní žlázy, a dále hlavní zóna, zahrnující žlázy hlavní, které jsou uloženy ve fibromuskulárním stromatu předstojné žlázy. Vnější zóna zezadu a z obou stran obklopuje vnitřní zónu.

[1]

3.5 Funkce předstojné žlázy

Prostata je mužskou přídatnou pohlavní žlázou, skládající se z podpurné tkáně a tkáně žlázové produkující tekutinu, která se stává součástí ejakulátu a zajišťuje životnost spermií. Ke správnému vývoji předstojné žlázy a jejich

funkcí je nutné působení mužských pohlavních hormonů – androgenů, z nichž stěžejním je testosteron. Testosteron se ve fibromuskulárním stromatu předstojné žlázy transformuje na účinnější dihydrotestosteron za pomoci 5- α -reduktasy, který udržuje správnou činnost této žlázy. Prostata disponuje 30–50 tuboalveolárními žlázami zanořenými do stromatu, v němž jsou jednotlivé žlásky obklopeny vazivem. Toto vazivo je propleteno snopci hladké svaloviny. Tuboalveolární žlázy vyúsťují do močové trubice v oblasti kolem semenného hrbolku (latinsky colliculus seminalis). Jejich funkcí je exkrece prostatického sekretu, který je v ejakulátu zastoupen 15–30 %, je bezbarvý, mírně kyselé reakce (pH 6,4) a obsahuje hojné množství látek, které spoluvytvářejí vhodné podmínky pro oplodnění. Těmito látkami jsou zinek, ovlivňující metabolismus testosteronu, kyselina citronová plnící funkci pufru, prostaglandiny stimulující děložní svalovinu, polyaminy (spermin a spermidin) mající vliv na motilitu spermií a jejich schopnost oplodnit vajíčko, imunoglobuliny, kyselá fosfátáza a proteázy zapříčiňující řídnutí ejakulátu. Spadá mezi ně též prostatický specifický antigen (PSA). Jeho hlavní funkcí je, společně s proteázami, udržovat sperma v dostatečně řídké konzistenci, dle jeho hladiny je ale také možné odhalit případné rakovinné pochody v prostatě.

[1, 2, 8]

4 PŘEHLED SOUČASNÉHO STAVU

4.1 Nejčastější onemocnění předstojné žlázy

4.1.1 Hyperplazie prostatických žláz

Velmi častým onemocněním mužů vyššího věku je hyperplazie žláz vnitřní zóny předstojné žlázy, někdy označovaná jako adenom prostaty. V nižším procentuálním zastoupení se toto onemocnění týká i mužů od 40. roku života. Důvodem onemocnění je snížená schopnost prostaty odbourat vzniklý dihydrotestosteron, který zapříčiňuje růst prostatických žlázek. To má za následek neregulovaný růst žlázek a postupné zbytnění prostaty, především středního laloku, a útlak močové trubice, která jím prochází (latinsky pars prostatica urethrae). Dotyčný s tímto onemocněním má potíže s močením provázené dalšími komplikacemi, kterými jsou zejména nykturie, tedy opakované noční nucení k mikci, které pacienta probudí ze spánku, polakisurie, tedy častá evakuace malého objemu moči z močového měchýře, urgentní inkontinence, tedy neústupná urgence (nucení k mikci), která se, když jí pacient nevyhoví, projeví únikem moči. Mechanické zúžení urethry má za následek usilovnou, přerušovanou a prodlužovanou mikci, proměnlivý proud moči a postevakuační inkontinenci. Hyperplazii prostaty mnohdy doprovází i bolest za stydkou sponou. Někdy je problém natolik závažný, že je potřeba přistoupit ke katetrizaci, aby byl vůbec možný odtok městnané moči z močového měchýře.

[1, 12, 13, 14, 15]

S postupujícím zbytněním dochází k mechanické a dynamické obstrukci urethry. Dynamická obstrukce je do jisté míry proměnlivá, může za ni aktuální tonus hladké svaloviny samotné prostaty. Pasivní mechanická obstrukce způsobuje kompresi močové trubice a hypertrofii svaloviny močového měchýře,

zejména svalů musculus detrusor, který má vypuzovací funkci. Z důvodu neprůchodnosti urethry a městnání moči je tak více namáhán. V této svalovině jsou postupně makroskopicky viditelné hypertrofované svalové snopce. Dochází k takzvané trabekularizaci, může též dojít k patologické tvorbě nepravých i pravých divertikulů a k zásadní dilataci močového měchýře. Tato dilatace může v některých případech způsobit i útlak močovodů doprovázený vesicouretrálním refluxem, tedy patologickým návratem moči do močovodu ve směru k ledvině. Takový stav pak otevírá bránu mnohým infekcím močových cest. Tyto infekce v závažném případě mohou implikovat i chronickou renální insuficienci, či selhání, což nevyhnutelně vede k nepříliš populární dialyzační terapii.

[10]

4.1.2 Karcinom prostaty

Karcinom prostaty je nejčastěji diagnostikovaný maligní nádor u mužů v ČR a především jedna z nejčastějších příčin úmrtí na nádorové onemocnění. Ročně je nově diagnostikováno přibližně 7 000 případů, 1 400 pacientů na tento zhoubný novotvar zemře. V Evropě ročně onemocní také vysoké procento mužů zejména vyššího věku. Nejrizikovější skupinou jsou muži ve věku 70 let a výše. Pokud se karcinom prostaty odhalí včas, má poměrně dobrou prognózu. Příznivou zprávou posledních let je, že 70 % nových pacientů se zhoubným novotvarem prostaty bývá diagnostikováno v časném stádiu onemocnění, což zlepšuje prognózu jejich onemocnění a má kladný vliv na výsledky léčby. Pacienti ovšem leckdy na příznaky příliš nedbají, a proto se karcinom prostaty mnohdy odhalí až po dlouhé době, kdy už terapie není zdaleka tak účinná, jako by mohla být při časném podchycení. Mohou za to zejména vzdálené metastázy tvořené nejčastěji v kostech, méně často pak v měkkých tkáních.

Karcinom prostaty se od ostatních malignit odlišuje hlavně svými nestejnorodými projevy. Někdy může mít velmi agresivní a prudký průběh, ovšem ve větším procentu případů má průběh spíše chronický a asymptomatický. Vzniká zde vysoké riziko volby nevhodné terapie v podobě přespříliš intenzivního přístupu (overtreatment), nebo naopak přístupu nedostatečného (undertreatment), přičemž ani jedna z uvedených možností není pro pacienta prospěšná a může ho ohrožovat. Vyplývá z toho tedy, že různé a různě závažné karcinomy prostaty vyžadují pro svou terapii individuální postupy, na kterých se musí podílet celá řada odborníků, což je náročnější na organizaci péče. Zásadní pomoc při volbě vhodného postupu terapie nám poskytuje stanovení hladiny prostatického specifického antigenu (PSA), ten mimo jiné plní funkci unikátního onkomarkeru.

[3, 4, 23, 24, 25]

U lokalizovaného karcinomu prostaty je potřeba zaměřit se na diagnostiku, prognostické faktory a terapii. Diagnostika je zajištěna nejčastěji jehlovou biopsií, průlomovým krokem se stala biopsie pod kontrolou magnetické rezonance, která je též výhodná pro aktivní sledování postupu onemocnění. Specialisté z řad urologů a onkologů se snaží zlepšit možnosti odhadu následného vývoje nádorového onemocnění prostaty, který je velmi heterogenní, a zabránit tak riziku „overtreatment“, či „undertreatment“. Prozatím bylo zjištěno, že aktivně léčení pacienti mají nižší pravděpodobnost progresu onemocnění než pacienti, kteří si zvolí aktivní sledování, což má samozřejmě vliv na vyhlídky dlouhodobého přežití pacienta. Prognostické faktory se v tomto ohledu však jistě budou ještě vyvíjet. Co se týče terapie, je stejně různorodá, jako projevy samotného karcinomu prostaty. Většina pacientů s tímto onemocněním dobře reaguje na hormonální terapii, citlivost nádoru na tuto léčbu je velmi vysoká, problémem je fakt, že v intervalu do tří let se 100 % nádorů stává rezistentními

vůči této léčbě, pacientem jinak dobře tolerované. Procesem vzniku rezistence vůči hormonální léčbě vzniká kastračně rezistentní karcinom, jehož léčba je značně komplikovanější. Tento problém se dá řešit například podáváním přípravku Docetaxel, standardního cytostatika, které znesnadňuje buněčné dělení rakovinné tkáně. Dalšími možnostmi terapie karcinomu prostaty jsou radikální prostatektomie, další cytostatická léčba, radioterapie a imunoterapie.

[3, 23, 24, 25]

4.1.3 Rizikové faktory vzniku karcinomu prostaty

Hlavním rizikovým faktorem pro vznik karcinomu prostaty je věk. Je prokázáno, že až 90 % mužů ve věku 80–90 let má alespoň jedno ložisko karcinomu prostaty. Dalším prokazatelným rizikovým faktorem jsou genetické predispozice. Velký význam pro vznik karcinomu prostaty je dědičnost, a to především pokud více než jeden přímý příbuzný trpí na toto onemocnění. V tomto případě stoupá výrazně riziko vzniku této choroby i u dalších pokrevně příbuzných potomků. Význam pro vznik karcinomu prostaty má i etnická příslušnost. Afroameričané mají výrazně vyšší incidenci tohoto onemocnění. Dalším zásadním rizikovým faktorem jsou nevhodné dietní návyky, obzvláště zvýšená konzumace živočišných tuků.

[4, 9]

4.1.4 Vznik karcinomu prostaty

Ve žlázové tkáni prostaty probíhá buněčné dělení a současně i buněčný zánik. Procesy organizovaného vzniku i zániku buněk jsou v rovnováze. Pokud se však stane, že při množení buněk vznikne buňka abnormální, spustí se apoptóza, tedy programovaná smrt a takováto buňka zanikne. Může se však stát, že tento proces se vymkne kontrole, apoptóza abnormální buňky nenastane a ta se začne

nekontrolovatelně dělit. Vzniká velké množství abnormálních buněk, což je typické právě pro tumory vznikající tímto chaotickým bujením, a tím pádem i pro karcinom prostaty. Většinu zhoubných nádorů prostaty tvoří adenokarcinom, tedy karcinom vznikající z buněk výstelky prostatických žlázek, zejména z bazálních buněk. Typicky se vyskytuje v periferní zóně prostaty. Vliv na vznik karcinomu prostaty má i mužský pohlavní hormon testosteron. Testosteron vzniká v Leydigových buňkách varlat a z 90 % zastupuje mužské pohlavní hormony, androgeny. Zbylé androgeny androstendion a dehydroepiandrosteron jsou tvořeny kůrou nadledvin. Aktivnější metabolit testosteronu je dihydrotestosteron (používaná zkratka DHT), který růstu nádoru napomáhá. V cytoplazmě buňky se testosteron a jeho deriváty váží na androgenní receptor, typ proteinu, který se touto vazbou aktivuje. Takto vzniká androgen-receptorový komplex. Tento komplex vstupuje do jádra buňky, kde dochází k transkripci androgen-dependentních genů. Většina těchto transkripčních faktorů znemožňuje apoptózu rakovinných buněk, což má za následek nekontrolované bujení těchto buněk. Na androgenní receptory jsou schopny vázat se antiandrogeny, čehož lze také využít u léčby karcinomu prostaty.

[9, 24]

Abnormální buňky bývají zkoumány pod mikroskopem, neboť jejich charakter je různorodý. Hodnotí se nejen jejich vzhled, ale zejména i jejich uspořádání. Hodnocení této tzv. architektury nádoru se nazývá Gleasonovo skóre. Gleasonovo skóre klasifikuje povahu karcinomu na základě umírněného či naopak agresivního chování a využívá k tomu dvakrát číselnou hodnotu od 1 do 5 (například 3 + 2), přičemž nejmírnější malignita je klasifikována vzorcem 1 + 1 = 2, nejagresivnější pak 5 + 5 = 10. Dle hodnoty Gleasonova skóre rozlišujeme karcinomy nízkorizikové (odpovídající hodnotám GS 2–6), středně rizikové

(hodnota GS 7) a vysoce rizikové (hodnota GS 8–10). Karcinom s mírnou biologickou povahou roste dlouho, pomalu a nepřesahuje hranice prostaty, zatímco agresivní tumor může prorůstat skrz vazivové pouzdro prostaty, kde ohrožuje přilehlé struktury a také tvoří vzdálené metastázy.

[4, 28]

U karcinomu prostaty se hodnotí také histopatologický grading onemocnění, a to na základě hodnocení architektiky žlázek. Grading Gleasonovy klasifikace má pět stupňů. První je nejpříznivější, nazývá se adenóza a vyznačuje se jen mírným zmnožením žlázek se zachovalým lumen. Pátý stupeň je nejagresivnější, struktura buněk je setřelá a buňky jsou změněné (viz **Obrázek 1**)

[9]

Mezi prognostické faktory, negativně ovlivňující medián přežití pacientů, u nichž byla zjištěna přítomnost minimálně jedné druhotné léze ve skeletu, patří vysoká hladina PSA v čase diagnózy, vysoká hodnota v Gleason skóre, vysoký počet metastáz a přítomnost kostní bolesti. Procento přežití u pacientů s generalizovaným karcinomem prostaty je výrazně nižší než u lokalizované formy.

[4, 5]

Gleasonovo skóre	%
2-4	25
5-7	50
8-10	75

Tabulka 1: Procentuální pravděpodobnost šíření karcinomu za hranici prostaty ve vztahu k hodnotě Gleasonova skóre. (Zdroj: [4])



Obrázek 1: Gleasonův histopatologický grading karcinomu prostaty (Zdroj: [9]).

4.1.5 Příznaky karcinomu prostaty

Časný průběh růstu karcinomu uvnitř prostaty probíhá zpravidla bezpříznakově, teprve, naroste-li do určitých rozměrů, začnou se projevovat potíže s mikcí. Tyto problémy jsou shodné s těmi, jež způsobuje hyperplazie prostaty, běžné onemocnění prostaty u mužů ve věku nad 50 let. Mezi tyto potíže se řadí obzvláště nykturie, polakisurie a urgentní inkontinence. Po mikci muž nemá pocit dokonale vyprázdněného močového měchýře. (viz Hyperplazie

prostaty). Z důvodu podobnosti příznaků karcinomu prostaty a hyperplazie prostaty pacienti často nevyhledávají lékaře, který by byl schopen tato onemocnění od sebe odlišit a zahájit účinnou léčbu. To přináší karcinomu možnost dalšího nekontrolovaného růstu a v závažnějším případě pak jeho druhotné šíření v podobě metastáz.

Vytvoří-li se metastatická ložiska karcinomu prostaty, způsobují pacientovi únavu, váhový úbytek, a především nepříjemnou kostní bolest, zejména v oblasti zad. Z důvodu asymptomatického průběhu růstu a později obecnosti příznaků druhotného šíření karcinomu prostaty pacienti v mnoha případech nevyhledají odborného lékaře včas a terapie, v souvislosti s pozdním záchytem, není příliš účinná.

[4]

4.1.6 Diagnostika karcinomu prostaty

Dříve se karcinom prostaty diagnostikoval pouze na základě vyšetření per rectum a hodnoty prostatické kyselé fosfatázy. Tento enzym řídí regulaci metabolismu a růst epiteliálních žlázových buněk. Ovšem velmi nízká specifická vyšetření na základě enzymu prostatické kyselé fosfatázy vedla k dalšímu výzkumu. Byl objeven nový marker, který s vyšší přesností napomohl diagnostice karcinomu prostaty, prostatický specifický antigen (PSA). Nicméně od vyšetřování per rectum se v urologické praxi neupustilo, neboť pravděpodobnost záchytu při pozitivním vyšetření per rectum může dosáhnout až 18 %, dalším postupem při pozitivitě vyšetření je náběr bioptických vzorků, který je nezbytný jak pro určení správné diagnózy, tak pro stanovení účinné léčby karcinomu prostaty.

