

České vysoké učení technické v Praze

Fakulta biomedicínského inženýrství

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2016

Tomáš Husár



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva

Porovnání různých technik radioterapie v léčbě karcinomu prostaty

Bakalářská práce

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Radiologický asistent

Autor práce: **Tomáš Husár**

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

Kladno 2016



CZECH TECHNICAL UNIVERSITY IN PRAGUE

FACULTY OF BIOMEDICAL ENGINEERING

Department of Health Care Disciplines and Population Protection

Comparison of Different Radiotherapy Techniques in Treatment of Prostate Cancer

Bachelor Thesis

Study Programme: Specialization in Health Care

Branch of study: Radiology Assistant

Author: **Tomáš Husár**

Thesis advisor: doc. Ing. Jana Vránová, CSc

Kladno 2016

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

Student: **Tomáš Husár**
Obor: Radiologický asistent
Téma: **Porovnání různých technik radioterapie v léčbě karcinomu prostaty**
Téma anglicky: Comparison of Different Radiotherapy Techniques in Treatment of Prostate Cancer

Zásady pro vypracování:

Předmětem bakalářské práce bude analýza různých technik radioterapie, které jsou v současnosti využívány při léčbě karcinomu prostaty a také úloha radiologického asistenta v celém léčebném procesu.

Teoretická část bude obsahovat celkový diagnostický popis zhoubného onemocnění prostaty, TNM klasifikaci, histopatologický grading a staging a z toho plynoucí strategii léčby i definici cílových objemů. Budou zde popsány jednotlivé ozařovací techniky, které lze využít - 3D-CRT, IMRT, IGRT, Cyberknife, RapidArc, Brachyterapie či také možnosti léčby karcinomu prostaty protonovou terapií. Obsahem praktické části bakalářské práce bude porovnání starší techniky 3D-CRT s novějšími léčebnými technikami např. IMRT. Důraz bude kladen na zhodnocení kvality jednotlivých ozařovacích technik, jejich výhody a nevýhody a dávkové pokrytí cílových i kritických objemů. V závěru práce bude uvedeno vyhodnocení dat získaných z nemocničních systémů.

Seznam odborné literatury:

- [1] DOLEŽEL, Martin, Cílená radioterapie karcinomu prostaty, Hradec Králové: Nucleus HK, 2011, 96 s., 1. vyd., ISBN 978-80-87009-81-9
- [2] BINAROVÁ, Andrea, Radioterapie, Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, Fakulta zdravotnických studií, 2010, 1. vyd., ISBN 978-80-7368-701-4
- [3] SPURNÝ, Vladimír, ŠLAMPA, Pavel, Moderní radioterapeutické metody - VI díl - Základy radioterapie, IDVPZ, 1999, ISBN 80-7013-267-1
- [4] DYLEVSKÝ, Ivan, Funkční anatomie, Praha: Grada, 2009, 532 s., 1. vyd., ISBN 978-80-247-3240-4

zadání platné do: 30.09.2017

Vedoucí: Ing. Jana Vránová, CSc.

.....
vedoucí katedry / pracoviště

.....
děkan

V Kladně dne 22.02.2016

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem „Porovnání různých technik radioterapie v léčbě karcinomu prostaty“ vypracoval samostatně a použil k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k bakalářské práci.

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).

V Kladně 20. května 2016

.....

jméno a příjmení

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval paní doc. Ing. Janě Vránové, CSc za odborné vedení a připomínky, které mi pomohly tuto práci dokončit.

Poděkování patří rovněž paní Ing. Anně Kindlové a Bc. Kamilovi Vamberskému za odborný dohled, cenné rady, trpělivost a vstřícné poskytnutí všech potřebných podkladů při tvorbě praktické části bakalářské práce.

ABSTRAKT:

Tato bakalářská práce je zaměřena na porovnání radioterapeutických technik v léčbě karcinomu prostaty. Porovnává především 3D konformní radioterapii (3D-CRT) s technikou radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT). Práce je rozdělena na teoretickou a praktickou část.

Teoretická část shrnuje základní informace o maligním onemocnění prostaty, o jeho diagnostice a léčbě s důrazem na stručnou analýzu jednotlivých metod radioterapie.

Praktická část potom popisuje celý proces zevní radioterapie lokalizovaného karcinomu prostaty a přehledně ukazuje soubor dat, které poskytla Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol. Na tomto souboru je provedena komparace dávkového pokrytí cílových objemů a kritických orgánů. Na základě zjištěných údajů je v závěru práce zhodnocen přínos techniky 3D – CRT a IMRT.

KLÍČOVÁ SLOVA:

Karcinom prostaty, diagnostika, radioterapie, 3D – CRT, IMRT

ABSTRACT:

This Bachelor thesis focuses on the comparison of radiotherapy techniques in the treatment of prostate cancer. It compares especially the 3D conformal radiotherapy (3D-CRT) with the Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). The thesis is divided into a theoretical and practical section.

The theoretical section summarizes basic information on the malign disease of the prostate, on its diagnostics and treatment, with the emphasis on brief analysis of the individual radiotherapy methods.

The practical section then describes the whole process of external radiotherapy of a localized prostate carcinoma and in a well-arranged way, it shows the dataset that was provided by the Oncological clinic of the 2nd Faculty of Medicine of the Charles University and the Motol University Hospital. Using this set, a comparison of the dose coverage of the target volumes and organs at risk is performed. Based on the found data, the benefits of the 3D – CRT and IMRT technologies are evaluated at the end of the thesis.

KEY WORDS:

Prostate carcinoma, diagnostics, radiotherapy, 3D – CRT, IMRT

1	Úvod.....	4
2	TEORETICKÁ ČÁST	5
2.1	Anatomie a fyziologie prostaty	5
2.2	Histologie.....	8
2.3	Adenokarcinom prostaty.....	9
2.4	Epidemiologie.....	9
2.5	Etiologie.....	11
2.6	Klinické příznaky.....	11
2.7	Prevence.....	12
2.8	Diagnostika.....	12
2.8.1	Vyšetření per rektum (DRE).....	12
2.8.2	PSA.....	13
2.8.3	Transrektální ultrasonografie (TRUS)	14
2.8.4	Biopsie	15
2.8.5	Molekulárně genetické metody	15
2.8.6	Magnetická rezonance	16
2.8.7	Počítačová tomografie.....	16
2.8.8	Nukleární medicína.....	16
2.9	Staging – TNM klasifikace.....	17
2.10	Grading – Gleasonovo skóre	19
2.11	Léčba karcinomu prostaty.....	20
2.11.1	Strategie léčby	21
2.11.2	Sledování	22
2.11.3	Radikální prostatektomie (RAPE).....	22

2.11.4	Radioterapie	23
2.11.4.1	Zevní radioterapie	25
2.11.4.2	Frakcionace	26
2.11.4.3	Cílový objem.....	27
2.11.4.4	Kritické orgány	28
2.11.4.5	Ozařovací techniky	29
2.11.4.6	Konvenční technika	29
2.11.4.7	Konformní radioterapie (3D-CRT)	30
2.11.4.8	Radioterapie s modulovanou intenzitou – IMRT	31
2.11.4.9	Radioterapie řízená obrazem – IGRT.....	32
2.11.4.10	Zlatá zrna	33
2.11.4.11	RapidArc	34
2.11.4.12	Tomoterapie	34
2.11.4.13	Stereotaktické ozařování.....	35
2.11.4.14	Protonová terapie.....	35
2.11.4.15	Brachyradioterapie (brachyterapie, BRT).....	37
2.11.4.16	LDR Brachyterapie	37
2.11.4.17	HDR Brachyterapie	38
2.11.4.18	Nežádoucí účinky radioterapie.....	38
2.11.5	Hormonální léčba	39
2.11.6	Chemoterapie	40
3	PRAKTICKÁ ČÁST.....	41
3.1	Cíl práce.....	41
3.2	Hypotéza	41
3.3	Metodika práce	41

3.4	Proces zevní radioterapie karcinomu prostaty	41
3.4.1	Technické vybavení Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol.....	41
3.4.2	Vstupní vyšetření	42
3.4.3	Lokalizace a CT vyšetření pro plánování léčby	43
3.4.4	Plánování léčby	46
3.4.5	Simulace ozařovacího plánu	47
3.4.6	Ozařování pacienta	47
3.4.7	Ukončení léčby a dispenzarizace pacienta	48
3.5	Vlastní výzkum.....	48
3.6	Výsledky práce.....	55
3.6.1	Statistické vyhodnocení.....	62
3.7	Diskuze	66
4	Závěr	68
	Seznam použité literatury	69
	Seznam symbolů a zkratk	75
	Seznam obrázků	79
	Seznam tabulek	81

1 Úvod

Karcinom prostaty tvoří přibližně 13 % všech onkologických onemocnění a je tak druhou nejčastější malignitou u mužů ve vyspělých zemích. Celosvětově je během posledních 20 let pozorována rostoucí incidence tohoto onemocnění přibližně o 3 % ročně. V České republice se v roce 2013 nově diagnostikovalo celkem 7800 takto postižených mužů. Mortalita na karcinom prostaty zůstává díky včasné diagnostice a kvalitní léčbě v posledních letech konstantní s mírnou tendencí k poklesu. Celkové doby přežití pěti let v současnosti dosahuje téměř 100 % případů.

Tato bakalářská práce se zabývá především radioterapeutickou léčbou karcinomu prostaty a podrobnější analýzou různých technik, které jsou v současné radioterapii dostupné. Celá práce je rozdělena do dvou částí: teoretické a praktické, které dále dělím na kapitoly a podkapitoly, jejichž seznam uvádím v obsahu.

Teoretická část je složena ze sedmi kapitol. V prvních třech kapitolách se pro lepší orientaci v problematice věnuji nejdříve anatomii, fyziologii a histologii předstojné žlázy a dále jejímu postižení karcinomem. Vzhledem ke specifickému zaměření mé práce neuvádím jiné onemocnění prostaty. Ve čtvrté kapitole se blíže zabývám hlavními diagnostickými metodami karcinomu prostaty. V kapitole páté a šesté objasňuji histopatologický grading a staging onemocnění. V kapitole sedmé se zaměřuji na léčebné metody karcinomu prostaty s důrazem na radioterapii. Popisuji zde zevní i vnitřní radioterapii a podrobněji se věnuji jednotlivým ozařovacím technikám, které lze v současnosti využít.

Praktická část mé práce je složena také ze sedmi kapitol. Nejdříve objasňuji cíl mé práce, stanovenou hypotézu a následně popisuji celý proces zevní radioterapie pro karcinom prostaty ve FN Motol. Ve spolupráci s Onkologickou klinikou 2. LF UK a FN Motol porovnávám ve vlastním výzkumu ozařovací techniku 3D – CRT a techniku IMRT z hlediska dávkového pokrytí cílových objemů a kritických orgánů. Výsledky výzkumu následně uvádím tabelárně a graficky a popisuji přínos jednotlivých technik.

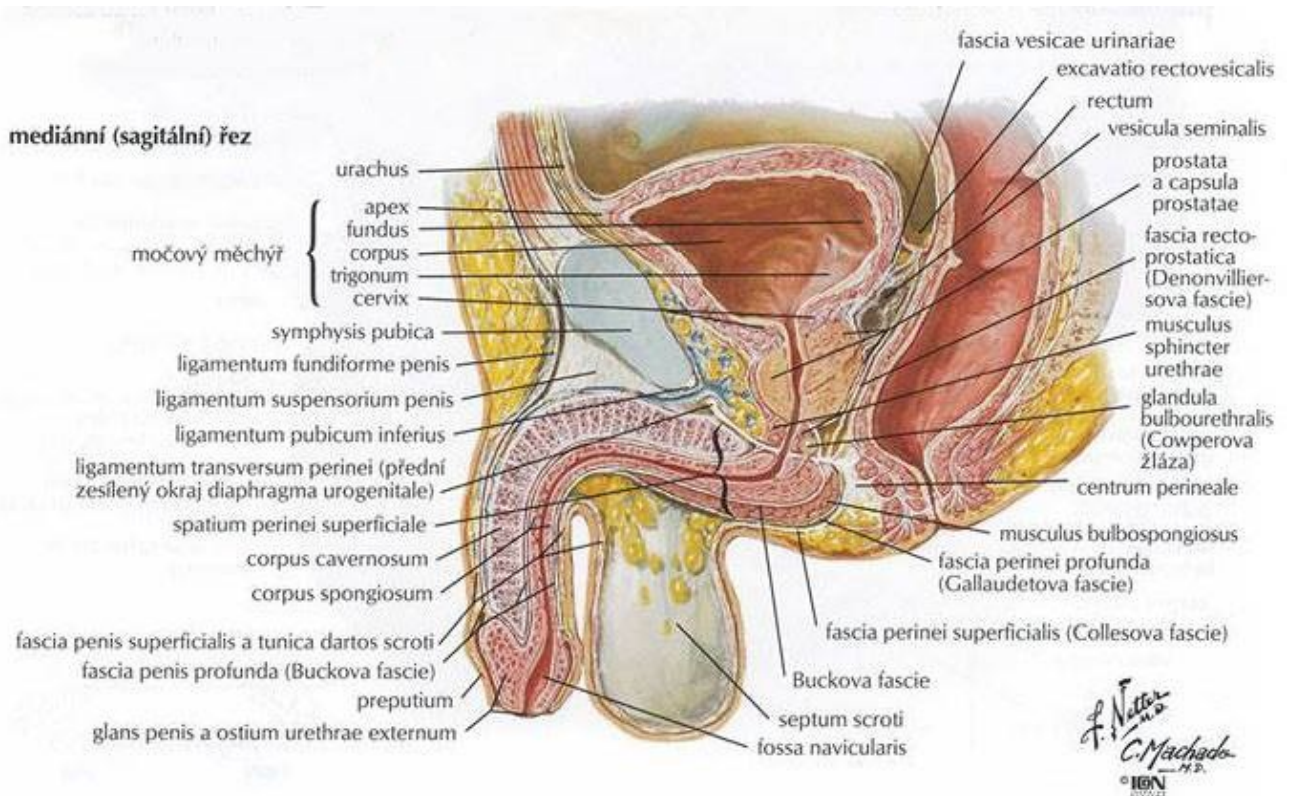
2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Anatomie a fyziologie prostaty

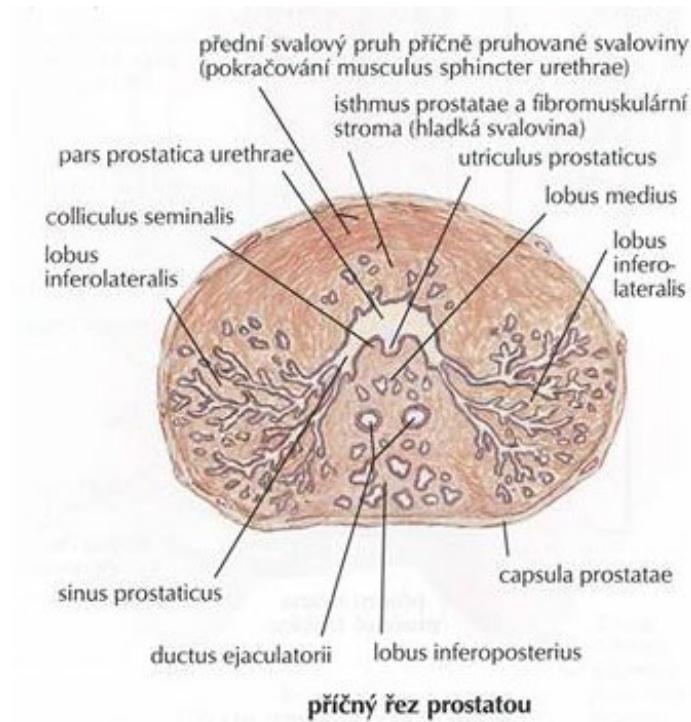
Prostata neboli předstojná žláza je největší přídatná pohlavní žláza muže, která obemyká močovou trubici na jejím začátku, těsně pod močovým měchýřem. Je to orgán srdčitého tvaru o velikosti kaštanu, obráceného rozšířenou bazí (*basis prostatae*) vzhůru ke dnu močového měchýře a semenným váčkům. Hrot prostaty (*apex prostatae*) směřuje ventrokaudálně a opírá se o svaly pánevního dna. Prostatou prochází močová trubice (*pars prostatica urethrae*). Vstupuje bazí prostaty a vystupuje na její přední straně pod vrcholem, čímž prostatu rozděluje na dvě části. Přední menší preurethrální část a zadní větší retrourethrální část. Přední plocha prostaty (*facies anterior*) naléhá na symfýzu a je s ní za pomoci *ligamentum puboprostatica* a *m. puboprostaticus* spojena. Zadní plocha (*facies posterior*) je přivrácena ke konečníku, od jehož stěny je oddělena vazivovou ploténkou (*septum rectovesicale*). Rektum a prostata jsou od sebe vzdáleny zhruba 4 cm. Prostata je vůči poloze urethry vazivovými přepážkami rozdělena na pravý a levý lalok (*lobus dexter et sinister*). Oba laloky spojuje před urethrou masa tkáně tvořená vazivem a svalovinou bez přítomnosti žláz (*isthmus prostatae*). Tento lalok spolu s prostatickou částí za urethrou (*lobus medius*) obemyká močovou trubici. Na povrchu prostaty je vazivové pouzdro (*capsula propria*) upevňující prostatu k okolním orgánům. Pod tímto pouzdrém jsou uloženy mohutné prostatické žilní pleteně (*plexus venosus prostaticus*) (Čihák, 1988, s. 290 - 292) (Dylevský, 2009, s. 370). *Každá pleteň má spojení s plexus venosus vesicalis, a z ní odtéká krev cestou venae vesicales do v. iliaca interna* (Čihák, 1988, s. 293).

Tepny zásobující prostatu z dorzální strany jsou *arteria rectalis media* a *arteria vesicalis inferior*, ze strany ventrální se přidávají větve z *arteria pudenda interna* a z *arteria obturatoria*. *Mízní cévy odtékají jednak podle krevních cév a podle ductus deferens do nodi lymphatici iliaci externi et interni, jednak přes mízní cévy rekta dozadu do nodi lymphatici sacrales* (Čihák, 1988, s. 293). V prostatě převládají autonomní nervová zakončení. V pouzdře gangliové buňky a kolem žlázek sensitivní vlákna pocházející z *plexus hypogastricus inferior*, ze segmentů S3 a S4.

Prostata je složená z 20 – 30 drobných tubuoalveolárních žláz, z hladké svaloviny a vaziva. Žlázy jsou členěny na zóny. Periuretrální zóna těsně kolem urethry obsahuje slizniční žlázy, vnitřní zóna ležící za zónou periuretrální obsahuje žlázy submukózní. Vnější zóna obemývá zónu vnitřní a obsahuje hlavní žlázy. Všechny žlázy ústí do pars prostatica urethrae (Čihák, 1988, s. 293) a společně produkují výživný alkalický sekret, který neutralizuje kyselou reakci poševní sliznice (Dylevský, 2009, s. 370).