[3, 4]

4.1.6.1 Prostatický specifický antigen

Prostatický specifický antigen (používaná zkratka PSA) je bílkovina, přesněji kalikreinová peptidáza, která se podílí na udržení správné řídkosti spermatu. Každý muž mající prostatu, tedy ten, který nepodstoupil radikální prostatektomii, má určitou hodnotu PSA. Vysoká hladina této bílkoviny může signalizovat karcinom prostaty, ten způsobuje destrukci prostatických žlázek, z tohoto důvodu se do krevního oběhu uvolňuje větší množství PSA než v případě absence malignity, či v případě benigního stavu. Hodnota PSA v krvi se udává v nanogramech na mililitr (ng/ml), závisí na pacientově stáří a na velikosti prostaty, neboť čím je prostata větší, tím obsahuje více žlázek produkujících PSA. Dříve byl hojně uváděný údaj průměrné, normální koncentrace PSA v krvi do 4 ng/ml, ale následné studie a opakovaná přezkoumání ukázaly, že lze zachytit karcinom prostaty i při mnohem nižších hladinách PSA, a stejně tak pacienti s hodnotou vyšší karcinom prostaty mít nemusí. Pomůckou využívanou pro zohlednění zvýšené hodnoty PSA ve vztahu k velikosti prostaty je tzv. denzita PSA, tedy poměr hodnoty PSA a objemu prostaty, zjištěného pomocí ultrazvuku. Stanovení denzity PSA nám přináší vyšší pravděpodobnost přesnější identifikace pacientů, u kterých bude při biopsii zachycen signifikantní karcinom prostaty. Nižší denzita svědčí spíše o hyperplazii prostaty, zvýšená spíše o přítomnosti karcinomu. Pomocným parametrem, zejména pro prognózu pacienta při zachytu karcinomu, je i rychlost nárustu PSA v krevním oběhu, nebo čas zdvojnásobení jeho hladiny. Nejužitečnější metodou se prozatím zdá vyšetření poměru celkové hodnoty PSA ku hodnotě volného PSA, jenž není vázán na žádnou bílkovinu. Nižší poměr těchto hodnot signalizuje přítomnost karcinomu prostaty.

[3, 26, 27]

Problémem je, že specifita není ani u prostatického specifického antigenu příliš vysoká. Mnoho pacientů s vysokou hladinou PSA v krvi má bioptické vyšetření negativní, nicméně pacienti s nízkou hladinou PSA karcinom skutečně nemají. Tento fakt vedl k dalším výzkumům a k hledání lépe určujících markerů, které by vyústily ke snížení zbytečně vykonaných biopsií, které, coby invazivní zákroky, mohou vždy obnášet jisté riziko pro pacienta. Těmito nově objevenými markery byly prostate health index (PHI), jehož specifita převyšuje specifitu PSA a 4K skóre, jehož specifita je srovnatelná s tou PHI, ovšem jeho senzitivita hodnotu senzitivity PHI převyšuje, navíc se předpokládá, že v případě 4K skóre by počet zbytečně vykonaných biopsií mohl klesnout až o 58 %. V součtu obě metody vykazují přibližně shodnou přesnost pro detekci karcinomu prostaty. Využití 4K skóre je zmíněno již v amerických onkologických NCCN Guidelines (The National Comprehensive Cancer Network), coby sekundární vyšetření k PSA před indikací k biopsii. Vykonání biopsie je stěžejní pro stanovení dalšího postupu léčby. Nejčastěji se přistupuje k transrektální biopsii pod sonografickou kontrolou za podání antibiotik a případně periprostatické anestezie. Nejčastěji se odebírá 8–12 vzorků, ve kterých pak patolog hledá přítomnost nádorových buněk. Nejčastějšími komplikacemi transrektální biopsie je krvácení z konečníku, hematurie a hemospermie.

[3, 4]

K diagnostice karcinomu prostaty se využívá i zobrazovacích metod. Při kontrole přesného zacílení při náběru bioptických vzorků se využívá výhradně transrektální ultrasonografie (TRUS), standardním ultrazvukem většinou karcinom prostaty odhalit nelze. Transrektální ultrasonografie pro samotnou diagnostiku tedy nemá žádný velký přínos. Zásadním pomocníkem pro diagnózu karcinomu prostaty je magnetická rezonance (MR), především multiparametrická MR s poměrně vysokou senzitivitou. Specifita

vyšetření je nižší, což má mnohdy za následek vznik falešně pozitivních výsledků, ovšem je schopna s vysokou pravděpodobností odhalit signifikantní tumor u pacienta indikovaného k biopsii.

[4]

Při diagnostice karcinomu prostaty je postup následovný: Cílem vyšetření je určit, zda se skutečně jedná o malignitu v oblasti předstojné žlázy, nebo zda jsou problémy spjaty s jinými typy onemocnění, kterými pacient trpí. Pokud se k typickým projevům připojí i rapidní snížení tělesné hmotnosti, bolesti v zádech a celkové zhoršení tělesné kondice, riziko potvrzení přítomnosti karcinomu prostaty se zvyšuje.

Nejprve je od pacienta získána anamnéza. Je odebrán vzorek moči a krve, z krevního vzorku je možné získat informaci o funkci ledvin, na které se může podepsat dlouhotrvající nedokonalé vyprazdňování močového měchýře. Ve vzorku bývají zvýšené hladiny močoviny a kreatininu. Dále je u krevního vzorku vykonán test stanovující hladinu prostatického specifického antigenu. Ze vzorku moči lze odhalit zánět močových cest spolu s hematurií. Tyto problémy však nemusí mít přímou souvislost s karcinomem prostaty ani s hyperplazií. Vždy se také provádí fyzikální vyšetření, kam spadá i vyšetření břicha pohmatem, které může odhalit nedokonale vyprázdňovaný měchýř. To bývá důsledkem zvětšení prostaty různého původu. Součástí je i vyšetření konečníkem, tedy per rectum. Lze též stanovit i tzv. alkalickou fosfatázu, která nás informuje o pokročilosti případných kostních metastáz.

[3, 4]

V případě potřeby upřesnění charakteru onemocnění lze využít i diagnostických zobrazovacích metod, či metod nukleární medicíny. Tato

metoda nukleární medicíny se nazývá scintigrafie skeletu a je schopna s vysokou přesností odhalit vzdálené kostní metastázy. Prováděna je na specializovaných pracovištích nukleární medicíny. Pacientovi je podáváno nitrožilně radiofarmakum, které se ve zvýšeném množství vychytává v těle v ložiskách se zvýšenou aktivitou metabolismu. Pacient je určitou dobu po podání radiofarmaka snímán gamma kamerou a na základě tohoto snímání je v počítači graficky zaznamenána přítomnost radiofarmaka, čímž i přítomnost aktivního ložiska.

[17, 22]

Scintigrafie skeletu je metodou málo specifickou, zato velmi citlivou. Monitoruje oblasti se zvýšenou metabolickou kostní aktivitou způsobenou kostní přestavbou, aktivitou osteoblastů a osteoklastů. Nejčastěji je podáván fosfátový komplex značený ^{99m}Tc methylen difosfonát (MDP). Aplikovaná aktivita bývá v rozmezí 600–1000 MBq. Před i po vyšetření je pacient nabádán ke zvýšenému příjmu tekutin a k častému močení, neboť radiofarmakum je z těla vylučováno ledvinami. Využívána je diagnostická metoda SPECT, jednofotonové emisní výpočetní tomografie. Při vyšetření metodou SPECT je pacientovi podáno radiofarmakum ^{99m}Tc . Po aplikaci radiofarmaka je pacient celotělově snímán jednou či více scintilačními kamerami, které se úhlově posouvají kolem pacienta po kružnicové trajektorii. Přítomnost radiofarmaka v tomografickém řezu je následně matematicky rekonstruována z jednotlivých snímků. Při získávání obrazu rozložení radiofarmaka bývá použita iterativní rekonstrukce, která je sice algebraicky náročnější než dříve užívaná zpětná filtrovaná projekce, ale výrazně redukuje šum, díky čemuž lze vyšetřovat s nižší dávkou. Pro vyšetření se též používají hybridní přístroje SPECT/CT, které disponují low dose CT (výpočetní tomografií využívající nižších dávek záření). Toto zařízení nám podává informace anatomické i funkční a pomáhá nám lépe rozpoznat kostní léze.

Scintigrafické vyšetření lze provést i za použití PET (pozitronové emisní tomografie) a radiofarmaka ^{18}F , přesněji fluoridu sodného značeného fluorem 18. Pozitronová emisní tomografie nám umožňuje sledovat rozložení radiofarmaka v těle pacienta na tomografických řezech. Funguje na principu detekce místa vzniku fotonů γ . Pacientovi je aplikován pozitronový zářič. Fotony, které jsou následně detekovány, vznikají anihilací, tedy interakcí mezi aplikovaným pozitronem a elektronem, jeho antičásticí. Anihilace elektronu a pozitronu probíhá za vyzáření dvou fotonů γ o energii 511 KeV. Tyto fotony sebe odlétají v úhlu 180° , tedy po přímce, čehož je využito právě při detekci na prstenci detektorů. Detekovány jsou jen fotony, které dopadly v obou směrech současně na detektor. Výsledný obraz vzniká zpracováním velkého množství takto zachycených párů. Pozitronová emisní tomografie nabízí vysokou přesnost, citlivost a prostorové rozlišení, ovšem jeho dostupnost je limitovanější. Scintigrafie skeletu obnáší radiační zátěž pohybující se okolo 4,6 mSv.

[17, 22]

Na základě těchto vyšetření se stanovuje tzv. stádium karcinomu prostaty. K popsání stádia karcinomu se používá TNM klasifikace. Tato klasifikace nám pomocí písmena a číselné hodnoty udává informaci o povaze a závažnosti malignity. Písmeno „T“ spolu s číselnou hodnotou od jedné do čtyř udává stádium primárního tumoru. Písmeno „N“ a číselná hodnota nám říká, zda a do jaké míry došlo k zasažení lymfatických uzlin (latinsky nodus). Nejčastěji bývá první zasaženou uzlinou takzvaná uzlina sentinelová, která, coby první spádová uzlina, sbírá lymfu z oblasti primárního tumoru. Písmeno „M“ a jeho číselná hodnota nám pak udávají informaci o přítomnosti metastáz. Stádia karcinomu označená T1 – T2 nám sdělují, že karcinom je lokalizovaný, tedy omezen pouze na oblast prostaty, stádia T3 – T4 pak ukazují na pokročilý, generalizovaný karcinom prostaty, který je spjat s nálezem vzdálených metastáz.

[26]

4.1.7 Léčba karcinomu prostaty

Stejně jako u každého nádorového onemocnění je léčba přímo závislá na správném posouzení povahy malignity odborným lékařem. V případě karcinomu prostaty je stěžejní informací, zda je tumor lokalizovaný, či pokročilý, metastatický. Léčba pacienta s karcinomem prostaty se odvíjí od stádia jeho onemocnění. Základní typy léčby jsou tři, léčba konzervativní, radikální a paliativní. Při konzervativní léčbě je pacient pouze aktivně sledován a ke skutečné léčbě se přistupuje až při progresi onemocnění. Mezi diagnózou karcinomu a počátkem tvorby metastáz může uplynout například 10 až 15 let.

[3, 4]

V některých případech, kdy karcinom nepřekračuje hranice prostaty, tedy pokud neprorůstá vazivovou kapsulou a pokud se jeho buňky nešíří prostřednictvím lymfatických uzlin nebo krve dále do těla, lze jej označit jako „nesignifikantní“ (nezávažný). Tento karcinom pacienta nijak významně neohrožuje. Pacient s nesignifikantním karcinomem prostaty je aktivně sledován. Toto sledování může trvat i několik let, bez toho, aniž by tumor progredoval. K aktivní léčbě se přistupuje teprve při progresi onemocnění. Doporučovanou léčbou u karcinomu prostaty ve stádiu T1 – T2 je radikální prostatektomie. Radikální prostatektomií se rozumí chirurgické vyjmutí celé předstojné žlázy spolu s primárním tumorem, jenž je v ní lokalizovaný se semennými váčky. Provádí se ze dvou možných přístupů, jsou jimi přístup perineální, kdy se řez vede mezi šourkem a řitním otvorem, či retropubický, kdy se kožní řez vede podbřiškem při horním okraji spony stydké. Provedení a volba přístupu záleží na situaci a na preferenci chirurga. Léčba prostatektomií je účinná, onemocnění lze s její pomocí zcela vyléčit, ovšem lze ji provést pouze u stádií T1 – T2. Pacient

po prodělané prostatektomii by měl mít nulovou hodnotu PSA v krvi. Pokud tomu tak není, může to znamenat opomenutou prostatickou tkáň a mnohdy i recidivu nádoru. Tato recidiva vyžaduje další hormonální, či ozařovací léčbu. Pokud je tumor ve stádiu vyšším, T3 – T4, s přítomností metastáz („M“), je zapotřebí přistoupit k léčbě za pomoci prostředků působících v celém těle. Nejčastější první volbou bývá hormonální léčba, která působí proti mužským pohlavním hormonům majícím vliv na růst karcinomu prostaty.

[3, 4, 26]

4.1.7.1 Léčba zářením

U pacientů, u nichž by radikální terapie lokalizovaného karcinomu prostaty přinesla příznivé výsledky, avšak není u nich možno provést radikální prostatektomii, přistupuje se k léčbě ozařováním. Takzvaná aktinoterapie je léčba pomocí ionizujícího záření, které má zhoubný vliv na nádorové buňky. Aktinoterapii dělíme do dvou hlavních skupin, vnější aktinoterapie, kdy je zdroj mimo tělo pacienta, a vnitřní, kdy se zdroj zavádí do těla, přímo do ložiska určité orgánové struktury. Pro zevní ozáření je nejčastěji užíván přístroj zvaný lineární urychlovač.

[37]

Z několika odborných klinických studií vyplynulo, že buňky karcinomu prostaty vykazují vyšší senzitivitu při vyšší dávce na frakci, proto se spekulovalo o přínosu hypofrakcionace. Hypofrakcionace (vyšší dávka na frakci s celkovou nižší nominální dávkou) by mohla přinášet lepší výsledky než konvenční frakcionace. Ze studií skutečně vyplynulo, že hypofrakcionace přináší lepší výsledky z hlediska dlouhodobého přežití, avšak v průběhu se u pacientů vyskytla zásadně zvýšená míra radiačních poškození. Vyšší dávka na frakci

způsobuje větší míru destrukce zdravých tkání. Od dalšího výzkumu této metody radioterapie v oblasti karcinomu prostaty bylo tedy opět spíše upuštěno.

Při aktinoterapeutické léčbě je rovněž využíváno radionuklidových ozařovačů a brachyradioterapii, která krom jiného obnáší implantaci radioaktivních zrn přímo do objemu prostaty.

[3, 4]

V říjnu 2016 byly uveřejněny výsledky britské randomizované studie ProtecT (Prostate testing for cancer and Treatment), do níž vstoupilo 1 643 pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty. Výsledky této studie porovnávaly radikální prostatektomii, radioterapii a aktivní sledování. Při radioterapii byla aplikována dávka 72 Gy rozdělena do 37 frakcí. Radioterapeutická léčba byla kombinována s léčbou hormonální v trvání 3–6 měsíců. Studie ProtecT prokázala, že výsledky radioterapie a radikální prostatektomie jsou srovnatelné. Závisí tedy na pacientově preferenci. Pacient, jenž si zvolí pouze formu aktivního sledování, musí počítat s téměř dvojnásobným rizikem progresu a rozvoje vzdálených metastáz do deseti let, ve srovnání s okamžitou léčbou.

[3]

Radioterapie je v současnosti účinnou a vcelku bezpečnou volbou léčby lokalizovaného karcinomu prostaty. Coby samostatná metoda se radioterapie používá u pacientů s málo pokročilým, popřípadě středně pokročilým karcinomem prostaty. Radioterapie v kombinaci s hormonální léčbou se používá častěji u pacientů s vyšším rizikem progresu tumoru.

[3, 4]

4.1.7.2 Hormonální léčba

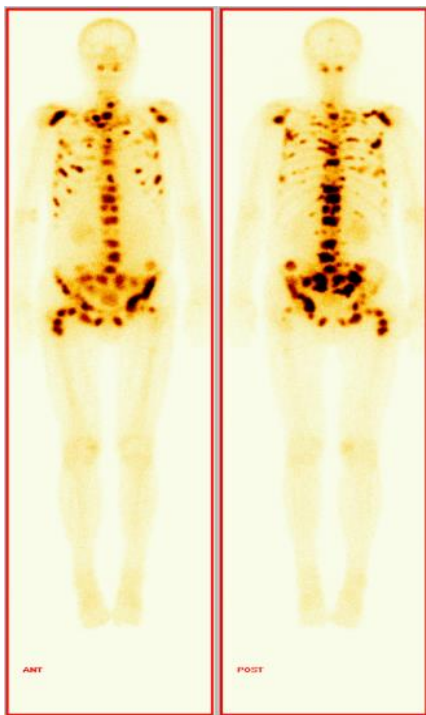
Karcinom prostaty je ve více než 95 % hormonálně závislý (androgen-dependentní), a proto v časných stádiích velmi dobře reaguje na androgen-deprivační terapii. Hormonální léčba je indikována ihned po stanovení diagnózy lokálně pokročilého, recidivujícího nebo metastatického karcinomu prostaty, kdy má význam pro délku přežívání pacienta. Mužské pohlavní hormony neboli androgeny jsou produkovány z větší části Leydigovými buňkami varlat a z menší části kůrou nadledvin. Hormonální léčba obvykle spočívá v chirurgickém odstranění varlat (orchiektomii), dle potřeby i s částí nadledvin nebo užívání léků blokujících efekt, či produkci mužských pohlavních hormonů (LHRH analogy, antiandrogeny). Orchiektomie má během 4–6 týdnů vcelku kladný vliv na regresi tumoru, a tím přináší pacientovi návrat snadnější mikce. Metastázy v kostech ustupují u 80–90 % pacientů spolu s potížemi, které jejich přítomnost obnáší. Stinnou stránkou orchiektomie je nenávratná ztráta pohlavní aktivity a schopnosti ztopoření penisu. Oba tyto postupy, tedy jak odstranění varlat, tak blokace funkcí a produkce testosteronu, se označují jako androgenní blokáda. V některých případech u velmi pokročilých forem karcinomu prostaty bývá využívána kombinace hormonální a cytostatické léčby. Cytostatika brzdí buněčný cyklus nádorových buněk, a tím znesnadňuje nádorové bujení.

[3, 4]

Problémem je, že 100 % zprvu hormonálně senzitivních karcinomů prostaty se nejpozději do tří let stává vůči této léčbě rezistentním. Přesněji je to 10 % v průběhu prvního roku, 80 % v průběhu druhého roku a 100 % v průběhu roku třetího. Může za to v podstatě nehomogenita nádoru, který obsahuje celé spektrum buněčných klonů s různým potenciálem metastazovat a s různou odpovědí na podávanou léčbu. Tento nehomogenní komplex s průběhem kontinuální androgenní deprivace přichází na to, jak se zbavit závislosti

na dodávce androgenu zvenčí. Tímto procesem vzniká kastročně rezistentní karcinom prostaty, karcinom, který ztratil schopnost odpovídat na hormonální léčbu a který po uplynutí určitého času dále progreduje a metastazuje, čímž nemocného nakonec zahubí. Onemocnění přecházející do kastročně rezistentní formy se projevuje kastroční hladinou testosteronu ve výši $<1,7$ nmol/l, přičemž progresse onemocnění může být buďto biochemická, radiologická, či klinická. Při biochemické progresi sledujeme vzestup hladiny PSA nad 2 $\mu\text{g/l}$ za současného 50% vzestupu nad nadir, tedy nad nejnižší hladinu PSA po prodělané léčbě. Za radiologickou progresi je považován vznik nových lézí odhalených kostní scintigrafií, CT vyšetřením, eventuálně magnetickou rezonancí. Klinická progresse se projevuje kostní bolestí. (Obrázek 2 ukazuje kostní metastázy při vyšetření scintigrafií skeletu)

[3]



Obrázek 2: Scintigrafie skeletu, kostní metastázy karcinomu prostaty (Zdroj: přednáška NM – scintigrafie skeletu 2018, KNME FN Motol).

5 METASTATICKÝ A KASTRAČNĚ REZISTENTNÍ KARCINOM PROSTATY

Pokud nastane situace, kdy karcinom prostaty progreduje natolik, že překročí hranici jejího vazivového pouzdra, abnormální nádorovým buňkám se tím umožní nestřeženě putovat prostřednictvím krve, či lymfy po těle a postihovat tak nové orgánové struktury, nepochybně tak dojde k tvorbě druhotných nádorových ložisek, takzvaných metastáz. V případě, že karcinom generalizuje, je už z pravidla nevléčitelný. Ač obvykle postihuje muže nad 65 let věku, v současnosti zaznamenáváme nepříznivý trend diagnózy karcinomu prostaty i u mužů pod 40 let. U mužů ve věkové kategorii pod 40 let bývá karcinom vysoce agresivní a v případě jeho generalizace nevléčitelný. V takové situaci je zpravidla předepsána léčba s paliativním záměrem. Paliativní léčba je nejčastěji prováděna multimodalitně za využití radioterapie, hormonální terapie, chemoterapie, analgetické léčby a například i léčby bisfosfonáty. Cílem paliativních postupů je zlepšení kvality zbývajících života pacienta za současné kontroly symptomů. V prvních fázích paliace je snaha o kontrolu nemoci s pomocí protinádorové léčby, další fáze po progresi onemocnění se zaměřují převážně na léčbu symptomů a zlepšení kvality života, například mírnění kostních bolestí. Většinu úmrtí má na svědomí karcinom prostaty ve své kastročně rezistentní formě, tedy ztratí-li schopnost kladné odpovědi na androgen-deprivační léčbu. Tato fáze karcinomu prostaty je v současnosti velmi obtížně řešitelná, medián přežití pacienta se pohybuje kolem 18 měsíců od selhání hormonální léčby. Toto stádium obnáší mnoho polyvalentních potíží v podobě nechutenství, únavy, ubytku na hmotnosti a zejména pak kostní bolesti plynoucí z četných metastáz lokalizovaných ve skeletu. Charakter bolesti a její intenzita závisí také na rychlosti růstu ložiska, většinou se jedná o těžko lokalizovatelnou tupou bolest, pro níž nelze nalézt úlevovou polohu. Kostní metastázy existují dvojího typu, osteolytické a osteoblastické. Pro karcinom

prostata jsou typické kostní metastázy osteoblastické, projevují se kostní bolestí a v horším případě mohou způsobit i patologické fraktury. Patologické fraktury vznikají na základě nadprodukce parathormonu a spotřeby obrovského množství kalcia pro osteoblastickou kostní přestavbu. Parathormon pak stimuluje kostní přestavbu na vzdálených místech, a to i mimo vlastní metastázy. Z tohoto důvodu mohou patologické fraktury vznikat i v částech skeletu mimo částí postižených metastázami. Tento fakt zásadním způsobem zhoršuje kvalitu pacientova zbývajících života.

[3, 4, 7, 19, 20, 25, 33]

5.1 Radionuklidová terapie

Atomy, jež mají nestabilní jádro, spontánně se přeměňují, přičemž uvolňují energii v podobě záření, se nazývají radionuklidy. Tato uvolněná energie ionizuje okolní atomy. Energie ionizujícího záření je schopna vytrhnout elektron z jeho přirozené orbity a vytvářet tak nabitě atomy, takzvané ionty. Seskupení dvou protonů a dvou neutronů je podstatou alfa přeměny. Jev, při němž jsou vyzářeny pouze elektrony, se nazývá přeměna beta. Pokud atom vydává velké množství energie ve formě elektromagnetického vlnění, fotonů, jedná se o záření gama. Rentgenové záření, tzv. záření X, vzniká v rentgence a je, stejně jako γ záření, elektromagnetickým vlněním. Jeho fotony mají však nižší energii.

[34]

Záření alfa má, oproti zbylým typům záření, vysoký LET (linear energy transfer), svou energii rychle předává okolním atomům, proto je jeho dolet ve tkáni velmi nízký (100 μm). Částice β jsou tvořeny záporně nabitými elektrony, nesou menší náboj, a proto pronikají tkání do hloubky 1 až 2 cm. Záření γ a záření X jsou velmi pronikavá, dají se jen těžko odstínit.

[34]

Co se týče radionuklidové terapie, pro paliativní léčbu se hojně užívaly izotopy stroncia (^{89}Sr). ^{89}Sr se pro paliaci používá v podobě analogu kalcia, jeho chemická struktura je podobná vápníku. Z tohoto faktu vyplývá jeho přirozená afinita k metabolicky aktivní kostní tkáni. S dalším výzkumem se začaly upřednostňovat i jiné radionuklidy. Jedním z těchto nově používaných radionuklidů bylo samarium v podobě radiofarmaka $^{153}\text{Sm-EDTMP}$, tedy ^{153}Sm se sodnou solí kyseliny etylendiamino-tetrakis-metylendifosfónové, jehož léčivá látka je samarii pentanatrii lexidronamum, dále je složen z hydroxidu sodného, natrium-aminobenzoátu, roztoku kyseliny chlorovodíkové 0,1 mol/L. ^{153}Sm nevykazuje přirozenou afinitu k metabolicky aktivní kostní tkáni, je tedy potřeba navázat ho na nosič disponující touto vlastností. Tím druhým radionuklidem používaným v ČR bylo rhenium v podobě radiofarmaka $^{186}\text{Re-etidronát}$ disodného, který je složený z kyseliny gentisové, chloridu cínatého, octanu sodného, chloridu sodného, rhenistanu sodného a dusíku. Stejně jako $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ musí být i ^{186}Re modifikováno do podoby, kdy je schopno kumulovat se v oblastech se zvýšenou metabolickou činností kostní tkáně, pro účely paliace se používá v této formě $^{186}\text{Re-HEDP}$.

[16, 18, 29]

Tato péče si klade za cíl zmírnit algický syndrom pacienta v terminálním stádiu onemocnění karcinomem prostaty, nejedná se tedy o kúru léčebnou, nýbrž paliativní. Je doporučena v případě, že bolesti pacienta nereagují na standardní analgetickou medikaci a nepředpokládá se úleva od bolesti ani u lokální externí radioterapie. Studie prokázaly, že analgetický efekt se dostavuje do jednoho až dvou týdnů u 70 % léčených. Z vyjádření pacientů však vyplývá, že bolesti se v prvních dnech po vykonané léčbě mohou naopak mírně zvýšit (tzv. flare fenomén).

[30, 31]

Historicky prvním použitým radioaktivním zářičem, jenž byl aplikován do krevního oběhu pacienta a jenž se cíleně akumuloval převážně v kostních metastázách s vyšší mírou kostní přestavby, byl ^{32}P – ortofosfát, emitující záření β . Od používání tohoto beta zářiče bylo však postupně upuštěno z důvodu jeho vysoké hematologické toxicity. Nahrazen byl novými přípravky – smíšenými zářiči β a γ , mezi něž se řadí například ^{153}Sm – EDTMP (kyselina etylendiamintetrametylendifosfonová), nebo ^{186}Re – HEDP (kyselina hydroxyetylendifosfonová), které se ve skeletu vážou za pomoci fosfonátů a délka jejich analgetických účinků činí zhruba 3 měsíce. O něco sofistikovanější volbou jsou čisté β zářiče například v podobě přípravku $^{89}\text{SrCl}$ – Metastron. $^{89}\text{SrCl}$ je v praxi preferován zejména pro své fyzikálně-chemické vlastnosti. Jeho klinickým efektem je dostavení analgetických účinků u 90 % pacientů, a to v trvání až šesti měsíců. Stinnou stránkou přípravku $^{89}\text{SrCl}$ je jeho limitovaná dostupnost v ČR a také jeho stále dosti vysoká hematologická toxicita spolu s poměrně dlouhým doletem beta záření (do 8 mm). Dlouhý dolet způsobuje zbytečné radiační zatížení okolních tkání. Nicméně, jak u čistých zářičů β , tak u smíšených $\beta\gamma$ zářičů, byl prokázán pouze symptomatický účinek (analgetický), jejich vliv na prodloužení života pacienta nebyl nikdy dokázán, proto se nadále využívají jen pro paliativních úkony.

[3, 4, 6, 16]

5.1.1 Léčba kostní metastatické nemoci pomocí $^{223}\text{Ra-RaCl}_2$

Zásadní zlom v léčbě metastatické infiltrace kostí kastračně rezistentním karcinomem prostaty nastal v roce 2013. Tehdy byl Evropskou komisí pro léčbu dospělých mužů s kastračně rezistentním karcinomem prostaty schválen

a do klinické praxe vpuštěn přípravek Xofigo pro systémovou radioterapii, a to na základě výsledků randomizované klinické studie III. fáze ALSYMPCA.

Účinnou látkou přípravku Xofigo je chlorid radnatý $^{223}\text{Ra-RaCl}_2$. Léčba kostních metastáz u kastročně rezistentního karcinomu prostaty tímto přípravkem se stala doporučenou, neboť jako jediný z dosud používaných přípravků a radiofarmak se projevil, jako účinný, a to jak z hlediska analgetického, tak z hlediska vlivu na prodloužení přežití léčeného pacienta. Přípravek Xofigo se tak stal zásadním krokem vpřed.

[3, 6, 8]

Xofigo je poměrně nové radiofarmakum, jež je primárně určeno k léčbě metastatického skeletálního onemocnění, s absencí viscerálních metastáz, tzn. bez metastáz v parenchymatozních orgánech. Tato skutečnost se ověřuje za pomoci PET/CT, hybridního přístroje kombinujícího pozitronovou emisní tomografii a výpočetní tomografii, nebo scintigrafií měkkých tkání. Při vyšetření PET/CT je použito radiofarmakum ^{18}F – fluorometylcholin. Zvýšenou metabolickou činností kostních metastáz detekujeme standardní scintigrafií skeletu za podání $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – MDP nebo $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – HDP.

[3, 8]

Léčba tímto radiofarmakem je indikována u pacientů s kastročně rezistentní formou karcinomu prostaty. U této fáze karcinomu prostaty je typická lokální progresse s generalizací do skeletu pacienta, vzácněji pak do měkkých tkání. Tato nepříznivá forma bývá odhalena kontinuální elevací hladiny PSA při třech odběrech vzorků krve v odstupe alespoň jednoho týdne a kastroční hladiny testosteronu, hodnoty pod 1,73 nmol/l. Prvek radium, stejně jako stroncium, se

v periodické tabulce prvků nachází ve druhém sloupci a disponuje tak vlastností vázat se na hydroxyapatit obsažený v kostech.

[3, 32, 36]

Radium – 223 v podobě přípravku Xofigo, je alfa zářičem. Záření α má ve tkáni minimální dolet, udává se přibližně 100 μm , což je méně než 10 průměrů buňky. Má tedy jen malý vliv na radiační poškození okolních tkání, především vůči záření velmi náchylné kostní dřeni. Z této skutečnosti pochopitelně zákonitě vyplývá jeho nižší hematologická toxicita, oproti zářičům emitující záření β a γ . Zářič α má, oproti ostatním zářičům, i vysokou hodnotu LET (linear energy transfer), tedy schopnost přenášet energii záření na vzdálenosti, což znamená, že má více energie, ale snáze ji předává okolním strukturám. ^{223}Ra je prvním a zatím též jediným osteotropním radionuklidem, jenž emituje záření alfa. Poločas přeměny ^{223}Ra činí 11,4 dne a svým šestistupňovým rozpadem se ustálí v podobě stabilního ^{207}Pb , během čehož emituje záření α (95 %), β (3,6 %) a γ (1,1 %). Toto radiofarmakum se kumuluje ve skeletu, proto má léčebný účinek jen u symptomatických kostních metastáz. U viscerálních metastáz je léčebný výsledek nulový. ^{223}Ra má spolu se svým život prodlužujícím léčivým efektem také velmi dobré analgetické účinky. Léčbou lze docílit statisticky významného prodloužení doby přežití pacientů v řádu až několika měsíců. Výsledkem klinické studie ALSYMPCA byl poměr 14,9 měsíce versus 11,3 měsíce ve srovnání s placebem.

[3, 6, 8, 16, 36]

5.1.1.1 Postup aplikace přípravku Xofigo

Roztok radii (^{223}Ra) dichloridum je upraven pro injekční podání. Jedna lahvička obsahuje 6 ml tohoto roztoku o aktivitě 6,6 MBq k referenčnímu datu.

Poločas přeměny tohoto radiofarmaka emitujícího záření α je 11,4 dne. Uváděná specifická aktivita pro ^{223}Ra je 1,9 MBq/ng.