Obř. 1: Sagitální řez mužskou pánví (Zdroj: Netter, 2005, s. 348)



Obr. 2: Příčný řez prostatou (Zdroj: Netter, 2005, s. 367)

Sekret prostatických žlázek tvoří 15 – 30 % objemu ejakulátu. Složení sekretu silně ovlivňuje pohyblivost a délku doby života spermií (Dylevský, 2009, s. 371). *Sekret je tekutý, bezbarvý, kyselé reakce. Obsahuje zinek, kyselinu citronovou, prostaglandiny, polyaminy – spermin a spermidin, imunoglobulin, kyselou fosfatázu a proteázy. Zinek ovlivňuje metabolismus testosteronu v prostatě, mimo to se v komplexu přikládá na buněčnou membránu spermií. Kyselina citronová ve formě citrátů má funkci pufru, prostaglandiny stimulují svalovinu dělohy a přispívají tím k transportu spermií, spermin ovlivňuje motilitu spermií a jejich schopnost oplodnění vajíčka a proteázy působí řídnutí ejakulátu* (Čihák, 1988, s. 293).

2.2 Histologie

Prostatický epitel je složen ze dvou buněčně odlišných vrstev. Bazální vrstva je tvořena bazálními buňkami kubického tvaru, které mají vlastnosti buněk kmenových a jsou hormonálně nezávislé díky nízké hladině androgenních receptorů. Luminální vrstva sestává z buněk luminálních. Jsou to buňky cylindrické a vysoké s exokrinní schopností. Jejich funkce je odkázána na androgeny, které vyvolávají produkci prostatického specifického antigenu, kyselé prostatické fosfatázy a dalších látek. Dále byly imunohistochemickou cestou objeveny buňky intermediální a neuroendokrinní (Matoušková, 2008, s. 281). *Důsledkem poruchy homeostázy glandulárního epitelu prostatické buňky jsou atrofické změny dvojího typu: plošné využívané terapeuticky v léčbě karcinomu prostaty a ložiskové nazývané jako proliferativní zánětlivá atrofie* (Matoušková, 2008, s. 281). Podobně vznikají změnou vývodů a prostatických acinů i intraepiteliální neoplastické změny nízkého či vysokého stupně. Tyto změny jsou obecně považovány za prekancerózu a přecházejí vlastní vznik karcinomu přibližně o 10 let (Lukeš, 2016 s. 1).

2.3 Adenokarcinom prostaty

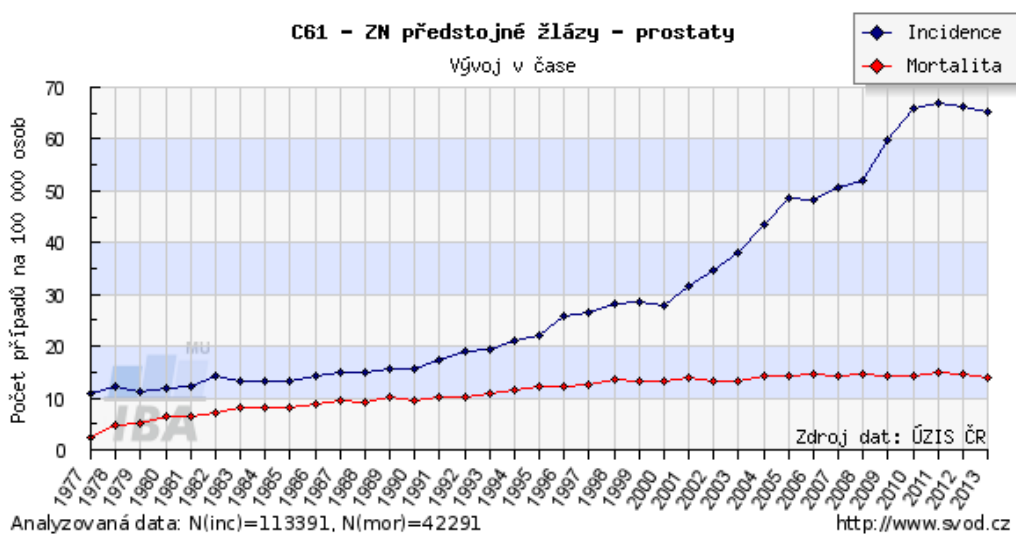
Histopatologicky nejčastěji prokázaným nádorem, který tvoří více než 95 % maligních nádorů prostaty je adenokarcinom vycházející z *epiteliálních buněk prostatických acinů (acinózní karcinom)*. *Vzácně se v prostatě vyskytují adenokarcinomy duktální nebo z periuretrálních duktů, sarkomatoidní karcinomy, karcinomy z přechodného epitelu, neuroendokrinní nádory, sarkomy a primární lymfomy* (Hynková a Šlampa, 2012, s. 167). Zcela výjimečné jsou karcinomy malobuněčné a mucinózní.

Adenokarcinom roste asymptoticky a postihuje v 70 – 80 % periferní zónu prostaty. Jeho růst je ovlivněn mužskými pohlavními hormony, tedy androgeny (Lukeš, 2016 s. 2). Je obecně známo, že základním hormonem pro replikaci prostatických buněk je testosteron, jenž je 5 α -reduktázou na úrovni prostatických buněk přeměněn na dihydrotestosteron a navázán na specifické androgenní receptory. Tím se iniciuje kaskáda dějů, na jejichž konci dochází k replikaci nádorové prostatické buňky a progresi onemocnění (Matoušková, 2008, s. 280-281). Androgeny ovlivňují sekreci růstových faktorů vznikajících v epiteliálních buňkách prostatických žláz, což znamená, že celoživotní růst prostaty je závislý na androgenech. Prekancerózou je zmíněná prostatická intraepiteliální neoplázie. Charakteristickým diagnostickým prekurzorem je produkce *specifického antigenu*, jehož zvýšená plazmatická hladina představuje zvýšený objem žlázy či přítomnost adenokarcinomu (Doležel, 2011, s. 8).

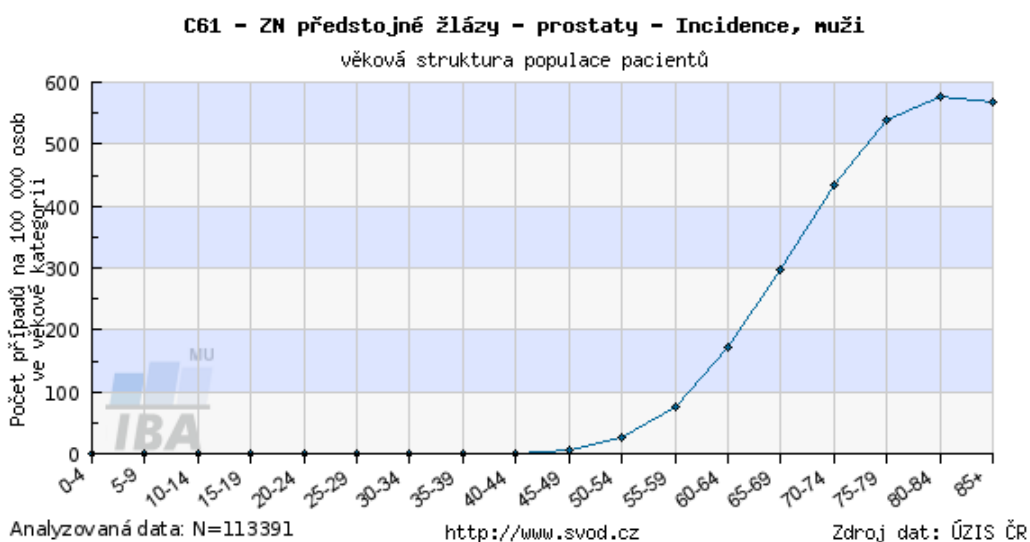
2.4 Epidemiologie

Karcinom prostaty je od roku 2005 po nádorech kůže celosvětově druhým nejčastějším onkologickým onemocněním mužů. Na pomyslném žebříčku nádorových onemocnění je zároveň po karcinomu plic druhým nejčastějším maligním onemocněním, na které muži umírají, a tvoří tak zhruba 13 % všech onkologických úmrtí. Situace v České republice není výjimkou a kopíruje globální poměry. Podle statistických údajů je zvýšená incidence karcinomu prostaty pozorována už od začátku 90. let minulého století. Za posledních dvacet let se však incidence v České republice téměř ztrojnásobila. Přítomnost vyšší incidence zhoubného novotvaru prostaty je zřejmě spojená se zavedením preventivních prohlídek mužů po 45. roce jejich života a možností vyšetření specifického prostatického antigenu. Na druhou stranu mortalita pacientů s karcinomem prostaty je od začátku 90. let přibližně třikrát nižší. V roce

2010 bylo zaznamenáno 21,3 úmrtí na 100 tisíc mužů. Takto prudké snížení mortality a nyní stagnace onemocnění je zdůvodněno technickým pokrokem v léčbě a dostupností moderních léčebných metod. Dle údajů národního onkologického registru z roku 2013 bylo v České republice v roce 2009 nově diagnostikováno 6154 pacientů s karcinomem prostaty, z toho 1472 na toto onemocnění zemřelo. V následujícím roce 2010 se evidovalo 6771 případů, což je v přepočtu 131,2 nově zjištěných nádorů na 100 tisíc mužů. (ÚZIS, 2012; 2013) *Za posledních třicet let se celkové pětileté přežití u KP zvýšilo z 68 % na současných téměř 100 %.* (ČUS, 2012)



Obr. 3: Časový vývoj incidence a mortality karcinomu prostaty v České republice (Zdroj: Epidemiologie zhoubných nádorů v ČR. Dostupné z: <http://www.svod.cz/report.php?diag=C61>)



Obr. 4: Věkové zastoupení výskytu karcinomu prostaty (Zdroj: Epidemiologie zhoubných nádorů v ČR. Dostupné z: <http://www.svod.cz/report.php?diag=C61>)

2.5 Etiologie

Přesný mechanismus vzniku onemocnění není doposud znám. Uvádí se však, že příčinou vzniku a rozvoje může být řada vnitřních i vnějších vlivů. Vyššímu riziku vzniku maligního onemocnění prostaty jsou vystaveni hlavně muži vyššího věku, s pozitivní rodinou anamnézou nebo černošské rasy (Šlampa, 2007, s. 287). Ze všech etnických skupin je u amerických černochoů zaznamenána až dvojnásobně vyšší incidence i mortalita. Často se objevují agresivní nádory a to i u mužů mladšího věku. Naopak u Asiatů je riziko onemocnění nejnižší. Obecně je známo, že nebezpečí vzniku tohoto onemocnění stoupá s rostoucím věkem a u mužů v sedmé dekádě života je zachyceno více než 80 % karcinomů prostaty. Dvojnásobně vyšším rizikem jsou ohroženi muži, u jejichž příbuzných se onemocnění již diagnostikovalo. Jeden přímý příbuzný znamená 2 krát vyšší riziko vzniku a dva přímí příbuzní až 9 krát vyšší riziko. Dalším rizikovým faktorem jsou stravovací návyky a životní styl. Kouření má samozřejmě vliv negativní. Dieta s vyšším obsahem tuku a s nadbytečným příjmem červeného masa či vitamínu E přispívá ke vzniku onemocnění (Šlampa, 2007, s. 287) (NPOP, 2016) (ČUS, 2012).