Radii (^{223}Ra) dichloridum je upraven do podoby injekčního roztoku, je izotonický, bezbarvý, jeho pH je mezi 6,0 a 8,0.

Přípravek Xofigo musí být podáván pouze osobami oprávněnými k manipulaci s radiofarmaky v určených klinických podmínkách a po vyšetření pacienta kvalifikovaným lékařem. Toto radiofarmakum musí být podáváno pomalou injekcí (do 1 minuty). Žilní přístup, nejčastěji periferní kanyla, musí být před i po aplikaci přípravku propláchnut izotonickým roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) určeným pro injekční podání. Podaná aktivita má být 55 kBq na kilogram tělesné hmotnosti, a to ve 4týdenních intervalech. Standardně je pacientovi podáváno 6 aplikací. Přínos navýšení počtu aplikací nebyl prokázán. Při nedokončení všech 6 cyklů se léčebný účinek nemusí dostavit. Při aplikaci není nutné, aby byla injekční stříkačka v olověném stínícím kontejneru, neboť dolet záření α ve vzduchu je v řádu centimetrů, dolet ve tkáni pak v řádu mikrometrů.

U pacienta se po aplikaci mohou projevit některé z nežádoucích účinků, nejčastějšími jsou průjem, nauzea a vertigo. V průběhu léčby se mohou projevit i závažnější nežádoucí účinky v podobě trombocytopenie, neutropenie a fraktur, méně často pak leukopenie, pancytopenie a lymfopenie.

Přípravek svou podstatou napodobuje vápník, proto je selektivně cílený na kostní metastázy, kde tvoří komplexy s kostním minerálem hydroxyapatitem. Vysoký LET α zářičů vede k vysoké frekvenci zlomů dvoušroubovice DNA v okolních nádorových buňkách, což má za následek významný cytotoxický účinek, za současného minimálního radiačního poškození okolních zdravých tkání.

[36]



Obrázek 3: Fotodokumentace přípravy a následné aplikace přípravku Xofigo. Na horních dvou obrázcích je stínící nádoba s lahvičkou léčivého přípravku; na obrázku uprostřed jsou tři injekční stříkačky (vlevo a vpravo stříkačka s fyziologickým roztokem

na proplach kanyly, uprostřed stříkačka s přípravkem), na posledním obrázku je samotná aplikace. (Foto B. Šlemrová)

Před zahájením léčby ^{223}Ra dichloridem a stejně tak před každou jeho další aplikací je důrazně doporučeno provést vyšetření krevního obrazu. Absolutní počet neutrofilů by před léčbou měl být $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$, počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$, hemoglobin $\geq 10,0 \text{ g/dl}$ a před následujícími aplikacemi Xofiga by pak počet neutrofilů měl být $1,0 \times 10^9/\text{l}$ a trombocytů $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$.

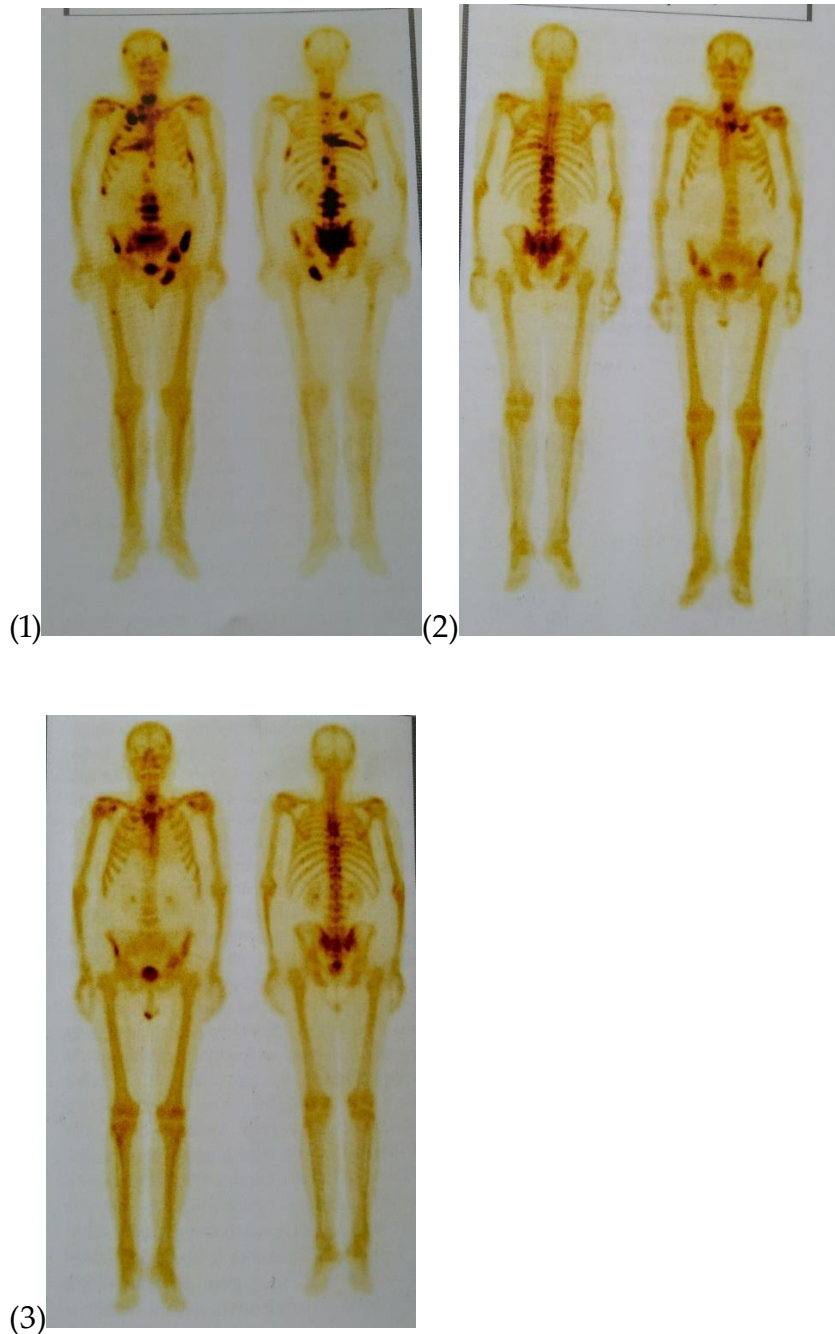
Radiofarmakum je z krevního oběhu velmi rychle eliminováno, udává se, že již po čtyřech hodinách se v krevní plazmě vyskytují pouhá 4 % původní aplikované aktivity. Tato aktivita se kumuluje ve skeletu v oblasti metastáz, nebo již v malé míře prostupuje přes lumen střev, neboť z 90 % je ^{223}Ra dichlorid z těla vyloučen se stolicí. Fakt, že je radiofarmakum vylučováno tlustým střevem, má za následek vyšší radiační zatížení jeho stěn. Nejvyšší dávky jsou však absorbovány skeletem a kostní dření.

[6, 8, 16]

Přípravek Xofigo je dle provedených klinických studií pacienty dobře tolerován. Je indikován nejčastěji k monoterapii, dříve se aplikoval v kombinaci s analogem hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH). Mezi jeho nejčastější nežádoucí účinky, projevující se u 10 % léčených pacientů, jsou průjemy, nauzea, zvracení a vertigo. V krevním obraze se léčba v necelých 5 % případů projevila trombocytopenií a neutropenií. Jedinou zásadní limitací léčby tak nadále zůstává útlum krvetvorby. Narušení hodnot krevního obrazu se může projevit i pancytopenií a leukopenií. Pokud nereagují na podpůrnou léčbu, mají za následek ukončení terapie ^{223}Ra dichloridem. K dosažení kýženého účinku dojde pouze po podání všech šesti aplikací. Přípravek Xofigo vykazuje minimální

toxicitu pro tělo pacienta. Právě jeho nízká toxicita má za následek velmi dobrou kvalitu života, což by u léčby metastatického onemocnění mělo být hlavním rozhodovacím kritériem.

[6, 8, 32]



Obrázek 4: Celotělová scintigrafie skeletu před zahájením léčby radiem-223 (1); Celotělová scintigrafie skeletu po třech měsících léčby radiem-223 (2); Celotělová scintigrafie skeletu po dalších třech měsících léčby radiem-223 (3) (Zdroj: [8]).

6 METODIKA

Při zpracovávání své práce jsem zvolila metodou sběru dat pomocí kvantitativního výzkumu, neboť právě tato metoda svou podstatou umožňuje přehledně sumarizovat jak získaná data, tak následné výsledky jejich zkoumání. Získaná data jsem podrobila analýze a jejich hodnoty komparovala s výsledky proběhlé klinické studie III. fáze ALSYMPCA z roku 2013, jíž se dobrovolně účastnilo 921 pacientů s pokročilým karcinomem prostaty. Předmětnou otázkou bylo, zda bude mít zkoumaný vzorek pacientů léčených na Klinice nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol po proběhlé léčbě medián přežití vyšší, srovnatelný, či nižší než medián, jež predikovala klinická studie. Nedílnou součástí tohoto zkoumání byl i detailní pohled na průběh léčby konkrétních pacientů, a to především s aspektem jejího dokončení.

V praktické části přináším výsledky konkrétních šetření. Materiálem pro tato šetření byla dokumentace z archivu Kliniky nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol. Relevantní údaje z dokumentace jsem abstrahovala do podoby tabulky formátu Microsoft Excel. Tuto tabulku s informacemi o zdravotním stavu pacientů jsem anonymizovala v souladu s ustanovením § 66 odst. 6 zákona č. 110/2019 Sb., zákon o zpracování osobních údajů. Stručnější verze tabulky, kterou jsem pro zkoumání používala je uvedena v kapitole 7 Výsledky. Údaje o léčbě poskytnuté nemocnicí se pohybují v časovém rozmezí čtyř let, přesněji od 05.02. 2015 do 07.03. 2019.

Na vybraném vzorku z uvedeného množství pacientů léčených Xofigem představuji dva konkrétní případy léčby v dalších souvislostech, a to v podobě jejich kazuistik. Tyto dva případy byly, po důkladném zvážení, zvoleny pro představení léčby ideálního průběhu a průběhu komplikovaného.

7 VÝSLEDKY

V této kapitole uvádím tabulky se statistickým přehledem dat nasbíraných na Klinice nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol o pacientech, jež podstoupili na tomto pracovišti radionuklidovou terapii. Tato terapie probíhala podáváním radioizotopů radia a samaria, přičemž pacienti, kterým bylo podáváno radium, podstupovali kurativní léčbu symptomatických kostních metastáz kastročně rezistentního karcinomu prostaty, jejímž cílem je prodloužit celkové přežití nemocného, zatímco pacientům, kterým bylo aplikováno samarium, se tímto způsobem pouze mírnily bolestivé stavy. Terapie samariem u těchto pacientů neměla vliv na délku jejich přežití, jednalo se pouze o paliativní terapii. Tito pacienti nespĺňovali podmínky, za kterých je možno kurativní léčbu radiem zahájit.

Sm	Ra	Věkové rozmezí	Průměrný věk - Sm	Průměrný věk - Ra
11	19	57 - 84	74	71

Tabulka 2: Statistický přehled léčených pacientů.

V tabulce č. 2 je uvedeno kolika pacientům bylo podáváno samarium, tedy kolik z celkového počtu 30 pacientů léčených na Klinice nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol podstoupilo paliativní terapii. Dále tabulka udává počet pacientů, kteří podstoupili kurativní léčbu izotopem radia. Věkové rozmezí všech pacientů bylo 57–84 let. Věkové rozmezí pro soubor pacientů léčených výhradně radiem bylo 59–81 let, pro pacienty, kterým bylo podáváno samarium činilo 57–84 let. Průměrný věk pro skupinu paliativně léčených pacientů činil 74 let, pro skupinu pacientů léčených radiem činil 71 let.

6 aplikací	5 aplikací	4 aplikace	3 aplikace	2 aplikace	1 aplikace
9	3	0	5	1	0

Tabulka 3: Počet aplikací 223Ra jednotlivými pacienty.

V tabulce č. 3 je na prvním místě popsáno, kolik pacientů dokončilo všech šest aplikací, tedy počet pacientů, jejichž léčba proběhla úspěšně v celém rozsahu. Tento počet činil 9 pacientů. Pět cyklů aplikací dokončili 3 pacienti. Po čtvrté aplikaci neukončil léčbu žádný z pacientů, po třetí aplikaci bylo nuceno ukončit léčbu pět pacientů. Po druhé aplikaci ukončil léčbu jeden pacient a po první aplikaci nebyl žádný z pacientů nucen ukončit léčbu.

	Aplikace 1	Aplikace 2	Aplikace 3	Aplikace 4	Aplikace 5	Aplikace 6	Aplikace 7	Aplikace 8	Stav	Úmrtí
Pacient 1	12.12.2016	09.01.2017	06.02.2017	06.03.2017	10.04.2017	09.05.2017	—	—	Dokončil	03.01.2019
Pacient 2	13.02.2017	13.03.2017	10.04.2017	09.05.2017	05.06.2017	—	—	—	Nedokončil	17.06.2018
Pacient 3	23.11.2015	21.12.2015	25.01.2016	22.02.2016	21.03.2016	18.04.2016	—	—	Dokončil	25.09.2016
Pacient 4	06.06.2016	11.07.2016	08.08.2016	05.09.2016	31.10.2016	28.11.2016	—	—	Dokončil	31.10.2019
Pacient 5	05.09.2016	04.10.2016	31.10.2016	28.11.2016	09.01.2017	06.02.2017	—	—	Dokončil	28.01.2018
Pacient 6	16.10.2017	13.11.2017	19.12.2017	—	—	—	—	—	Nedokončil	29.01.2018
Pacient 7	16.07.2018	13.08.2018	10.09.2018	08.10.2018	05.11.2018	03.12.2018	—	—	Dokončil	19.02.2019
Pacient 8	15.05.2017	19.06.2017	17.07.2017	—	—	—	—	—	Nedokončil	26.10.2017
Pacient 9	12.12.2016	09.01.2017	06.02.2017	—	—	—	—	—	Nedokončil	29.01.2018
Pacient 10	17.07.2017	14.08.2017	11.09.2017	09.10.2017	06.11.2017	—	—	—	Nedokončil	30.12.2017
Pacient 11	13.11.2017	11.12.2017	08.01.2018	05.02.2018	05.03.2018	—	—	—	Nedokončil	N/A
Pacient 12	09.10.2017	06.11.2017	04.12.2017	—	—	—	—	—	Nedokončil	25.12.2017
Pacient 13	23.07.2018	20.08.2018	17.09.2018	15.10.2018	12.11.2018	10.12.2018	—	—	Dokončil	Žije
Pacient 14	22.02.2016	21.03.2016	25.04.2016	—	—	—	—	—	Nedokončil	22.10.2016
Pacient 15	02.10.2017	30.11.2017	27.11.2017	08.01.2018	19.02.2018	—	—	—	Nedokončil	09.04.2019
Pacient 16	22.05.2017	19.06.2017	17.07.2017	14.08.2017	11.09.2017	16.10.2017	—	—	Dokončil	Žije
Pacient 17	20.04.2017	29.05.2017	—	—	—	—	—	—	Nedokončil	N/A
Pacient 18	28.08.2017	25.09.2017	23.10.2017	20.11.2017	14.12.2017	15.01.2018	—	—	Dokončil	19.10.2019
Pacient 19	28.12.2015	18.01.2016	15.02.2016	14.03.2016	11.04.2016	09.05.2016	06.06.2016	04.07.2016	Dokončil	07.06.2017

Tabulka 4: Přehled aplikací.

V tabulce číslo 4 jsou uvedena data aplikací přípravku Xofigo jednotlivým pacientům. Je z ní rovněž patrný fakt dokončení, případně nedokončení léčby, i datum úmrtí pacienta. Ačkoliv je standardní léčba tímto přípravkem realizována šesti aplikacemi, pacient číslo 19 jich podstoupil dvojnásobek, tedy 12, přičemž zmiňovaná klinika nukleární medicíny disponuje údaji pouze o osmi aplikacích. Zbylé nezdokumentované aplikace byly realizovány před zahájením sběru dat na tomto pracovišti. Uvádím tedy údaje o osmi aplikacích, které mi byly poskytnuty. Důvodem tohoto zdvojení počtu aplikací byla pacientova účast v klinické studii, která měla ověřit, zda je vyšší počet aplikací pro pacienta spojen s optimalizací léčebného procesu. Ačkoliv nemám k dispozici bližší údaje o této proběhnuvší klinické studii, lze předpokládat, že přínos vyššího počtu aplikací nebyl prokázán. Usuzuji tak na základě oficiální informační dokumentace o přípravku Xofigo, v níž je uvedeno, že léčebný efekt při zvýšení počtu aplikací nebyl prokázán. Je však možné, že u pacienta číslo 19 bylo navýšení aplikací přípravku přínosné.

	Věk	RF	Stav pacienta	Stav léčby	Aplikace	Doba přežití	Vztaženo k studii
Pacient 1	63	Ra	ZEMŘEL	DOKONČIL	6	19 m 25 d	05 m 28 d
Pacient 2	68	Ra	ZEMŘEL	NEDOKONČIL	5	12 m 12 d	02 m 15 d
Pacient 3	66	Ra	ZEMŘEL	DOKONČIL	6	06 m 07 d	08 m 20 d
Pacient 4	79	Ra	ZEMŘEL	DOKONČIL	6	35 m 02 d	20 m 05 d
Pacient 5	72	Ra	ZEMŘEL	DOKONČIL	6	11 m 23 d	03 m 04 d
Pacient 6	72	Ra	ZEMŘEL	NEDOKONČIL	3	01 m 10 d	13 m 17 d
Pacient 7	72	Ra	ZEMŘEL	DOKONČIL	6	02 m 16 d	12 m 11 d
Pacient 8	60	Ra	ZEMŘEL	NEDOKONČIL	3	03 m 09 d	11 m 18 d
Pacient 9	68	Ra	ZEMŘEL	NEDOKONČIL	3	11 m 20 d	03 m 07 d
Pacient 10	81	Ra	ZEMŘEL	NEDOKONČIL	5	01 m 24 d	13 m 03 d
Pacient 11	60	Ra	N/A	NEDOKONČIL	5	N/A	N/A
Pacient 12	72	Ra	ZEMŘEL	NEDOKONČIL	3	00 m 21 d	14 m 06 d
Pacient 13	74	Ra	ŽJE	DOKONČIL	6	16 m 23 d	01 m 26 d
Pacient 14	74	Ra	ZEMŘEL	NEDOKONČIL	3	05 m 27 d	09 m 00 d
Pacient 15	73	Ra	ZEMŘEL	NEDOKONČIL	5	13 m 18 d	01 m 09 d
Pacient 16	65	Ra	ŽJE	DOKONČIL	6	30 m 18 d	15 m 21 d
Pacient 17	78	Ra	ZEMŘEL	NEDOKONČIL	2	N/A	N/A
Pacient 18	79	Ra	ZEMŘEL	DOKONČIL	6	21 m 05 d	06 m 08 d
Pacient 19	72	Ra	ZEMŘEL	DOKONČIL	8	11 m 05 d	03 m 22 d

Tabulka 5: Souhrnná tabulka pacientů léčených ^{223}Ra na KNME 2. LF UK a FN Motol. V posledním sloupci je uveden údaj vztažený ke klinické studii – o kolik byla překonána predikovaná doba přežití (zelená), kolik zbývalo do naplnění predikované doby přežití (lososová).

Tabulka č. 5 popisuje soubor pacientů léčených ^{223}Ra na Klinice nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol. Tabulka je anonymizovaná, pacientům je pouze přiřazeno číslo od 1 do 19. Z tabulky je patrné, že úspěšnost léčby byla na zmiňovaném pracovišti téměř 50%, ze souboru 19 léčených pacientů dokončilo léčbu v celém rozsahu šesti aplikací 9 pacientů. Zbylých 10 pacientů bylo nuceno léčbu předčasně ukončit. Z 9 úspěšných pacientů nadále žijí pacienti číslo 13 a 16, doba jejich celkového přežití tedy stále stoupá. Údaje, které jsou uvedeny v tabulkách se u těchto dvou pacientů vztahují k datu 02. 05. 2020.

Předposlední sloupec tabulky uvádí dobu přežití pacientů od poslední aplikace, poslední sloupec je vztažen k výsledkům klinické studie a uvádí, zda byla celková doba přežití predikovaná klinickou studií pacientem překonána, či nikoliv, a to spolu s údajem o tom, kolik činil časový přesah, nebo kolik času zbývalo do očekávaného mediánu celkového přežití. Dále lze z tabulky vypožorovat, že ačkoliv 9 pacientů léčbu dokončilo, pouhých pět z nich překonalo predikovanou celkovou dobu přežití. O pacientech číslo 11 a 17 data nebyla dostupná. Zatímco medián přežití vyplývající z klinické studie III. fáze ALSYMPCA činil 14,9 měsíce pro pacienty léčené Xofigem a v kontrolní větvi pacientů, jímž bylo podáváno placebo spolu s nejvyšším standardem péče bylo dosaženo mediánu přežití 11,3 měsíce, medián přežití pacientů Kliniky nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol činí 16,8 měsíce pro pacienty, již léčbu ^{223}Ra úspěšně dokončili. Rozdíl těchto dvou mediánů při jejich komparaci je téměř 2 měsíce ve prospěch zmiňovaného pracoviště. Přesněji Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol překonala klinickou studii III fáze ALSYMPCA o 1,9 měsíce. Při klinické studii byl dokázán přínos léčby pro pacienta ve srovnání s placebem, který činil 3,6 měsíce kvalitního života. Výsledky léčby přípravkem Xofigo na zmiňovaném pracovišti vykazaly přínos 5,5 měsíců kvalitního života.

	Věk	RF	Aktivita	Datum úmrtí
Pacient 20	73	Sm	3000 MBq	08.02.2016
Pacient 21	72	Sm	3000 MBq	29.01.2016
Pacient 22	74	Sm	2400 MBq	24.11.2017
Pacient 23	82	Sm	3000 MBq	27.03.2016
Pacient 24	82	Sm	3000 MBq	07.01.2019
Pacient 25	84	Sm	3000 MBq	18.03.2015
Pacient 26	57	Sm	3000 MBq	20.07.2017
Pacient 27	72	Sm	3000 MBq	02.06.2016
Pacient 28	77	Sm	3000 MBq	23.04.2019
Pacient 29	61	Sm	3000 MBq	03.10.2018
Pacient 30	75	Sm	2450 MBq	14.08.2015

Tabulka 6: Soubor pacientů, kteří podstoupili paliativní terapii samariem na Klinice nukleární medicíny 2. LF UK a FN Motol

Tabulka č. 6 obsahuje základní údaje o pacientech podstupujících na Klinice nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol paliativní terapii samariem, přesněji radiofarmakem ^{153}Sm -EDTMP s paliativním analgetickým účinkem. Číslování pacientů v tabulce č. 6 pokračuje od 20 do celkového počtu 30 pacientů, kteří podstoupili na tomto pracovišti terapii otevřeným zářičem. Pacientům číslo 21 a 23 bylo ^{153}Sm -EDTMP aplikováno dvakrát, přičemž druhá aplikace nastala zhruba po 3–4 měsících. Aplikaci bylo nutné zopakovat poté, co odezněly analgetické účinky radiofarmaka.

Prvním pacientem, který v období od roku 2015 do roku 2019 podstoupil na zmiňovaném pracovišti léčbu, byl pacient číslo 25, který je uveden v tabulce 6, tedy v souboru pacientů, kterým bylo podáno samarium. Jeho věk činil 84 let, byl tak nejstarším subjektem ze souboru léčených pacientů. Pacient číslo 25 byl indikován pouze k paliativní léčbě samariem, kterou byly mírněny bolestivé

stavy. Pacientovi bylo podáno radiofarmakum o aktivitě 3000 MBq. U pacienta proběhla pouze jednorázová aplikace samaria. Pacient zemřel dne 18. 03. 2015.

Prvním pacientem, který podstoupil léčbu radiem v tomto období, byl pacient č. 3, první aplikace přípravku Xofigo se u něho uskutečnila dne 23. 11. 2015. Pacientovi bylo k tomuto datu 66 let. Pacientovi číslo 3 se podařilo léčbu zdárně dokončit v celém rozsahu, podstoupil tedy šest intravenózních aplikací, každou s odstupem čtyř týdnů. Tento pacient nepřekonal dobu celkového přežití očekávanou klinickou studií, ani nedosáhl jejího limitu. Pacient číslo 3 zemřel po 6 měsících 7 dnech od poslední aplikace, což je o 8 měsíců a 20 dnů méně, než předpokládala klinická studie.

Speciálním případem je pacient číslo 19, který nejenže dokončil obvyklý počet šesti aplikací, ale kvůli účasti v klinické studii podstoupil dalších šest aplikací. Přesto délka jeho celkového přežití nedosáhla očekávaného limitu. Pacient číslo 19 zemřel 07. 06. 2017.

Pacient, který jako první v tomto období překonal dobu celkového přežití predikovanou klinickou studií, jelikož podstoupil a úspěšně dokončil léčbu přípravkem Xofigo, byl pacient číslo 4. Tento pacient se dožil 30 měsíců 2 dnů od poslední aplikace radia, čímž překonal očekávanou dobu přežití o 20 měsíců 5 dnů. Pacient číslo 4 zemřel dne 31. 10. 2019.

Dalšími pacienty, kteří svou dobou přežití od poslední aplikace přípravku Xofigo překonali predikovanou dobu přežití klinickou studií, jsou pacienti číslo 1, 13, 16 a 18. Z těchto čtyř úspěšných pacientů k datu 02. 05. 2020 žijí pacienti číslo 13 a 16.

Opačné spektrum úspěšnosti léčby představuje například pacient číslo 7, který sice dokončil všech šest aplikací přípravku Xofigo, brzy nato však zemřel. Stalo

se tak po 2 měsících 16 dnech, což činí o 12 měsíců 11 dnů méně, než uvádí klinická studie. Obdobných výsledků léčba dosáhla u již zmiňovaného pacienta číslo 3.

Nepřímým potvrzením funkčnosti léčby jsou pacienti číslo 2, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, jelikož lze předpokládat, že krátká doba jejich přežití byla způsobena faktem nedokončení léčby. Mimořádným případem sledované skupiny byl pacient číslo 12, který léčbu nedokončil a doba jeho přežití od poslední aplikace činila pouhých 21 dnů. Důvodem bylo pravděpodobně pokročilé stádium jeho onemocnění.

Jediným příkladem výrazné doby přežití při nedokončené léčbě je pacient číslo 15, který se i přes fakt nedokončení všech aplikací dožil 13 měsíců 18 dnů. Jeho léčba musela být přerušena z důvodu hematologické toxicity a pancytopenie. Pacientovo onemocnění následně progredovalo, což se projevilo přítomností nově vzniklých metastáz ve skeletu a kostní bolestí. Níže je uvedena jeho kazuistika.

Druhá níže uvedená kazuistika patří pacientovi číslo 18, který úspěšně dokončil léčbu, na základě čehož došlo ke zlepšení jeho celkového zdravotního stavu. Jeho kostní metastázy buďto vymizely nebo zmenšily svůj objem a svou metabolickou aktivitu. Léčba přípravkem Xofigo měla velmi kladný vliv na kvalitu pacientova života. Pacient se od poslední aplikace radia dožil 21 měsíců 5 dnů, čímž předčil očekávanou dobu přežití o 6 měsíců 8 dnů.

Údaje o dalších pacientech uvádím pro přehlednost pouze v uvedených tabulkách. Je však možno konstatovat, že výsledky, které jsem měla k dispozici nepopírají výsledky randomizované klinické studie III. fáze ALSYMPCA.

7.1 Pacient 18

Popis případu

Pacientovi 18, narozenému roku 1939, byl v říjnu 2016, v jeho 78 letech, diagnostikován zhoubný novotvar předstojné žlázy s následným sekundárním šířením do kosti a kostní dřeně (C61; C795). Pacient od 12. 10. 2016 užíval současně přípravky Eligard a Lanbica. Přípravek Lanbica byl dne 14. 06. 2017 vysazen z důvodu progresse onemocnění. Od 15. 06. 2017 užíval přípravek Zytiga EX. Pacient dále užíval Prednison 20mg (1/2–0–0), Quamatel 40mg (1–0–0), Caltrat (1–0–1) a přípravek Xgeva k prevenci kostních příhod.

Mezi pacientovy komorbidity spadala hyperthyreosa, chronická žilní insuficience a vznik bilaterálních edémů dolních končetin. Pacient byl po prodělání infarktu myokardu s ischemickou chorobou srdeční. Pacientova výška činila 174 cm a váha před zahájení terapie 98 kg.

Ambulantní vyšetření před zahájením léčby

Pacient 18 podstoupil dne 16. 08. 2017 ambulantní vyšetření, které odhalilo elevaci hladiny prostatického specifického antigenu na hodnotu 46 ng/ml, a to i přes kastroční hodnotu testosteronu 0,45 ng/l (údaj ze 07. 07. 2017). Hodnota hladiny PSA z předešlého ambulantního vyšetření z července 2017 činila 17,4 ng/ml, rozdíl hodnot byl tedy 28,6 ng/ml. Tato skutečnost ukazovala na progresi onemocnění, které bylo nyní diagnostikováno již jako kastročně rezistentní karcinom prostaty. Výpočetní tomografie prokázala progresi kostního postižení s ohledem na velikost a početnost lézí. Pacient byl bez postižení parenchymatózních orgánů i bez lymfadenopatie.

Pacient 18 při ambulantním vyšetření negoval bolesti skeletu i bolesti prsních bradavek. Pacient netrpěl dysurií, jeho močení bylo bezproblémové, neuvedl ani jiné potíže či bolesti. Pohmatové vyšetření břicha neprokázalo zvětšená játra, břicho bylo klidné, bez resistencí. Pacient většinu času trávil prací na zahradě své chaty, uvedl, že zdravotní stav ho výrazně nelimitoval v běžných činnostech. Ambulanci opouštěl bez známek dechové a oběhové nedostatečnosti.

Pacientovi byla při indikační vizitě konziliem odborných lékařů dne 16. 08. 2017 schválena léčba kostních metastáz zhoubného novotvaru prostaty Radiem 223. V závěru bylo onemocnění klasifikováno jako adenokarcinom prostaty v kastročtě rezistentní formě, T1cN0M1, s hodnotou Gleason skóre 4 + 4 = 8. Pacient splňoval potřebná kritéria pro schválení léčby, jak věku, tak absence viscerálních metastáz. Rovněž byl splněn ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) performance status vypovídající o celkovém stavu a tělesné kondici pacienta. Pacient měl hodnotu ECOG 2. Pacientovo onemocnění bylo symptomatické.

Hodnoty krevního obrazu pacienta byly před zahájením léčby v normě. Hladina hemoglobinu činila 144 g/l, hladina neutrofilů $0,585 \times 10^9/l$ a množství trombocytů odpovídalo hodnotě $189 \times 10^9/l$.

Před zahájením léčby Xofigem, byl pacient indikován k vyšetření kostní scintigrafií pro kastročtě rezistentní karcinom prostaty po omentektomii. Po ústním poučení pacient s vyšetřením souhlasil. Celotělová scintigrafie a tomografie hrudníku a pánve za pomoci přístroje SPECT byly provedeny dne 21. 08. 2017 v 9:00. Samotné vyšetření proběhlo tři hodiny po aplikaci radiofarmaka ^{99m}Tc – HDP o aktivitě 700 MBq.

Scintigrafie skeletu před zahájením léčby

Scintigrafický obraz skeletu byl sytý. Byla odhalena vícečetná ložiska se zvýšenou metabolickou aktivitou, čímž i zvýšenou akumulací radiofarmaka. Zvýšená koncentrace radiofarmaka se projevila v 5. hrudním obratli, v 1. a 4. bederním obratli vpravo ventrálně a vlevo laterálně. Sytěji se též zobrazil 7.-8. hrudní obratel vpravo ventrolaterálně. Tři ložiska se zobrazila v hrudní kosti a vícečetná ložiska bilaterálně v žebrech. Vícečetnými ložisky byly postiženy i lopaty kostí kyčelních, přilehlá sakroiliakální skloubení, bilaterálně acetabula a levá kost sedací. Jedno drobné ložisko v krčku pravého femuru bylo patrné pouze na tomografických řezech. Lehce sytěji byl zobrazen horní zevní okraj levé orbity, pravý akromioklavikulární kloub, mediální kondyly obou tibií a baze palců dolních končetin. Vedlejším nálezem byl naznačený obraz ledvin a malá náplň močového měchýře.