2.6 Klinické příznaky

Klinické příznaky u pacientů s karcinomem prostaty závisí na rozsahu onemocnění. Časná stádia onemocnění mají asymptomatický průběh. Pokud ovšem KP progreduje, tak většinou spolu s benigní hyperplázií prostaty a jsou přítomné symptomy dolních močových cest. V pokročilých stádiích jsou klinické příznaky spojené s útlakem, kdy karcinom o velké velikosti způsobuje obstrukci krčku močového měchýře a močové trubice. Mezi časté symptomy patří nykturie, polakisurie, urgentní močení, protrahované a přerušované močení, pocit neúplného vyprázdnění měchýře a akutní retence moči. Při prorůstání KP do okolí se vyskytuje hematurie, inkontinence, erektilní dysfunkce a bolesti v oblasti perinea nebo v suprapubické oblasti.

V pokročilých stádiích s metastázami se vyskytují bolesti kostí, často v oblasti páteře, pánve, v žebrech a stehenních kostech. Kompresí míchy vzniká následná paraplegie. Objevuje se přítomnost anémie, hematurie, hemospermie, patologických fraktur a hubnutí. Obstrukcí vzniká renální insuficience a při metastatickém postižení lymfatických uzlin je přítomný lymfedém dolních končetin (Kliment, 2012, s. 209 - 210).

2.7 Prevence

Z důvodu nejednoznačného potvrzení přesné příčiny a mechanismu vzniku, nelze stanovit ani prevenci karcinomu prostaty. Obecně je doporučen zdravý životní styl a vhodné stravování se zvýšeným příjmem ovoce, zeleniny a ryb. Jako sekundární prevence jsou důležité preventivní kontroly u mužů starších 40 let (ČUS, 2012).

2.8 Diagnostika

Při pátrání po karcinomu prostaty se využívá jako primární metoda vyšetření per rectum (DRE), vyšetření prostatického specifického antigenu (PSA) a transrektální ultrasonografie (TRUS) zejména pro navigaci biopsie. Pro stanovení rozsahu onemocnění se uplatňuje počítačová tomografie (CT) a magnetická rezonance (MRI), která dnes zaujímá i významný postoj při primární diagnostice karcinomu prostaty. Metody nukleární medicíny či prostý RTG snímek hrudníku slouží k určení metastatického postižení (Hradil et al., 2014, s. 15).

2.8.1 Vyšetření per rektum (DRE)

Základní a nejstarší diagnostickou metodou je vyšetření per rectum, kdy lékař přes stěnu rekta nahmatá dorzální část prostaty, její periferní zónu, ve které se objevuje až 90 % karcinomů.

Normální prostata, je symetrická, pevná a dobře ohraničená, je elastická s hladkým povrchem a není patrné její zvětšení. Kdežto prostata postižená karcinomem ztrácí svou elasticitu, homogenitu i ohraničení. Na pohmat je její stěna zvětšená a asymetrická s ložisky. Typická je tuhá až tvrdá konzistence (Kaplan, Belej a Köhler, 2010, s. 68).

2.8.2 PSA

Prostatický specifický antigen je glykoprotein uvolňovaný epiteliálními buňkami acinů a ductů jak zdravé, tak i nádorové prostatické tkáně, není tedy specifický pouze pro karcinom. Vyskytuje se o vysoké koncentraci především ve spermatu (0,2 – 0,5 mg/ml) a jeho funkcí je udržovat sperma v tekuté formě.

V séru se celkové PSA vyskytuje ve dvou formách, jako *volný, nebo vázaný na alfa-2-makroglobulin a alfa-1-antichymotripsin*. Laboratorně stanovitelný je PSA vázaný na *alfa-1-antichymotripsin* a ve volné, nevázané formě. PSA vázaný s alfa-2-makroglobulinem nelze laboratorně detekovat. Zvýšenou hladinu PSA mohou v dnešní době odhalit testy s citlivostí až 0,001 ng/ml, což vede k přesnější diagnostice KP (Kaplan, Belej a Köhler, 2010 s. 68). Zároveň však může být hladina PSA zvýšena i u jiných nenádorových onemocnění prostaty jako jsou záněty, *BHP, akutní retence moči, ale i po některých urologických manipulacích* (Hradil et al., 2014, s. 15). Za hraniční hodnotu je považována hladina 4 ng/ml, nicméně musíme brát v úvahu, že až 20 % pacientů s KP má hodnotu PSA nižší. Tudíž jakákoliv hodnota PSA nemůže vyloučit přítomnost karcinomu.

Za cílem zlepšit specifitu a senzitivitu vyšetření byly do praxe uvedeny následující parametry odvozené od PSA, které mohou značně přispívat k detekci a rozeznat KP od jiných onemocnění.

Věkově specifický PSA

Hladina PSA se s věkem zvyšuje přibližně o 0,04 ng/ml/rok (Lukeš et al., 2001, s. 114). *U mužů ve věku 40-49 let je za normální považováno PSA -2,5 ng/ml, ve věku 50-59 – 3,5 ng/ml, ve věku 60-69 – 4,5 ng/ml a u mužů ve věku 70-79 – 6,5 ng/ml* (Lukeš, 2016, s. 6).

Poměr volného/celkového PSA

Poměr volný/celkový prostatický specifický antigen (f/t PSA) je u pacientů s KP signifikantně nižší, než u pacientů s benigní hyperplazií prostaty. Určení hraniční hodnoty podílu volného PSA pro klinickou praxi je komplikováno částečnou závislostí podílu volného PSA na věku pacienta, velikosti prostaty a koncentraci celkového PSA. Je doporučena hraniční hodnota 25 % volného PSA.

PSA denzita (PSAD) je definována jako podíl hodnoty celkového PSA (ng/ml) a objemu prostaty (cm³). PSAD je u pacientů s KP vyšší oproti nemocným bez nálezu KP (Lukeš, 2016, s. 6-7). Doporučená hraniční hodnota je 0,1.

PSA denzita přechodné zóny (PSAD – TZ)

Obdobně jako PSAD lze stanovit také parametr PSAD – TZ (poměr PSA a objemu přechodné zóny). Doporučená hraniční hodnota je 0,35.

PSA velocita (PSAV)

PSAV vyjadřuje vzestup hladiny PSA v určitém časovém období. Doporučená hraniční hodnota je 0,75 ng/ml/rok (Lukeš, 2016, s. 7).

PSA doubling time (PSADT)

PSADT je čas během kterého dojde ke zdvojnásobení koncentrace PSA v séru. Ve srovnání s PSA velocitou je PSADT parametr nezávislý na původní hodnotě PSA. Je využíván zejména při monitorování recidivy KP po definitivní terapii (radikální prostatektomie, radio-terapie) (Lukeš, 2016 s. 7) (Lukeš et al., 2001, s. 116 -117).

PSA se považuje za nejlépe dostupný nádorový marker a jeho zvýšená hladina je indikací biopsie (Kaplan, Belej a Köhler, 2010, s. 69).

2.8.3 Transrektální ultrasonografie (TRUS)

Základem pro detekci karcinomu prostaty jsou vysokofrekvenční sondy, které byly v minulosti vyvinuty pro vyšetřování onemocnění konečníku. Od 60. let metoda slouží i k vyšetření prostaty a v některých případech v kombinaci s vyšetřením per rectum umožňuje dobře zhodnotit rozsah postižení karcinomem. Poskytuje lepší anatomické informace o prorůstání nádoru přes vazivové pouzdro a stav semenných váčků (Kaplan, Belej a Köhler, 2010 s. 69). Asi 70 % karcinomů prostaty je při použití TRUS hypoechogenních, ostatní jsou isoechogenní a vzácně pak hyperechogenní (Matoušková, 2008, s. 282).

Ke konkretizaci ultrasonografických nálezů slouží trojrozměrné rekonstrukce, barevné mapování se zobrazením směru průtoku a hodnocení hustoty průtoku. Nejeftektivnější metodou je sonografie s aplikací kontrastních látek ve formě mikroskopických plynových bublin,

kteře jsou menší než erytrocyty a lze jimi hodnotit hustotu mikrocirkulace nádorové tkáňe díky odlišnému sycení od tkáňe normální. Další speciální metodou je sonoelastografie, která využívá rozdílné pružnosti tkáňe. Hlavní význam má TRUS při navigaci biopsie prostaty (Kaplan, Belej, Köhler, 2010 s. 69).