V rámci vyšetření došel ošetřující lékař k závěru, že ve skeletu se nachází vícečetná drobná ložiska se zvýšenou metabolickou kostní aktivitou odpovídající generalizaci primárního onemocnění do skeletu. Mírně zvýšená kostní aktivita v uvedených kloubech a v 7.-8. hrudním obratli byla spíše charakteru degenerativních změn. Ošetřující lékař stanovil termín první aplikace přípravku Xofigo na 28. 08. 2017 ve 12 hod.

Léčba přípravkem Xofigo

Pacient 18 zahájil léčbu 28. 08. 2017 v 8:00 odběrem krve pro zhodnocení krevního obrazu. Ve 12:00 toho dne byla uskutečněna první aplikace. Tato léčba u pacienta proběhla v celém rozsahu, tedy ve všech šesti aplikacích s čtyřtýdenní periodicitou. První aplikace proběhla 28. 08. 2017, druhá 25. 09. 2017 a třetí 23. 10. 2017. Po třetím cyklu se provedla kontrolní scintigrafie skeletu, k ověření, zda nedošlo k progresi onemocnění. Jelikož onemocnění v průběhu léčby

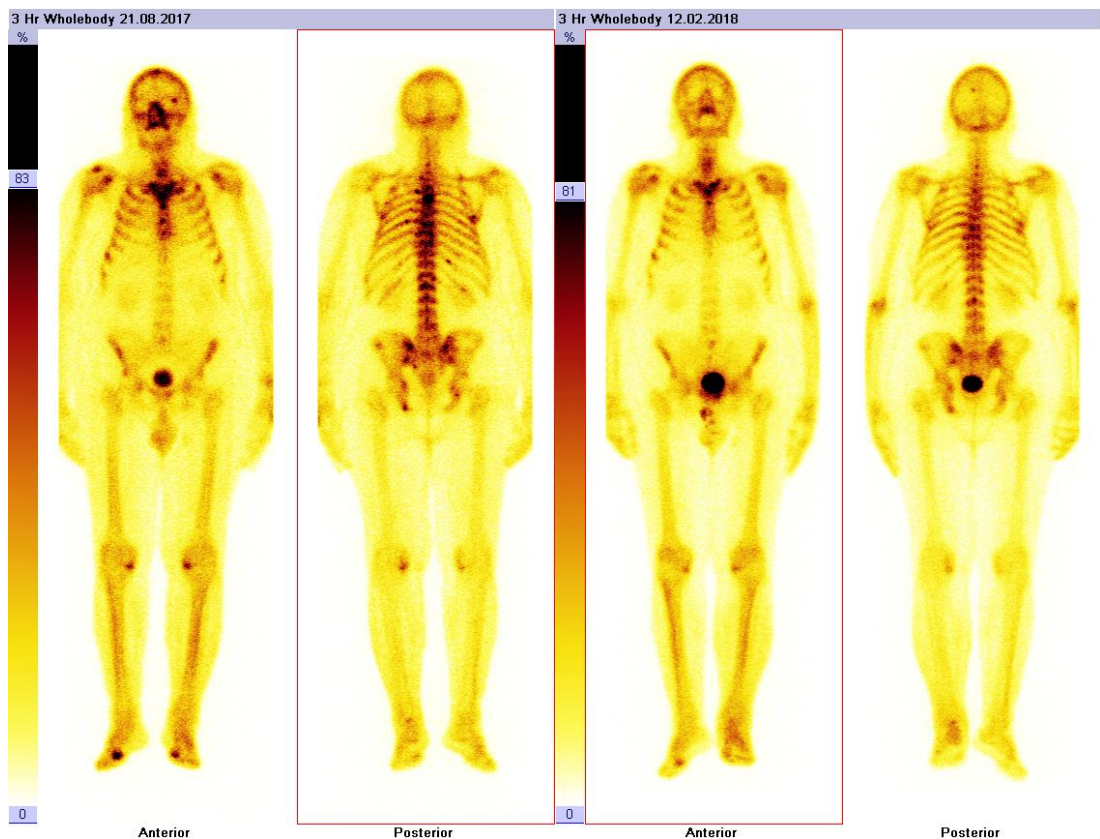
neprogredovalo, následovala čtvrtá aplikace 20. 11. 2017, pátá 14. 12. 2017 a šestá aplikace, která byla uskutečněna 15. 01. 2018. Vždy po čtrnácti dnech od aplikace byla provedena kontrola krevního obrazu. V průběhu léčby klesla pacientova hmotnost z 98 na 95 kg. Samotná léčba proběhla bez větších komplikací. U pacienta nedošlo k patologickému poklesu hodnot krevního obrazu. Po poslední aplikaci přípravku Xofigo byla pacientovi opět indikována scintigrafie skeletu pro posouzení účinku prodělané léčby. Toto vyšetření se uskutečnilo dne 12. 02. 2018 v 8:33. Po ústním poučení o účelu a průběhu vyšetření pacient s provedením souhlasil. Celotělová scintigrafie a tomografie L páteře a pánve za pomoci přístroje SPECT byly provedeny za 3 hodiny po intravenózní aplikaci radiofarmaka ^{99m}Tc – HDP o aktivitě 872 MBq.

Scintigrafie skeletu po ukončení léčby

Scintigrafický obraz skeletu byl sytý. Ve skeletu byla odhalena drobná ložiska se zvýšenou metabolickou aktivitou, v nichž došlo k akumulaci radiofarmaka. Jedno toto ložisko se zvýšenou koncentrací radiofarmaka bylo v kalvě vlevo parietálně parasagitálně, dvě v hrudní kosti, drobné nehomogenity v II. a VII. žeburu pravého hemitoraxu ventrolaterálně. Vícečetná ložiska se nacházela v lopatách kostí kyčelních a přilehlých sakroiliakálních skloubeních, bilaterálně v acetabulech, v levé kosti sedací a v raménku kosti stydké vlevo. Sytěji se zobrazily 7.-8. obratel hrudní páteře vpravo ventrolaterálně a druhý bederní obratel vlevo. Lehce sytěji se zobrazil pravý akromioklavikulární kloub, mediální kondyly obou tibií, baze palce pravé dolní končetiny a levá kost patní. Vedlejším nálezem byl naznačený obraz ledvin a malá náplň močového měchýře.

V rámci vyšetření došel ošetřující lékař k závěru, že v porovnání se scintigrafickým vyšetřením ze dne 21. 08. 2017 se objevilo nové ložisko v kalvě vlevo parietálně. Ostatní dříve přítomná ložiska ve skeletu však buďto zcela

vymizela nebo výrazně snížila svou metabolickou kostní aktivitu. Na obrázku č. 6 lze velmi dobře pozorovat změnu přítomnosti metastáz ve skeletu pacienta.



Obrázek 5: Pacient 18: Scintigrafie skeletu před zahájením léčby (vlevo); scintigrafie po ukončení léčby (vpravo).

Závěr

Pacient 18 podstoupil dne 28.02.2018 v 11:02 ambulantní vyšetření po dokončení všech šesti cyklů aplikací přípravku Xofigo. Na základě kostní scintigrafie, již pacient absolvoval po ukončení léčby, došel ošetřující lékař k závěru, že po prodělané léčbě nastalo u pacienta výrazné zlepšení jeho stavu. Mnoho kostních metastáz buďto vymizelo nebo snížilo svou metabolickou kostní aktivitu a zmenšilo svůj objem. Pacient ani po léčbě nadále nepocítoval kostní bolest.

Léčba ^{223}Ra u pacienta 18 s kastročně rezistentním karcinomem prostaty metastazujícím do skeletu (T1cN0M1) přinesla kýžený efekt. Nejen, že doba přežití od poslední aplikace činila 21 měsíců 5 dnů, což je téměř o 7 měsíců více, než predikovala klinické studie III. fáze ALSYMCA, ale zároveň léčba umožnila pacientovi strávit tento čas plnohodnotným životem. Pacient zemřel dne 19. 10. 2019.

7.2 Pacient 15

Popis případu

Pacientovi 15, narozenému roku 1944, byl v červnu 2014, v jeho 70 letech, pomocí screeningu zjištěn a následně diagnostikován zhoubný novotvar předstojné žlázy. Pacient podstoupil robotickou radikální prostatektomii 19. 06. 2014. Po této operaci u něj byla provedena pooperační salvage radioterapie pro zabránění relapsu onemocnění. V prosinci 2014 u pacienta však došlo k elevaci hladiny PSA na 29 ng/ml. Dne 23. 02. 2015 byla u pacienta zahájena radikální radioterapie na lineárním urychlovači na oblast lymfatických uzlin malé pánve a simultánní boost na oblast anastomózy a lůžek semenných váčků. U pacienta proběhlo nejprve 25 ozařovacích cyklů s použitím 1,8 Gy na frakci do celkové dávky 45 Gy, dále boost 10x2 Gy na frakci do dávky 20 Gy a nakonec další boost, opět na oblast anastomózy, 6x2 Gy. Hodnota celkové dávky činila nakonec 77 Gy. Radikální radioterapie byla ukončena 31. 03. 2015. Po této terapii došlo 21. 08. 2015 k mírnému poklesu hladiny PSA z 29 ng/ml na 26,2 ng/ml. Od ledna 2016 však hladina PSA začala kontinuálně narůstat, a to až do hodnoty 184 ng/ml dne 13. 06. 2016. Tento fakt spolu s vyšetřením výpočetní tomografií odhalil rozsáhlou generalizaci onemocnění do skeletu.

Pacientovi byla nasazena hormonální terapie přípravkem Zoladex, tedy androgenní blokáda a od srpna 2016 do ledna 2017 přípravek Xgeva. Dne

19. 09. 2016 bylo provedeno další CT vyšetření, které vyloučilo přítomnost měkkotkáňového Pancoastova tumoru plíce, jednalo se o metastázu s měkkotkáňovou složkou v prvním žeburu vlevo. V lednu 2017 byl pacientovi na jeho přání vysazen bisfosfonát Xgeva. V dubnu 2017 byla u pacienta zjištěna další progresse metastatického postižení skeletu. Od 11. 04. 2017 do 03. 08. 2017 byla pacientovi nasazena léčba přípravkem Bicalutamid ke stávající léčbě Zoladexem. Dne 11. 04. 2017 byl opět nasazen přípravek Xgeva. V časovém rozmezí od 30. 05. 2017 do 12. 06. 2017 pacient podstoupil paliativní radioterapii na oblast prvního žebra. Byla použita normofrakcionace, tedy 2 Gy na frakci do celkové dávky 30 Gy.

Klinická progresse se u pacienta projevila kostní bolestí v oblasti hrudní kosti. Pacient byl ošetřujícím lékařem dne 21. 08. 2017 indikován ke scintigrafickému vyšetření skeletu pro posouzení stupně sekundárního šíření onemocnění.

Ambulantní vyšetření před zahájením léčby

Dne 31. 08. 2017 absolvoval ambulantní vyšetření, které potvrdilo toho času generalizaci onemocnění do skeletu, včetně hrudní kosti a přilehlých žeber (C61; C795). Pacient pociťoval bolest v oblasti hrudní kosti, na základě čehož byl dovyšetřován kardiologem. Tato bolest však byla kostního původu. U pacienta se občas projevila inkontinence moči, jinak bez potíží. Výpočetní tomografie ze dne 17. 08. 2017 v oblasti od hrudníku po malou pánev odhalila mnohočetné osteoplastické metastázy skeletu. Vyšetření neukázalo žádná patrná ložiska v oblasti lůžka prostaty po vykonané prostatektomii, ani žádná měkkotkáňová ložiska. Nedošlo k žádným patologickým frakturám hrudní kosti, ani ke kompresi obratlových těl. Ve srovnání s vyšetřením výpočetní tomografií ze dne 07. 04. 2017 se nález podstatněji nezměnil, nedošlo k zásadní progresi onemocnění.

Komorbidity pacienta byly arteriální hypertenze a významná nedomykavost aortální chlopně (aortální regurgitace). Pacient prodělal Lymfskou boreliózu s artralgií a akutní infarkt spodní stěny myokardu. U pacienta byla zjištěna ischemická choroba srdeční neznámého stáří. V srpnu roku 2016 byl pacientovi zaveden koronární stent. Pacient uvedl, že dříve kouřil maximálně 10 cigaret denně, od roku 2006 nekuřák. Alkohol užíval příležitostně. Pacient negoval jiné potíže, kromě bolesti hrudní kosti a občasné inkontinence.

Pacient splňoval potřebná kritéria pro schválení léčby, jak věku, tak absence viscerálních metastáz. Rovněž byl splněn ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) performance status vypovídající o celkovém stavu a tělesné kondici pacienta. Pacient měl hodnotu ECOG 1. Pacientovo onemocnění bylo symptomatické.

Pacientovi byly dne 18. 09. 2017, před zahájením léčby přípravkem Xofigo, provedeny odběry krve pro posouzení krevního obrazu. Pacientův krevní obraz nevykazoval abnormální hodnoty, hodnota hemoglobinu činila 103 g/l, hodnota hladiny neutrofilů $0,645 \times 10^9/l$ a hladina trombocytů $169 \times 10^9/l$.

Dle TNM klasifikace stanovil ošetřující lékař stádium pacientova onemocnění na pT3aNxM1, hodnota Gleason skóre byla 8 (3 + 5), pacient měl hodnotu 1 na ECOG škále. Pacientova váha před zahájením terapie činila 73 kg, výška 167 cm. Před zahájením radionuklidové terapie byl pacient indikován ke kontrolní scintigrafii skeletu.

Scintigrafie skeletu před zahájením léčby

Pacient byl pro generalizaci onemocnění indikován ke kontrolní scintigrafii skeletu. Po ústním poučení o průběhu a účelu vyšetření pacient souhlasil

s provedením. Celotělová scintigrafie spolu s tomografií kalvy a hrudníku byla provedena 3 hodiny po intravenózní aplikaci ^{99m}Tc – HDP o aktivitě 720 MBq.

Scintigrafický obraz skeletu byl dostatečně sytý. Odhalil mnohočetná ložiska s patologicky zvýšenou metabolickou kostní aktivitou, a tím i zvýšenou akumulací radiofarmaka. Bylo odhaleno ložisko v kalvě parietookcipitálně vlevo, několik ložisek v hrudní kosti, včetně několika nově vzniklých ventrálně a vpravo dorzálně. Maximální akumulace byla lokalizována v prvním žebru levé strany ventrálně a v lopatkách. Několik ložisek se nacházelo v páteři, více v krčním a hrudním úseku, především v druhém a třetím hrudním obratli, v pátém, šestém a devátém hrudním obratli bylo nalezeno nové ložisko. Sytěji se zobrazil též čtvrtý bederní obratel a přechod mezi pátým bederním obratlem a kostí křížovou. Zvýšená sytost byla zaznamenána také v pravém ramenním kloubu, v loketních kloubech, mírně v kyčelních kloubech, v kolenou, v levém hleznu mediálně a bilaterálně v tarzech. Vedlejším nálezem byl naznačený obraz ledvin a malá náplň močového měchýře.

V rámci vyšetření ošetřující lékař došel k závěru, že od předešlé kostní scintigrafie z dubna 2017 došlo k další progresi metastatického procesu. Objevila se nová ložiska v kalvě, v žebrech a v páteři. Scintigrafický nález v uvedených velkých kloubech horních a dolních končetin byl spíše charakteru degenerativních změn. Ošetřující lékař stanovil termín první aplikace přípravku Xofigo na 02. 10. 2017 ve 12 hod.

Léčba přípravkem Xofigo

Pacient 15 zahájil léčbu 02. 10. 2017 v 8:00 odběrem krve pro zhodnocení krevního obrazu. Ve 12:00 toho dne byla uskutečněna první aplikace. Tato léčba

byla u pacienta předčasně ukončena po páté aplikaci pro hematologickou toxicitu. Pět provedených aplikací proběhlo s čtyřtýdenní periodicitou. První dávka přípravku Xofigo byla aplikována 02. 10. 2017, druhá 30. 10. 2017 a třetí 27. 11. 2017. Po třetím cyklu se provedla kontrolní scintigrafie skeletu, k ověření, zda nedošlo k progresi onemocnění. Jelikož onemocnění v průběhu léčby neprogredovalo, následovala čtvrtá aplikace 08. 01. 2018 a pátá, která byla u pacienta uskutečněna 19. 02. 2018. Vždy po čtrnácti dnech od aplikace byla provedena kontrola krevního obrazu. V průběhu léčby klesla pacientova hmotnost ze 73 na 66 kg.

Hodnoty krevního obrazu před zahájením terapie byly jen mírně nižší oproti normě, po první aplikaci byla hodnota hemoglobinu 97 g/l, hladina neutrofilů činila $0,615 \times 10^9/l$ a hladina trombocytů byla $177 \times 10^9/l$. Bylo patrné, že už po první aplikaci došlo k poklesu hemoglobinu. Po druhé aplikaci, dne 14. 11. 2017 byl opět zhodnocen krevní obraz. Hladina hemoglobinu činila stále 97 g/l, hodnota neutrofilů mírně stoupla na hodnotu $0,682 \times 10^9/l$ a hodnota taktéž trombocytů stoupla na hodnotu $199 \times 10^9/l$. Po třetí aplikaci, dne 03. 01. 2018 klesla hladina hemoglobinu na pouhých 92 g/l, hladina neutrofilů stoupla na hodnotu $0,719 \times 10^9/l$ a hladina trombocytů stoupla na hodnotu $260 \times 10^9/l$. Po čtvrté aplikaci, dne 08. 02. 2018 stoupla hodnota hemoglobinu na 113 g/l, hladina neutrofilů činila $0,619 \times 10^9/l$ a hladina trombocytů byla $168 \times 10^9/l$. Zhruba 10 dní po páté aplikaci, která proběhla dne 19. 02. 2018, byl pacient hospitalizován v nemocnici Kladno pro celkovou slabost, únavu, bolesti a pancytopenii, kde mu byly podávány krevní převody. Pacient měl zvýšenou tělesnou teplotu, byl anemický a bledý. Pacientovi byla předepsána antibiotika do 12. 03. 2018. Hodnota hemoglobinu byla 103 g/l, hodnota pro neutrofilů nebyla uvedena a hodnota trombocytů činila $80 \times 10^9/l$. Analgoterapie byla u pacienta vyhodnocena jako nedostačující. Pacientovi byla nasazena léčba přípravkem Transtec 35 µg/hod, pacient mohl současně užívat Novalgin, maximálně 3x denně. Pacient pociťoval progresi

bolestí od páteře do břicha. Pacientovi byla podána subkutánně jedna ampule Morfinu. Dne 11. 03. 2018 byl pacient bez akutních patologií.

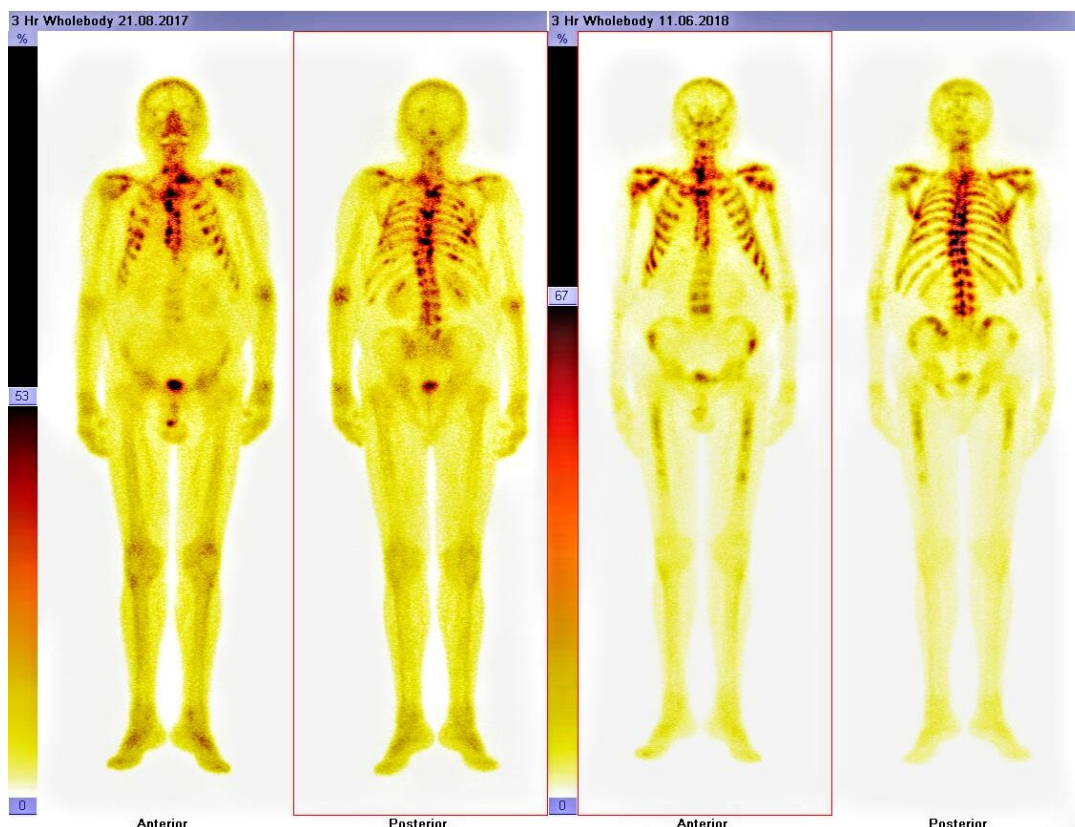
U pacienta došlo k patologickému poklesu hodnot krevního obrazu. Z tohoto důvodu musela být léčba ^{223}Ra předčasně ukončena.

Po páté aplikaci přípravku Xofigo byla pacientovi opět indikována scintigrafie. Toto vyšetření se uskutečnilo dne 11. 06. 2018 v 09:04. Po ústním poučení o účelu a průběhu vyšetření pacient s provedením souhlasil. Celotělová scintigrafie byla provedena za 3 hodiny po intravenózní aplikaci radiofarmaka $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – HDP o aktivitě 723 MBq.

Scintigrafie skeletu po ukončení léčby

Scintigrafický obraz prokázal různě sytá mnohočetná splývající ložiska se zvýšenou akumulací radiofarmaka. Tato zvýšená koncentrace byla prokázána v kalvě, v krční a hrudní páteři, v úseku bederní páteře, v žebrech oboustranně v předozadní (AP) i zadopřední (PA) projekci. Dále v hrudní kosti, v klíčních kostech bilaterálně, v lopatkách, v obou humerech (pažních kostech) – výrazněji v proximálních částech, v pánvi a oboustranně ve femurech (stehenních kostech). Vedlejším nálezem byl velmi slabě naznačený obraz ledvin a malá náplň močového měchýře.

V rámci vyšetření došel ošetřující lékař k závěru, že v porovnání se scintigrafickým vyšetřením skeletu ze dne 21. 08. 2017 došlo k významné progresi metastatického postižení, a to převážně u axiálního skeletu, oboustranně u humerů a femurů. Na obrázku č. 7 lze velmi dobře pozorovat progresi onemocnění zejména v oblasti páteře, lopatek a dlouhých kostí.



Obrázek 6: Pacient 15: Scintigrafie skeletu před zahájením léčby (vlevo); scintigrafie po ukončení léčby (vpravo).

Závěr

Pacient 15 podstoupil dne 11. 03. 2018 ve večerních hodinách ambulantní vyšetření pro zhoršení celkového stavu. Toto vyšetření se uskutečnilo přesně 20 dní od páté aplikace přípravku Xofigo, tato léčba musela být u pacienta předčasně ukončena pro pokles hodnot krevního obrazu a pro celkové zhoršení zdravotního stavu pacienta. Na základě kostní scintigrafie, již pacient absolvoval po předčasném ukončení léčby, došel ošetřující lékař k závěru, že po prodělané léčbě u pacienta nedošlo ke zlepšení jeho zdravotního stavu a stádia jeho onemocnění. Metastatické postižení se naopak rozšířilo do dalších kostních struktur, což bylo dáno pravděpodobně nemožností dokončení terapie. U pacienta progredovaly kostní bolesti a muselo se přistoupit k analgetické

paliativní léčbě. Pacient žil dalších 13 měsíců a 18 dnů, přičemž podstupoval analgetickou paliaci. Zemřel dne 09. 04. 2019 na následky svého onemocnění. Dobu přežití od poslední aplikace nelze u pacienta B porovnat s klinickou studií III. fáze ALSYMPCA, neboť pacient nedokončil všech šest aplikací.

8 DISKUZE

S ohledem na výsledky klinické studie III. fáze ALSYMPCA je vhodné uvést její hlubší charakteristiku. Tato klinická studie byla publikována v roce 2013 a proběhla jako experimentální ověření nově objevené možnosti léčby generalizovaného karcinomu prostaty, který si vytvořil rezistenci vůči hormonální terapii. Navzdory androgenní blokádě, která může být buďto medikamentózní, při níž jsou pacientovi podávány přípravky potlačující účinek mužských pohlavních hormonů, nebo chirurgická, při níž jsou pacientovi bilaterálně odebrána varlata, nevyhnutelně dojde ke vzniku kastračně rezistentní formy tohoto karcinomu a k jeho další progresi.

Pro takto pokročilé onemocnění do roku konání klinické studie III. fáze ALSYMPCA neexistovala vhodná léčba prodlužující dobu přežití pacienta. Pacient byl na základě svého zdravotního stavu indikován pouze k paliativní terapii, která kontrolovala jeho algické stavy a snažila se mu dopřát kvalitní život po čas jeho přežití. Tato paliace byla prováděna otevřenými zářiči samariem a rheniem upravenými do podoby radiofarmak $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ a $^{186}\text{Re} - \text{HEDP}$. U žádných otevřených zdrojů emitujících záření β , nebo smíšené $\beta\gamma$ záření nebyl prokázán účinek na prodloužení přežití pacientů. Na základě této skutečnosti byl proveden výzkum nových možností léčby otevřeným zdrojem emitujícím záření α . Tímto zdrojem bylo ^{223}Ra . U radiofarmaka obsahující účinnou složku radii (^{223}Ra) dichloridum při intravenózním podání byl prokázán kladný vliv jak na prodloužení celkové doby přežití, tak i dobrá analgetická funkce.

Ve zmiňované studii bylo randomizováno 921 pacientů trpících kastračně rezistentním karcinomem prostaty se symptomatickými metastázami ve skeletu do klinické studie pro otestování funkčnosti experimentální léčby α zářičem, ^{223}Ra . Tato klinická studie byla randomizovaná, dvojitě zaslepená a kontrolovaná placebem. Při dvojitě zaslepené studii zůstává jak pacientovi, tak i jeho

ošetřujícímu lékaři, utajeno, zda je pacientovi podáván léčivý přípravek, či pouze placebo, aby nedošlo k ovlivnění léčby. Pacientům, kterým bylo v šesti injekcích podáváno ^{223}Ra i pacientům, jímž bylo podáváno placebo, byla poskytována nejlepší podpůrná péče. Přítomnost kladného účinku po podání léčivého přípravku v porovnání s placebo efektem je první fází prokázání skutečné funkčnosti experimentální léčby. Pokud je počet úmrtí vyšší ve skupině, jíž bylo podáváno placebo, oproti počtu úmrtí pacientů ze skupiny léčených přípravkem, lze prohlásit léčivý přípravek za skutečně účinný.

V případě klinické studie III. fáze ALSYMPCA poměr počtů úmrtí činil 314 zemřelých pacientů pro radii (^{223}Ra) dichloridum versus 528 zemřelých pacientů pro placebo. Závěrečné hodnocení ukázalo, že radii (^{223}Ra) dichloridum je spojeno se zlepšením celkového přežití a 30% snížením rizika úmrtí oproti placebo. Přínos léčby ^{223}Ra byl potvrzen, primární i sekundární ukazatele studie účinnosti byly klinicky významné. U léčby ^{223}Ra byl potvrzen též významně příznivý vliv na kvalitu života pacientů.

Při této klinické studii byla oběma skupinám pacientů poskytována nejlepší podpůrná péče, která zahrnovala např. lokální zevní radioterapii, bisfosfonáty, kortikosteroidy, antiandrogeny a estrogeny. Klinická studie přinesla několik klíčových číselných údajů. Tyto údaje zahrnují procentuální přehled výsledků léčby sledovaného vzorku pacientů. Průměrný věk pacientů činil 70 let (rozmezí 49–90 let), 87 % pacientů mělo skóre výkonnostního stavu ECOG 0-1, 41 % pacientů dostávalo bisfosfonáty, 42 % nebylo předtím léčeno docetaxelem, 46 % pacientů nepociťovalo před léčbou ani v jejím průběhu žádnou bolest, 54 % uvedlo bolesti stupně 2–3 na škále WHO (World Health Organization), 16 % pacientů mělo méně než 6 kostních metastáz, 44 % mělo mezi 6 a 20 metastázami a 40 % pacientů mělo více než 20 kostních metastáz. Během léčby 83 % pacientů

dostalo agonisty hormonu uvolňující luteinizační hormon (LHRH) a 21 % dostávalo konkomitantně antiandrogeny.

[36]

Dle dotazníkového šetření v obou skupinách sledovaných pacientů se prokázalo snížení kvality života během léčby onemocnění, u přípravku Xofigo byl však pokles kvality života výrazně pomalejší v porovnání s placebem. Byl prokázán i pozitivní účinek na bolest kostí.

Celkový objem radiofarmaka, jenž má být pacientovi podán se vypočítá pomocí tohoto vzorce:

$$\begin{aligned} & \text{Objem, který má být podán (ml)} \\ & = \frac{\text{tělesná hmotnost (kg)} \times \text{aktivita (55 kBq/kg tělesné hmotnosti)}}{\text{DK faktor} \times 1100 \text{ kBq/ml}} \end{aligned}$$

[36]

Na základě výše popsané studie byl vpuštěn do klinické praxe přípravek Xofigo pro léčbu generalizovaného karcinomu prostaty v kastračně rezistentní fázi. Podmínkou pro zahájení léčby tímto přípravkem zůstává celkově dobrý stav pacienta (ECOG 0-2), počet kostních metastáz min. 2, onemocnění se symptomatickým průběhem, absence viscerálních metastáz a nemožnost absolvování léčby docetaxelem. Výsledky vyšetření prováděných na Klinice nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol vykazují odchylky, a to jak pozitivní, tak negativní.

Zatímco medián přežití vyplývající z klinické studie činil 14,9 měsíce, oproti placebu, 11,3 měsíce, medián přežití pacientů Kliniky nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol činí 11,7 měsíce pro celý soubor léčených

pacientů, včetně pacientů, kteří léčbu nedokončili a 16,8 měsíce pro vzorek úspěšných pacientů. Přepočteme-li tyto hodnoty na řády měsíců a dnů, dostaneme srozumitelnější údaje.

Randomizovaná klinická studie III. fáze ALSYMPCA na základě svých výsledků udává medián přežití 14 měsíců 27 dnů, ve srovnání s placebem, 11 měsíců 7 dnů, oproti tomu motolská nemocnice vykázala medián přežití 11 měsíců 22 dnů pro všechny pacienty léčené radiem, ovšem dosáhla uspokojivých výsledků pro soubor pacientů, kteří léčbu radiem dokončili v celém rozsahu. Tento medián doby přežití činí 16 měsíců 23 dnů, což je téměř o dva měsíce více ve srovnání s klinickou studií. Klinické studie ALSYMPCA z roku 2013 se účastnilo 921 testovacích modelů, zatímco na Klinice nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol podstoupilo léčbu 223 Radiem pouhých 19 pacientů. Tento fakt mohl být příčinou nesrovnalostí v dosažených výsledcích.