2.8.4 Biopsie

Diagnóza KP musí být vždy potvrzena histologickým nálezem. Biopsie je invazivní vyšetření, které tedy definitivně vyloučí nebo potvrdí přítomnost karcinomu a umožní stanovit hodnoty Gleasonovo skóre.

Základem systematické biopsie je odběr minimálně šesti vzorků (sextantová biopsie) vějířovitě z celé prostaty nebo přímo z podezřelé oblasti 2 – 3 reprezentativní vzorky. Počet odebraných vzorků je však individuální a u multiplikovaných biopsií může obsahovat 18 i více vzorků, jelikož při stanovení počtu bioptických vzorků záleží na objemu prostaty a věku pacienta.

Důležitá je lokalizace jednotlivých vzorků, zacílení primární biopsie do periferní zóny, snaha o rovnoměrné rozložení jednotlivých vzorků a zachycení pouzdra prostaty (Belej, 2009, s. 287-289). Jedná se o ambulantní zákrok v lokální anestezii či analgosedaci a provádí se transrektálně nebo transperineálně. Odběr je zajištěn manuálně nebo mechanicky ovládanou jehlou tru-cut (Matoušková, 2008, s. 282).

Re-biopsie je indikována u pacientů s negativním nálezem a zároveň zhoršením palpačního nálezu při DRE nebo stále se zvyšující hladiny PSA (Hradil et al., 2014, s. 17).

2.8.5 Molekulárně genetické metody

Významně zvýšená exprese PCA3 je právě v nádorové tkáni a to již v časných fázích onemocnění i u uzlinových a kostních metastázách karcinomu. Tím se na rozdíl od PSA zlepšuje schopnost odlišit nádorové buňky od nenádorových. Komplikací je nedostupnost proteinu kódovaného PCA3 a složité laboratorní vyhodnocení. Přesto je PCA3 významným markerem a patří mu budoucnost. V diagnostice krve a tekutin souvisejících s prostatou zejména první porce moči po masáži prostaty, v níž se nachází nejvíce prostatických a uretrálních bu-

něk je PCA3 již klinicky dostupným a nezávislým faktorem, který zvyšuje pravděpodobnost nálezu (Belej et al., 2010, s. 82-83) (Kaplan, Belej a Köhler, 2010, s. 16).

2.8.6 Magnetická rezonance

Magnetická rezonance (MR) má vysokou tkáňovou rozlišovací schopnost a proto je vhodnou metodou pro diagnostiku karcinomu prostaty. Nejlépe se dá zachytit v T2 vážených obrazech se sekvencemi DWI MRI (diffusion weighted imaging) a DCE MRI (dynamic contrast enhanced). U tumorózní infiltrace, zánětu nebo fibróz bývá v periferní zóně, v T2 váženém obraze snížený signál, kdežto u zdravé prostaty je periferní zóna hypersignální.

Pro zvýšení specifity vyšetření je vhodná MR spektroskopie. Jde o sledování metabolismu citrátu a cholinu. U pacientů s KP je hladina citrátu velice nízká a naopak hladina cholinu je zvýšená (Ryznarová et al., 2009 s. 82-84).

MRI v současnosti poskytuje detailní zobrazení prostaty a informace o rozsahu onemocnění. Uplatňuje se i v primární diagnostice pro navigaci biopsie a s použitím endorektální cívky se stává velice přesným vyšetřením (Hradil et al., 2014, s. 17).

2.8.7 Počítačová tomografie

Počítačová tomografie (CT) své místo zaujímá v diagnostice rozsahu primárního nádoru, jelikož nemá vysokou tkáňovou rozlišovací schopnost pro měkké tkáně, jako MR. Dokáže odhalit tumor až v pokročilém stádiu (T3b, T4) a v primární diagnostice karcinomu se neuplatňuje (Ryznarová et al., 2009 s. 82).

2.8.8 Nukleární medicína

K odhalení metastatického postižení je standardem kostní scintigrafie pomocí ^{99m}Tc značených disfosfonátů. Osteotropním radiofarmakem je možné zobrazit metabolické změny v kostní tkáni. Po intra venózní aplikaci metylendifosfonátu ^{99m}Tc -MDP nebo hydroxymetylendifosfonátu ^{99m}Tc -HDP se tyto komplexy naváží na povrch hydroxyapatitových krystalů. Intenzita akumulace radiofarmaka závisí na vaskularitě a osteoblastické aktivitě kostní tkáně, která je u metastazovaného skeletu značně zvýšena (Kupka et al., 2007, s. 117).

Scintigrafie je indikována u pacientů s PSA > 20 ng/ml nebo s nízce diferencovaným karcinomem a také u lokálně pokročilých karcinomů (Hradil et al., 2014, s. 17).

Pro citlivější detekci se uplatňují hybridní přístroje, jako je SPECT/CT a u nejednoznačných případů, zda se jedná o kostní metastázy, se pro kvalitnější zobrazení využívá PET/CT s použitím [¹⁸F] fluoridu sodného. Další možností je ¹⁸F fluorodeoxyglukóza (FDG). FDG má zvýšenou akumulaci v buňkách maligních tumorů včetně anaplastických forem karcinomu, vzhledem k jejich vysoké glykolytické aktivitě. Pro rozlišení zda se jedná o karcinom prostaty nebo benigní hyperplazii se uplatňuje PET/CT s použitím [¹¹C] metylcholinu, který je vhodný i pro restaging při podezření na recidivující karcinom. Podobnou farmakokinetiku jako [¹¹C] methylcholin má i [¹⁸F] fluoromethylcholin a jeho úloha je zejména při biochemické recidivě. Na rozdíl od [¹⁸F] fluoridu sodného je možné pomocí obou těchto radiofarmak zobrazit metastázy i mimo skelet.

PET/CT nám díky jeho stálému vývoji poskytuje kvalitnější zobrazení než SPECT a SPECT/CT, ale vzhledem k rozmanitosti karcinomu prostaty nelze jednoduše upřednostnit jedno radiofarmakum (Bělohávek, 2012, s. 206-212).

2.9 Staging – TNM klasifikace

Pro stanovení správné léčebné strategie, je nutné znát stádium nádorového onemocnění – *staging*. V současnosti je pro hodnocení užívána univerzální a mezinárodně uznaná TNM klasifikace. Byla vypracována mezinárodní organizací UICC (*International Union Against Cancer*) a je pravidelně revidována. Systém TNM klasifikace přesně definuje velikost primárního nádoru T (tumor), postižení uzlin N (noduli) a výskyt vzdálených metastáz M (metastases) (Hynková a Šlampa, 2012, s. 12).

Tab. 1: TNM klasifikace - staging onemocnění (Zdroj: Sobin, Gospodarowicz a Wittekind, 2011, s. 196)

T	Primární nádor
TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
T1	klinicky nezjistitelný nádor, ani palpačně, ani zobrazovacími vyšetřovacími metodami
T1a	nádor zjištěn náhodně histologicky v 5 % nebo méně resekované tkáně
T1b	nádor zjištěn náhodně histologicky ve více než 5 % resekované tkáně
T1c	nádor zjištěn při punkční biopsii (např. při zvýšené sérové hladině PSA)
T2	nádor omezen na prostatu
T2a	nádor postihuje polovinu jednoho laloku nebo méně
T2b	nádor postihuje více než jednu polovinu jednoho laloku, ne však oba laloky
T2c	nádor postihuje oba laloky
T3	nádor se šíří přes pouzdro prostaty
T3a	extrakapsulární šíření (jednostranné nebo oboustranné) včetně mikroskopického poškození hrdla močového měchýře
T3b	nádor infiltruje semenný váček
T4	nádor je fixován nebo postihuje okolní struktury jiné než semenné
	váčky: zevní sfingter, rektum, mm. Levatores a/nebo stěnu pánve
N	Regionální mízní uzliny
NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	metastázi v regionálních mízních uzlinách
M	Vzdálené metastázy
MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	bez vzdálených metastáz
M1	vzdálené metastázy
M1a	jiná než regionální mízní uzlina
M1b	kost (i)
M1c	jiné lokalizace

2.10 Grading – Gleasonovo skóre

Histopatologický grading je u karcinomů prostaty stanoven pomocí tzv. Gleasonova skóre (Hynková a Šlampa, 2012, s. 167). Tento systém hodnotí z bioptických vzorků *architektonické uspořádání nádorových ložisek* a dle diferenciacie jsou pak nádory rozděleny do pěti stupňů. Gleasonovo skóre je součtem dvou různě diferencovaných okrsků buněk. Stupeň nejvíce zastoupeného typu ve vzorcích je uveden jako první a druhý nejčastější typ je uveden jako druhý. *Relativně příznivé skóre je v rozpětí 2-4, rizikové 5-7, nepříznivé 8-10* (Lukeš, 2016, s. 3).

Tab. 2: Gleasonovo skóre - grading onemocnění (Zdroj: Sobin, Gospodarowicz a Wittekind, 2011, s. 198)

<i>GX</i>	<i>stupeň diferenciacie nelze hodnotit</i>
<i>G1</i>	<i>dobře diferencovaný (lehká anaplazie) (Gleason 2-4)</i>
<i>G2</i>	<i>středně diferencovaný (střední anaplazie) (Gleason 5-6)</i>
<i>G3-4</i>	<i>nízce diferencovaný/nediferencovaný (výrazná anaplazie) (Gleason 7-10)</i>

Tab. 3: Rozdělení do stádií (Zdroj: Sobin, Gospodarowicz a Wittekind, 2011, s. 198)

Stadium 1	<i>T1, T2a</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
Stadium 2	<i>T2b, T2c</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
Stadium 3	<i>T3</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
Stadium 4	<i>T4</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
	<i>jakékoliv T</i>	<i>N1</i>	<i>M0</i>
	<i>jakékoliv T</i>	<i>jakékoliv N</i>	<i>M1</i>

2.11 Léčba karcinomu prostaty

Při rozhodování o léčbě nově diagnostikovaného karcinomu prostaty závisí na mnoha okolnostech. V první řadě lékař musí posoudit závažnost onemocnění podle TNM klasifikace o stupni rizika na podkladě histopatologické verifikace, hladin PSA a stupni Gleasonova skóre.