U pouhých pěti subjektů bylo na Klinice nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol dosaženo lepších výsledků, než jaké predikovala klinická studie ALSYMPCA. Tito pacienti přežili déle než 14 měsíců 27 dnů. Jedná se o pacienta 1, jehož celková doba přežití činila 19 měsíců 25 dnů, předčil tak predikované výsledky klinické studie o 5 měsíců 28 dnů, dále o pacienta 4, jehož celková doba přežití od poslední aplikace přípravku Xofigo činila 35 měsíců 02 dny, čímž předstihla výsledky klinické studie o celých 20 měsíců 05 dnů. Tyto pozitivní výsledky se dále týkaly pacientů 13, 16 a 18. Pacienti 13 a 16 stále žijí, jejich medián přežití byl uveden k datu 02. 05. 2020 a činil 16 měsíců 27 dnů pro pacienta 13. Rozdíl hodnot mediánů přežití zde odpovídal 1 měsíci 26 dnům, pacient 16 vede plnohodnotný život od poslední aplikace již 30 měsíců 18 dnů, což je o 15 měsíců 21 dnů více ve srovnání s klinickou studií. Rozdíly hodnot u pacientů 13 a 16 budou nadále stoupat až do dne jejich úmrtí. Existuje tak reálná šance, že uvedené statistické výsledky budou dosahovat ještě optimističtějších

hodnot. Poslední pacient, jehož výsledek léčby překonal randomizovanou klinickou studii III. fáze ALSYMPCA, žil od poslední aplikace ^{223}Ra dalších 21 měsíců 05 dnů, což je oproti klinické studii více o 6 měsíců 08 dnů.

I přes fakt poměrně vysokého procenta pacientů, kteří nebyli schopni léčbu přípravkem Xofigo dokončit dosáhla Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol spíše pozitivních výsledků. Svými devíti subjekty, jejichž výsledky byly velmi uspokojivé, byla potvrzena účinnost radionuklidové léčby ^{223}Ra , a i když čtyři pacienti z těchto devíti nepřekonali predikovanou celkovou dobu přežití, medián doby přežití celého vzorku úspěšných pacientů předčil výsledný medián vyplývající z klinické studie. Zástupci souboru pacientů s celkovou dobou přežití nižším, než predikovala klinická studie, přesto prokazují nutnost dalšího rozvoje léčby kostních metastáz karcinomu prostaty.

9 ZÁVĚR

Na závěr práce je nutno shrnout, jaké byly její postulované cíle a jakých výsledků jsem, zejména během praktické části, tedy během zkoumání konkrétních materiálů z archivu uváděného lékařského pracoviště, dosáhla. Pominu-li cíle teoretické části práce, v níž jsem popsala anatomii mužského urogenitálního ústrojí, obzvláště prostaty, využila jsem teoretických informací o možnostech léčby kostních metastáz generalizovaného karcinomu prostaty v praktické části práce k analýze konkrétních případů léčby otevřeným zářičem na KNME 2. LF UK a FN Motol.

Na KNME 2. LF a FN Motol 19 pacientů z celkového počtu 30 podstoupilo radikální léčbu přípravkem Xofigo, na základě klinické studie III. fáze ALSYMPCA prokazatelně prodlužující medián celkového přežití. Z těchto 19 jich 9 léčbu zdárně ukončilo, ale pouze 5 pacientů z těchto devíti překonalo medián celkové doby přežití predikovaný klinickou studií. Z celkového vzorku pacientů jich bylo 10 nuceno léčbu předčasně ukončit, a to nejčastěji z důvodu patologického poklesu krevních elementů, nebo vysoké progresse onemocnění zapříčiňující brzké úmrtí.

Na základě údajů, které mi byly pracovištěm poskytnuty, jsem provedla komparaci výsledků léčby těchto pacientů s výsledky klinické studie. Tato komparace odhalila delší medián doby přežití vykázaný zmiňovaným pracovištěm ve srovnání s klinickou studií.

Ačkoliv je léčebný efekt přípravku Xofigo značný, je zde však vždy nutné posouzení léčby multioborovým týmem onkologa, urologa a lékaře se specializací v nukleární medicíně, aby bylo dosaženo nejlepšího efektu léčby. Jelikož je léčba také dosud mnohými pacienty hůře snášena, je stále otevřen prostor dalšímu bádání a rozvoji léčby uvedeného rozšířeného onemocnění.

Na základě mých zjištění je však patrné, že na Klinice nukleární medicíny 2. LF UK a FN Motol je celkový medián přežití pacientů léčených přípravkem Xofigo vyšší než výsledek mnohokrát uváděné studie. To svědčí nejenom o efektivitě tohoto léčiva, ale o tom, že Klinika nukleární medicíny 2. LF UK a FN Motol poskytuje lékařské služby na špičkové úrovni.

10 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

KNME – Klinika nukleární medicíny a endokrinologie

LF UK – Lékařská fakulta University Karlovy

FN – fakultní nemocnice

PSA – prostatický specifický antigen

DHT – dihydrotestosteron

GS – Gleason skóre

PHI – Prostate Health Index

NCCN – The National Comprehensive Cancer Network

TRUS – transrektální ultrasonografie

MR – magnetická rezonance

CT – výpočetní tomografie

SPECT – jednofotonová emisní výpočetní tomografie

PET – pozitronová emisní tomografie

MDP – methylen difosfonát

Ra – radium

Tc – technecium

Sm – samarium

Sr – stroncium

Re – rhenium

F – fluor

Pb – olovo

P – fosfor

MBq – megabecquerel

KeV – kiloelektronvolt

mSv – milisievert

TNM – Tumor – Nodes – Metastasis

ALSYMPCA – ALpharadin in SYMptomatic Prostate CAncer

ProtecT – Prostate testing for cancer and Treatment

LET – Linear Energy Transfer

WHO – World Health Organization

11 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. ČIHÁK, Radomír a GRIM, Miloš, ed. *Anatomie 2. 3., upr. a dopl. vyd.* Praha: Grada, 2013. 497 s. ISBN 978-80-247-4788-0.
2. DYLEVSKÝ, Ivan. *Funkční anatomie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2009. 532 s. ISBN 978-80-247-3240-4.
3. BABJUK, Marek a kol. *Kastračně rezistentní karcinom prostaty*. První vydání. Praha: Farmakon Press, spol. s.r.o., 2017. 124 s. Farmakoterapie. ISBN 978-80-906589-4-3.
4. JAROLÍM, Ladislav. *Karcinom prostaty*. Vyd. 1. Praha: Triton, 2000. 42 s. Víc víc; sv. 17. ISBN 80-7254-132-3.
5. *Prostate cancer. Časopis pro odborníky ve zdravotnictví*. Praha: We Make Media, s.r.o., 2020. ISSN 1805-8728
6. FERDA, Jiří et al. *Inovativní zobrazovací metody*. Praha: Galén, ©2015. 140 s. ISBN 978-80-7492-186-5.
7. KOLOMBO, Ivan et al. *Skeletální postižení v uroonkologii*. Praha: Galén, ©2005. 171 s. ISBN 80-7262-342-7.
8. RICHTER, Igor a kol. *Radium-223 v léčbě karcinomu prostaty*. Praha: Farmakon Press, spol. s.r.o., [2020], ©2020. 15 s. Farmakoterapie – klinická praxe. ISSN 2336-3150
9. HANUŠ, Tomáš a kol. *Urologie pro mediky*. Vydání první. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, 2015. 305 s. Učební texty Univerzity Karlovy v Praze. ISBN 978-80-246-3008-3.

10. Wikipedie: Otevřená encyklopedie, *Předstojná žláza* [online]. c2020, [cit. 23. 04. 2020], Dostupné z: https://cs.wikipedia.org/wiki/P%C5%99edstojn%C3%A1_%C5%BE1%C3%A1za
11. WikiSkripta, *Prostata* [online], c2019, [cit. 23. 04. 2020], Dostupné z: <https://www.wikiskripta.eu/w/Prostata>
12. WikiSkripta, *Benigní hyperplazie prostaty* [online], c2019, [cit. 23. 04. 2020], Dostupné z: https://www.wikiskripta.eu/w/Benign%C3%AD_hyperplazie_prostaty
13. WikiSkripta, *Nykturie* [online], c2018, [cit. 23. 04. 2020], Dostupné z: <https://www.wikiskripta.eu/w/Nykturie>
14. WikiSkripta, *Polakisurie* [online], c2018 [cit. 23. 04. 2020], Dostupné z: <https://www.wikiskripta.eu/w/Polakisurie>
15. WikiSkripta, *Urgentní inkontinence moči* [online], c2018 [cit. 23. 04. 2020], Dostupné z: https://www.wikiskripta.eu/w/Urgentn%C3%AD_inkontinence_mo%C4%8Di
16. CYROŇOVÁ, Romana. *Radionuklidová terapie ve vybraných indikacích, Bakalářská práce*, [online]. Univerzita Palackého v Olomouci, 2015 [cit. 20. 5. 2020]. Dostupné z: https://theses.cz/id/hnn08b/01_Romana_Cyroov_-_Terapie_otevenmi_zii-1.pdf?zpet=%2Fvyhledavani%2F%3Fsearch%3DIndikace%26start%3D2

17. LANG, Otto. *Scintigrafie skeletu* [online]. Klinika nukleární medicíny UK 3. LF a FNKV, 2009 [cit. 20. 5. 2020]. Dostupné z: https://www.lf3.cuni.cz/3LF-839-version1-scintigrafie_skeletu.pdf
18. PRAŽÁKOVÁ, J. *Paliativní léčba kostních metastáz pomocí radionuklidů* [online]. BL, 2005 [cit. 20. 5. 2020]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/paliativni-lecba-kostnich-metastaz-pomoci-radionuklidu/>
19. *Kastračně refrakterní karcinom prostaty* [online], 2016 [cit. 20. 5. 2020]. Dostupné z: <http://ezcr.cz/kastracne-refrakterni-karcinom-prostaty/>
20. HÁJEK, Jaroslav. *Paliativní péče o mladého pacienta s generalizovaným karcinomem prostaty* [online]. Klinika onkologická Fakultní nemocnice Ostrava a Mobilní hospicová jednotka Ondrášek, 2012 [cit. 20. 5. 2020]. Dostupné z: https://www.paliativnimedicina.cz/sites/www.paliativnimedicina.cz/files/users/simicek/atestacni_prace_20122.pdf
21. Příspěvatelé WikiSkript, *PET* [online], 2019, [citováno 25. 05. 2020], Dostupné z: <https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=PET&oldid=419276>
22. Příspěvatelé WikiSkript, *SPECT* [online], 2015, [citováno 25. 05. 2020] Dostupné z: <https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=SPECT&oldid=310991>

23. KOCÁK, Ivo – ŠPELDA, Stanislav – KOCÁKOVÁ, Ilona. *Kastračně rezistentní karcinom prostaty – možnosti léčby* [online]. Linkos, 2015, [cit. 20. 5. 2020]. ISSN 2570-8791. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/kastracne-rezistentni-karcinom-prostaty-moznosti-lecby/>
24. VACHALOVSKÝ, Vít. *Léčba pokročilého a generalizovaného karcinomu prostaty* [online]. Urologická klinika VFN a 1. LF UK Praha 2001, [cit. 20. 5. 2020]. Dostupné z: <https://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2001/03/03.pdf>
25. HÁJEK, Jaroslav. *Nové možnosti v léčbě generalizovaného karcinomu prostaty* [online]. Fakultní nemocnice Ostrava, 2017 [cit. 20. 5. 2020]. Dostupné z: http://solen.cz/incpdfs/inf-990000-7900_10_018.pdf
26. AUS a kol., *Guidelines a EAU pro diagnostiku a terapii karcinomu prostaty – Urologické listy* [online]. European association of urology, BL, 2003 [cit. 20. 5. 2020]. Dostupné z: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/Urologick%C3%A9-listy-condensed-EAU-Guidelines-prostate-cancer-2003-Czech-pro-diagnostiku-a-terapii-karcinomu-prostaty.pdf>
27. KREBESOVÁ, Markéta. *Karcinom prostaty* [online]. Zdravotnictví a medicína, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Olomouc, 2012 [cit. 20. 5. 2020]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/karcinom-prostaty-466713>

28. DUŠEK, Pavel. *O nádorech prostaty* [online]. Linkos, 2. LF UK a FN Motol, Urologická klinika, 2014 [cit. 20. 5. 2020]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/onkologicke-diagnozy/zhoubne-nadory-muzskeho-pohlavniho-ustroji-c60-c62/o-nadorech-prostaty/>
29. *Quadramet, INN-Samarium [¹⁵³Sm] lexidronam pentasodium – příbalová informace* [online]. BL, BD [cit. 20. 5. 2020]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quadramet-epar-product-information_cs.pdf
30. VLČEK, Petr. *Terapie v nukleární medicíně* [online]. Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol, BD [cit. 20. 5. 2020]. Dostupné z: <https://slideplayer.cz/slide/11258973/>
31. TÁBORSKÁ, Kateřina. *Metody nukleární medicíny v onkologii* [online]. Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol, BD [cit. 20. 5. 2020]. Dostupné z: <https://predmety.fbmi.cvut.cz/cs/17PBRNM2>
32. PARKER a kol. *Alpha Emitter Radium-223 and Survival*
33. *in Metastatic Prostate Cancer* [online]. The New England Journal of Medicine, Massachusetts Medical Society, 2013 [cit. 20. 5. 2020]. Dostupné z: https://www.nhttps://www.sujb.cz/fileadmin/sujb/docs/radiacni-ochrana/dokumenty/Radiation-InsidePart-Czech-Feb_2017-1.pdf
ejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1213755?articleTools=true
34. *Ionizující záření, účinky a droje*. [online]. Program OSN pro životní prostředí, 2016 [cit. 20. 5. 2020]. ISBN: 978-92-807-3600-7, Dostupné z:

35. *Performance status* [online]. Linkos – slovníček, BL, BD [cit. 20. 5. 2020].
Dostupné z: <https://www.linkos.cz/slovnicek/performance-status-ps-ecog-ps-karnofski-karnofskeho-index/>
36. *Xofigo, INN – radium-223 dichloride – Souhrn údajů o přípravku* [online]. Bayer, BL, BD [cit. 20. 5. 2020]. Dostupné z: https://www.bayer.cz/html/pdf/Produktky/Xofigo_SPC.pdf
37. SCHMITT, Michal, *Aktinoterapie, Léčba ionizujícím zářením* [online]. 2003 [cit. 20. 5. 2020]. Dostupné z: <https://www.3pol.cz/cz/rubriky/medicina-a-prirodoveda/877-aktinoterapie-br-lecba-pomoci-ionizujiciho-zareni>

12 SEZNAM POUŽITÝCH OBRÁZKŮ

- Obrázek 1:** Gleasonův histopatologický grading karcinomu prostaty (Zdroj: [9]).....23
- Obrázek 2:** Scintigrafie skeletu, kostní metastázy karcinomu prostaty (Zdroj: přednáška NM – scintigrafie skeletu 2018, KNME FN Motol).....34
- Obrázek 3:** Fotodokumentace přípravy a následné aplikace přípravku Xofigo. Na horních dvou obrázcích je stínící nádoba s lahvičkou léčivého přípravku; na obrázku uprostřed jsou tři injekční stříkačky (vlevo a vpravo stříkačka s fyziologickým roztokem na proplach kanyly, uprostřed stříkačka s přípravkem), na posledním obrázku je samotná aplikace. (Foto B. Šlemrová).....42
- Obrázek 4:** Celotělová scintigrafie skeletu před zahájením léčby radiem-223 (1); Celotělová scintigrafie skeletu po třech měsících léčby radiem-223 (2); Celotělová scintigrafie skeletu po dalších třech měsících léčby radiem-223 (3) (Zdroj: [8]).44
- Obrázek 5:** Pacient 18: Scintigrafie skeletu před zahájením léčby (vlevo); scintigrafie po ukončení léčby (vpravo).58
- Obrázek 6:** Pacient 15: Scintigrafie skeletu před zahájením léčby (vlevo); scintigrafie po ukončení léčby (vpravo).65

13 SEZNAM POUŽITÝCH TABULEK

Tabulka 1: Procentuální pravděpodobnost šíření karcinomu za hranici prostaty ve vztahu k hodnotě Gleasonova skóre. [4]	23
Tabulka 2: Statistický přehled léčených pacientů.....	46
Tabulka 3: Počet aplikací ²²³ Ra jednotlivými pacienty.....	47
Tabulka 4: Přehled aplikací.	47
Tabulka 5: Souhrnná tabulka pacientů léčených ²²³ Ra na KNME 2. LF UK a FN Motol. V posledním sloupci je uveden údaj vztažený ke klinické studii – o kolik byla překonána predikovaná doba přežití (zelená), kolik zbývalo do naplnění predikované doby přežití (lososová).	49
Tabulka 6: Soubor pacientů, kteří podstoupili paliativní terapii samariem na Klinice nukleární medicíny 2. LF UK a FN Motol	51