Dále se bere v úvahu věk pacienta a předpokládaná délka přežití, možné polymorbidity a celkový zdravotní stav i životní styl pacienta.

V současné době se pro lokalizovaný karcinom časného stádia uplatňuje aktivní sledování a k dispozici jsou i tři standardní metody léčby. Jmenovitě jsou to radikální prostatektomie (RAPE), zevní radikální radioterapie (ERT) a intersticiální brachyradioterapie. Jsou vhodné pro pacienty s dobou přežití nad 10 let. Kurativní radioterapii i brachyradioterapii je možné použít jako samostatnou léčbu nebo v jejich vzájemné kombinaci. U pacientů s nízkým rizikem dosáhneme zhruba srovnatelných výsledků všemi třemi metodami, avšak intersticiální brachyterapie se uplatňuje nejlépe, kdežto u pacientů se středním a vysokým rizikem má naopak značně lepší výsledek léčby RAPE a ERT. Obě zmíněné metody vykazují podobné výsledky léčby, jediný rozdíl je zaznamenán v rozsahu pozdních komplikací.

Pacienty s karcinomem prostaty středního rizika a výhledem přežití nad 10 let je možné léčit radikální radioterapií, brachyradioterapií a nebo radikální prostatektomií s doplněním o lymfadenektomii. Převažuje zde opět radikální radioterapie v kombinaci s brachyterapií nebo hormonální léčbou. Doplněním radioterapie o hormonální léčbu po dobu 4 až 6 měsíců se dosahuje v tomto případě lepších výsledků než samotná radioterapie či brachyterapie.

U pacientů s vysoce rizikovým KP a pětiletým přežitím se indikuje radioterapie s denní lokalizací spolu s hormonální léčbou. Radioterapie s androgen deprivační terapií, která může trvat 2 až 3 roky a vykazuje zlepšení výsledků léčby. U velmi rizikových onemocnění s postiženými uzlinami a vzdálenými metastázami se přistupuje k trvalé ablaci androgenů pomocí orchiektomie nebo aplikace LHRH analog. Pakliže tato první linie hormonální léčby není již efektivní, musí se přistoupit k léčbě druhé linie, spočívající v přidání antiandrogenů k léčbě paliativní. Pokud se však nádor stane hormonálně refrakterním, přistupuje k chemoterapii, která dokáže onemocnění ještě ovlivnit (Šlampa, 2007, s. 289) (Dvořák, 2014, s. 19-21).

2.11.1 Strategie léčby

Stadium I

Sledování – watchful waiting (pečlivé sledování, aktivní sledování)

Intervenci uvážit u mužů s životní perspektivou delší než 10 let a obvykle mladších 60 let (léčebné modality jako u stadia II).

Stadium II

Radikální prostatektomie

Zevní radioterapie

Intersticiální implantace radioizotopů (^{125}I , ^{103}Pd)

Sledování (vybraní pacienti, vyšší věk, Geasonovo skóre 2-6)

Stadium III

Zevní radioterapie (uvážit přidání hormonální léčby + radikální prostatektomie)

Hormonální manipulace (orchiektomie/LHRH analoga)

Radikální prostatektomie (vybraní pacienti; zvážit adjuvantní radioterapii u pT3s přihlédnutím na hodnotu Gleasonova skóre a při detekovatelném PSA 4-8 týdnů po radikální prostatektomii).

Stadium IV

Hormonální manipulace (orchiektomie/LHRH analoga)

Hormonální manipulace (orchiektomie/LHRH) a uvážit zevní radioterapii u pacientů s (dobrou odpovědí na ablaci androgenů, nižšího věku, solitárním či mikroskopickým postižením uzlin).

Pozitivní uzliny N1

Hormonální manipulace; individuální zvážení zevní radioterapie

Metastatické onemocnění M1

Hormonální manipulace (orchiektomie/LHRH analoga)

Hormonální manipulace druhé linie

Chemoterapie u hormonálně refrakterního onemocnění

Paliativní chirurgie, paliativní radioterapie

(Šlampa, 2007, s. 289-290) (Hynková a Šlampa, 2012, s. 169)

2.11.2 Sledování

Zavedením systémového skrínigového vyšetření u mužů na karcinom prostaty s pomocí PSA se zvýšila incidence malých, nízko rizikových, karcinomů prostaty, které by se jinak během života klinicky neprojevíly ani nediagnostikovaly. Nicméně řada mužů s takto diagnostikovaným onemocněním byla ihned léčena kurativní léčbou, která pro pacienta nepřináší žádný užitek, naopak často negativně ovlivňuje kvalitu života. Aby se snížil počet zbytečně léčených pacientů s velmi nízkým rizikem, byly navrhnuté dvě konzervativní metody: odložená léčba (watchful waiting) a aktivní sledování pacienta. Odložená léčba znamená konzervativní postup bez aplikace jakékoliv léčby až do příznaků lokální nebo systémové progresse, kdy začíná paliativní léčba.

Aktivní sledování spočívá pouze v pravidelné kontrole pacienta s nově diagnostikovaným karcinomem prostaty nikoliv jeho bezprostřední léčby po stanovené diagnóze. Kurativní léčba je takto posunuta do období kdy, pacient splňuje kritéria, které klasifikují progresi onemocnění. Nutností je poučení pacienta o možném postupu a pravidelná půlroční kontrola hladiny PSA a v 18 měsíčním intervalu je prováděna rebiopsie. Pokud se tímto vyšetřením potvrdí zhoršení progresse onemocnění, nebo pacient sám dříve vyžaduje, je na řadě aktivní kurativní léčba. Sledováním onemocnění je možné snížit výskyt metastatického onemocnění a redukovat tak mortalitu (Klimet, 2012, s. 211).

2.11.3 Radikální prostatektomie (RAPE)

Radikální prostatektomie je chirurgické odstranění prostaty se semennými vajíčky. Je standardním kurativním výkonem pro pacienty s lokalizovaným, nízce a středně rizikovým KP a její použití přibývá i u vysoce rizikových KP. Je vhodná pro pacienty s předpokládanou dobou přežití nad 10 let a překážkou operace není ani diabetes mellitus nebo ischemická choroba srdeční. V současné době je mimo otevřené operace snahou operovat KP minimálně invazivními technikami s minimálními krevními ztrátami. Používá se laparoskopie a roboticky asistovaná (da Vinci) RAPE, která dovoluje 3D vnímání objemu s možným zvětšením a eliminací třesu při výkonu (Macek, 2014, s. 11-12). Pokud si pacient zvolí chirurgickou léčbu, je tu možnost transperitoneálního nebo retropubického přístupu k prostatě, nicméně postup a základní kroky výkonu se těmito přístupy nijak neliší. Retropubický přístup je však více šetrný

s menším rizikem poranění a při transperitoneálním přístupu se dá lépe provést rozšířená pánevní lymfadenektomie, která je častou součástí RAPE.

Pacient leží na zádech. Po běžné přípravě operačního pole je zaveden močový katetr.

Sekcí či laparoskopicky je zpřístupněn spatium retopubicum tzv. Retziuv prostor, kde je tupě vypreparován a uvolněn močový měchýř a endopelvická fascie. Po tomto uvolnění přichází neproblematičtější část výkonu, kdy operatér v oblasti apexu prostaty přeruší pubo-prostatická ligameta, venózní svazek, uretru a preparuje nervově-cévní svazek, pokud je-li preparace indikována.

V dalším kroku je uvolněna prostata od rekta a hrdla močového měchýře s ošetřením cév a následuje preparace semenných váčků. Po resekci se hrdlo močového měchýře zašívá vstřebatelnými stehy. Do Retziova prostoru se vkládá drén a katetr je po dobu 5-7 pooperačních dnů zanechán. Výkon je celkem dobře snášen a přítomnost pooperačních bolestí se dá běžně zvládnout.

Již zmíněná lymfadenektomie je chirurgické zajištění postižených lymfatických uzlin a se provádí u pacientů s pokročilým onemocněním.

Po operaci mohou v blízké době nastat komplikace jako je krvácení či infekce a k dlouhodobým komplikacím patří zejména erektilní dysfunkce a inkontinence pacienta.

Je prokázáno, že RAPE u pacientů s karcinomem v pokročilém stádiu či metastázami v uzlinách má kurativní výsledky (Grepl, 2010, s. 72-73).

2.11.4 Radioterapie

Radioterapie (RT) je základní součástí oboru radiační onkologie a má nezastupitelné postavení v léčbě onkologických onemocnění. V průběhu onemocnění podstoupí ozáření až 70 % onkologických pacientů (Hynková a Šlampa, 2012, s. 28). RT využívá k likvidaci nádorové tkáně ionizujícího záření. V současné době se k léčbě aplikuje především elektromagnetického záření (gamma, X), urychlených elektronů a nově i protonů, neutronů a lehkých iontů – tzv. hadronová terapie (Hynková a Šlampa, 2012, s. 103). Obecně se RT dělí dle *polohy zdroje záření na zevní (externí) radioterapii (teleterapii, ERT) a brachyradioterapii (brachyterapii, BRT)*. Dále se dělí také podle léčebného záměru na kurativní, adjuvantní, neoadjuvantní, paliativní a nenádorovou (Hynková, Doleželová a Šlampa, 2009, s. 1).

Kurativní neboli radikální radioterapie má za cíl zcela eliminovat nádorové ložisko a tím vyléčit nemocného. Je primární volbou a u KP má stejnou efektivitu jako léčba chirurgická a umožňuje zachovat funkci daného orgánu. Léčba běžně trvá 6 až 8 týdnů a aplikuje se maximální možná dávka záření (60 – 80 Gy) ve standardní frakcionaci s přijatelnou mírou závažných komplikací. Nachází uplatnění jako samostatná léčba např. u kožních nádorů a karcinomů prostaty. Dále v kombinaci s brachyterapií zejména u gynekologických malignit (Hynková, Doleželová a Šlampa, 2009 s. 4) nebo v kombinaci s chemoterapií. Spojením radioterapie s dalšími protinádorovými modalitami lze totiž dosáhnout vyšších dávek v nádorovém objemu.

Cílem adjuvantní (pooperační) radioterapie je eradikovat předpokládanou zbytkovou mikroskopickou chorobu. Tím se snižuje riziko vzniku lokální či regionální recidivy onemocnění, což může vést k ovlivnění celkové doby přežití. Provádí se u pacientů po chirurgickém výkonu nebo po systémové terapii. Dávky jsou oproti kurativní radioterapii nižší a standardní frakcionace zůstává (Hynková a Šlampa, 2012, s. 29).

Neoadjuvantní (předoperační) radioterapie má za cíl zmenšit nádorový objem před operačním výkonem, čímž se dosáhne operability u dříve inoperabilního tumoru nebo zmenšení rozsahu operačního výkonu. *Zároveň je sníženo riziko diseminace při manipulaci v operované oblasti.* Často se aplikuje spolu s chemoterapií. Po normofrakcionaci je před radikálním chirurgickým výkonem až 6 týdenní pauza. Hlavní přínos má v léčbě karcinomů jícnu a plic nebo u sarkomů měkkých tkání (Hynková a Šlampa, 2012, s. 29).

Cílem paliativní radioterapie je odstranění či zmírnění symptomů nádorového onemocnění (zejména bolesti) a tím zlepšení kvality života u nevléčitelného pacienta. Prodloužení délky života je až cílem sekundárním. Indikací k paliativní léčbě je metastatické postižení ve skeletu, mozku nebo uzlinách. Celková dávka je obvykle nižší než u kurativní léčby. Aplikuje se hypofrakcionačním režimem nebo akcelerovaně a u pacientů s dlouhodobým záměrem normofrakcionací vyšších dávek. Pokud je u pacientů předpokládána krátká doba přežití je možné použít i jednorázové ozáření vysokou dávkou (6 – 8 Gy v jedné ozařovací frakci) (Hynková, Doleželová a Šlampa, 2009 s. 5).

Nenádorová radioterapie pomáhá nemocnému ulevit od obtíží způsobených nenádorovým onemocněním. Většinou se jedná o degenerativní onemocnění pohybového aparátu. Ozáření jednotlivou a co nejmenší, ale nejefektivnější dávkou na nezbytně nutnou velikost objemu má na tkáň analgetický účinek, který nastupuje rychle a trvá. Tato metoda je indikována až po vyčerpání všech standardních metod pokud byly neúčinné. Je nutno vzít v úvahu všechna rizika spojená s ozařováním, zejména možné vedlejší účinky, celkový stav a věk pacienta.

2.11.4.1 Zevní radioterapie

Při zevní radioterapii je zdroj záření ve vzdálenosti 80 – 100 cm od těla pacienta popřípadě od osy rotace ozařovacího přístroje. Cílem je dodání potřebné dávky ionizujícího záření do tumoru. V současné době je jako ozařovač nejvíce rozšířený lineární urychlovač. Od izotopových ozařovačů se odstupuje. Lineární urychlovač (LU, LINAC – linear accelerator) působením vysokého elektrického napětí a vysokofrekvenčními elektromagnetickými vlnami urychlí nabitě částice v lineární trubici s rostoucím nebo střídavým napětím. Zdrojem vysokofrekvenční energie je magnetron nebo klystron. Částice (elektrony) jsou do urychlovacího systému emitovány z elektronového děla. Jakmile elektrony dosáhnou požadované rychlosti, jsou magnetickým polem vychýleny a lze je použít jako tenký svazek k ozáření tzv. elektronová terapie anebo na anodovém konci urychlovací trubice je wolframový terčik, jehož interakcí s urychlenými elektrony vzniká svazek vysokoenergetického brzdného RTG záření (X záření). Tento svazek vychází z urychlovacího systému do ozařovací hlavičky, kde je pomocí filtru homogenizován a potom tvarován pomocí kolimačního systému, aby bylo vyhověno požadavkům na ozáření cílového objemu. Místo výroby individuálních stínících bloků se dnes už výhradně používá vícelamelový kolimátor (MLC – multi leaf colimator).

Výsledný fotonový svazek záření proniká do cílového objemu přes kůži a to zpravidla z několika různých směrů – polí (Hynková a Šlampa, 2012, s. 103) (Dorotík, 2006, s. 40-42) (Spurný a Šlampa, 1999, s. 74-75).

2.11.4.2 Frakcionace

Celková předepsaná radioterapeutická dávka, kterou pacient obdrží je aplikována jednorázově anebo je rozložena na jednotlivé dávky tzv. frakce. Rozložení dávky má zásadní radiobiologický efekt, jelikož mezi frakcemi dochází u buněk zdravých tkání k reparaci a regeneraci. Buňky tumorózní mají regenerační schopnost omezenou. Dochází tedy k lepším destruktivním účinkům nádorové tkáně s ponecháním dostatečného množství zdravých buněk k zachování jejich repopulace.

Na základě dřívějších zkušeností lékařů a později i výpočtem, je optimální dávka na frakci 1,8 - 2 Gy, 1-krát denně, 5-krát v týdnu do celkové dávky 60 – 70 Gy tzv. normofrakcionace. Standardně se tedy pacient ozařuje 25 – 35 frakcemi během 5 – 7 týdnů.

Pokud se v jedné frakci aplikuje dávka vyšší než 2 Gy a počet frakcí se tím za týden sníží, jedná se o hypofrakcionaci. Jednotlivé vyšší dávky vedou k rychlejšímu nástupu účinků radioterapie a celková předepsaná radioterapeutická dávka je obvykle nižší a doba ozařování se zkracuje. Při kurativním ozařování se hypofrakcionačním režimem výrazně zvyšuje riziko pozdních nežádoucím účinkům, z toho důvodu se používá pouze při paliativní radioterapii.

Pokud se v jedné frakci aplikuje dávka nižší než 2 Gy a počet frakcí na den je zvýšen, jedná se hyperfrakcionační režim. Doba ozařování zůstává stejná a mezi frakcemi musí být minimálně 6 hodin pauza. U hyperfrakcionace může být celková dávka vyšší a indikuje se u rychle proliferujících nádorů.

Akcelerovaná frakcionace spočívá ve zkrácení celkové doby ozařování se zachováním stejné dávky jako u normofrakcionačního režimu, což přispívá ke zvýšení lokálního účinku léčby. Snahou je zamezit akcelerované repopulaci klonogenních nádorových buněk, ke které dochází při normofrakcionaci kolem patnácté frakce. Opakem akcelerovaného režimu je protražovaná frakcionace, při níž se celková doba ozáření prodlužuje a dávka na frakci bývá nižší. Klinicky se protrakce uplatňuje u vysoce radiosenzitivních tumorů a velkoobjemového ozáření.

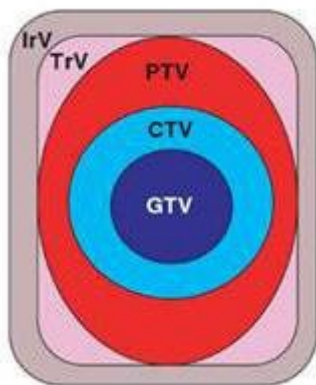
Jednotlivé frakcionační režimy se mohou mezi sebou ještě kombinovat. Pojem normofrakcionovaná akcelerace znamená ponechání stejné celkové dávky i doby trvání léčby jako u normofrakcionace při současném zvýšení dávky na frakci. Hyperfrakcionovaná akcelerace rozděluje vysokou denní dávku do několika frakcí, čímž je snížena pozdní morbidita.

Další variantou ozáření je tzv. konkomitantní boost při kterém je standardní denní frakce rozložena na dvě. V první frakci je zářen vlastní tumor spolu s regionálními lymfatickými uzlinami a ve druhé frakci je zářen tumor samotný. Tím se zkracuje doba léčby při dostatečně vysoké dávkové distribuci. Speciálním druhem konkomitantního boostu je simultánní integrovaný boost (SIB). Frakcionační dávka je u SIB optimálně rozvržena pomocí IMRT tzv. nehomogenní ozáření, kdy během jedné frakce je v oblasti vlastního nádoru dosaženo maximální dávkové distribuce a v oblasti mikroskopického šíření nádoru je předepsaná dávka nižší. (Hynková, Doleželová a Šlampa, 2009 s. 11)

2.11.4.3 Cílový objem

Cílový objem je oblast složená z několika objemů obklopujících vlastní nádor, do nichž chceme dopravit maximální možnou radiační dávku a zapříčinit tak destrukci nádorové tkáně. V radioterapii má definice cílového objemu zásadní význam pro úspěšnou léčbu.

Vyžaduje přesné vymezení ozařovaného objemu a podle doporučení ICRU report 50 a 62 (*The International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993*) jsou definovány tyto základní objemy:



Obr. 5: Cílové objemy (Zdroj: Barrett et al. 2009, s. 9.)

Nádorový objem – GTV (Gross Tumor Volume) je objem vlastního nádoru, který je prokázán klinicky nebo diagnostickými zobrazovacími metodami. S použitím dosavadních standardních zobrazovacích metod však v případě karcinomu prostaty tento objem definovat nelze. Kolem GTV popřípadě kolem jeho lůžka po operaci se může objevovat mikroskopické šíření nádoru, které se nazývá jako **klinický cílový objem – CTV (Clinical Target Volume)**.

Přítomnost mikroskopické diseminace nádoru lze určit na základě histologického nálezu nikoliv však diagnostickými metodami.

CTV je objem zahrnující GTV a lem, v němž by mohlo potencionálně docházet k mikroskopické diseminaci nádoru do okolí. Při stanovení CTV se bere v potaz invazivita nádoru a schopnost jeho šíření do lymfatických uzlin a přilehlých tkání.

Podle míry rizika se stanovuje způsob léčby. Samotná prostata či prostata s bazí semenných váčků se ozařuje v případě nízkého rizika. Při vyšším stupni rizika zahrnuje ozařování prostaty a celých semenných váčků, v některých případech i regionální lymfatické uzliny.

CTV je doplněn další vnitřní lem – IM (Internal Margin), který vyrovnává případné nepřesnosti spojené s fyziologickými pohyby pacienta (úbytek váhy, náplň močového měchýře a rekta, dýchací pohyby). SM – (Set up Margin) je lem přihlížející k nepřesnostem při nastavení nemocného.

Plánovací cílový objem – PTV (Planning Target Volume). PTV je součtem objemů GTV, CTV, IM a SM a celá jeho oblast by měla být pokryta předepsanou radiační dávkou. Velikost lemu PTV je 10 - 20 mm od CTV a vnější hranice PTV jsou přesně vymezeny (Šlampa, 2007, s. 292-293) (Šlampa, 2014, s. 8-11) (Binarová, 2010, s. 15).

2.11.4.4 Kritické orgány

Organs at Risk (OAR) jsou všechny důležité a zdravé orgány, u kterých by mohlo radiací dojít k poškození. Cílem radioterapie je dodat do cílového objemu optimální dávkou distribuci a zároveň maximálně šetřit okolní zdravé tkáně a kritické orgány.

Při léčbě KP se jedná o tyto rizikové struktury: rektum, močový měchýř, hlavice femurů, klíčky tenkého střeva a bulbus penisu. Kurativní radioterapie je významně ovlivněna radiosenzitivitou těchto orgánů. Obecný limit pro rektum je 70 Gy maximálně ve 25 % jeho objemu, močový měchýř může dostat dávku 70 Gy maximálně do 35 % jeho objemu a hlavice femurů mohou obdržet dávku 50 Gy v 5 % objemu. Při splnění obecných limitů by nemělo docházet k závažným postradiačním komplikacím (Šlampa, 2007, s. 293) (Šlampa, 2014, s. 11).

2.11.4.5 Ozařovací techniky

Na základě anatomického uložení cílových a kritických orgánů je pro každého pacienta zvolena vhodná ozařovací technika. Obecně je lze dělit podle počtu a uspořádání polí. Pole jsou v jedné rovině (koplanární) nebo ve více rovinách (non-koplanární). Základní a nejjednodušší je technika jednoho pole, které je kolmé k tělu pacienta nebo s ním svírá úhel. Techniku dvou polí můžeme dále rozdělit dle jejich postavení. Pokud jsou centrální paprsky na jedné ose, vznikají pole protilehlá (kontralaterální). Svírají-li centrální paprsky určitý úhel, jedná se o dvě pole konvergentní nebo divergentní. K ozáření tvaru podobnému kouli či válce je potřeba dvou tangenciálních polí. Při ozařování pomocí tří polí spolu centrální paprsky svírají úhel 90° tzv. T-technika nebo je ke dvěma konvergentním polím přidáno ještě jedno a svírají spolu úhel 120° tzv. Y-technika. Ozařování čtyřmi poli rozlišujeme podle toho, jaký svírají úhel s frontální a sagitální rovinou. V případě, že centrální paprsky protilehlých polí jsou na tyto roviny kolmé, jedná se o BOX techniku a pokud s rovinami svírají určitý úhel, jedná se o techniku křížového ohně. Technika pěti a více polí umožňuje prudký spád dávky mimo cílový objem a proto se používá zejména u vysoce konformních technik. Často se do jednotlivých polí přidávají klínové filtry a díky nim dochází k homogennějšímu rozložení dávky v hloubce ozařovaného objemu (Hynková a Šlampa, 2012, s. 34-36) (Binarová, 2010, s. 54-63). Ze všech výše zmíněných technik se v léčbě KP dříve užívalo jednoho předního pole a dvou protilehlých bočních polí, postupem času se přešlo na techniku ozařování čtyřmi poli a více, nebo také k pohybovým ozařovacím technikám (Dobbs et al., 1992 s. 223).

2.11.4.6 Konvenční technika

Dnes už překonanou radioterapeutickou léčbou je konvenční technika, která je nejčastěji složena kombinací čtyř koplanárních polí ve vzájemném rozestavení úhlů (0, 90, 180, 270) a s použitím LU o energii 6 – 18 MV jako optimálního zdroje záření.

V závislosti na velikosti cílového objemu se mění dávková distribuce a velikosti polí. Pokud cílový objem zahrnuje pánevní uzliny, je přibližná velikost polí v izocentru 17x17 cm pro AP a PA pole, pro bočná pole 13x 17cm.

Při frakcionaci 1,8 - 2,0 Gy je celková doporučená dávka pro oblast pánve v rozmezí 45-50 Gy. Následuje zmenšení polí a doplnění dávky na prostatu do konečné dávky 65-70 Gy. V případě, že je cílem ozařování prostaty a semenných váčků pohybuje se velikost polí od 10x10cm do 14x14cm pro AP-PA pole, případně od 9x 10cm do 12x 14cm pro bočná pole. Při frakcionaci 1,8 - 2,0 Gy je celková doporučená dávka pro oblast prostaty a semenných váčků v rozmezí 65-70 Gy (Šlampa, 2007, s. 290).

2.11.4.7 Konformní radioterapie (3D-CRT)

Konformní radioterapie (three dimensional conformal radiation therapy 3D-CRT) je moderní ozařovací technikou, při které je ozařovaný objem přizpůsobován nepravidelnému trojrozměrnému tvaru cílového objemu (PTV) (Hynková a Šlampa, 2012, s. 39). Ke stanovení dávky v nádoru a kritických orgánech je potřeba 3D rekonstrukce vycházející z trojrozměrných zobrazovacích vyšetření (CT vyšetření, MR vyšetření či jejich fúze).

Podstatou této metody je složení dávky do cílového objemu z více polí. Každé pole je vytvarováno přesně podle tvaru cílového objemu ve dvou rovinách. Pro ozáření karcinomu prostaty se nejčastěji využívá techniky 4 – 7 konvergentních polí s použitím klínů a motoricky řízeným vícelamelovým kolimátorem (MLC). Modulace ozařovacího svazku se uplatňuje, zejména když nádorová ložiska mají nepravidelné tvary a naléhají nebo obklopují kritické orgány, v tom případě je radiační dávka vykompenzována silnějším zářením z jiných polí a výsledkem je homogenní distribuce dávky do definovaného nádorového ložiska.

Tato technika oproti dřívější konvenční radioterapii přináší přesnější ozáření cílového objemu s minimálním lemem a s dostačujícím šetřením okolních zdravých tkání a kritických orgánů. Tím je umožněno zvýšit dávku se zachováním stejné toxicity a bez překročení tolerančních dávek okolních orgánů a tkání. Při konformní radioterapii se dávka v cílovém objemu pohybuje mezi 72 – 74 Gy, ale nevýhodou je nemožnost tvarování dávky okolo konkávních objemů. Právě prostata je orgán, který bývá dorzálně konkávní a do prostoru konkavity zasahuje rektum. V léčbě karcinomu prostaty se používá hlavně při cíleném ozáření prostaty (Hynková a Šlampa, 2012, s. 39) (Kubeš, 2010, s. 80) (Soumarová et al., 2012, s. 195) (Binarová, 2010, s. 92).

2.11.4.8 Radioterapie s modulovanou intenzitou – IMRT

Dalším stupněm konformní radioterapie je technika s modulovanou intenzitou (intensity modulated radiation therapy – IMRT). Při této technice dochází nejen k tvarování ozařovacích svazků, jak je tomu u 3D–CRT, ale je zde přizpůsobena i intenzita záření napříč svazkem a to pro každé ozařovací pole ve třech rozměrech.

Modulace intenzity záření je možná díky inverznímu plánování. Svazek je optimálně rozdělen na jednotlivé pixely s neuniformní intenzitou, které se docílí naprogramováním jednotlivých lamel dynamického vícelamelového kolimátoru (dMLC). Pokud se lamely kolimátoru během ozařování pohybují kontinuálně a nezávisle na sobě, jedná se o kontinuální techniku (Sliding Windows). Synchronizace je řízena softwarově a dochází i ke kontinuální změně dávkového příkonu lineárního urychlovače a jednotlivé segmenty lze ozařovat různě dlouhou dobu. Při druhé technice (Step and Shoot) je charakteristický přerušovaný režim. Záření je přerušováno krátkými pauzami, během nichž jednotlivé lamely MLC tvarují ozařované pole a intenzita každého segmentu zůstává konstantní.

Ovlivněním intenzity svazku záření a jejich kombinací z různých směrů se dosahuje lepší dávkové distribuce a dalšího zvýšení dávky do cílového objemu. IMRT technika je schopna přesně kopírovat hranici cílového objemu a optimálně rozložit dávku i do složitějších objemů konkávního tvaru. Dávka se pohybuje okolo 80 Gy a zároveň je zajištěna minimální radiace okolní zdravé tkáně a kritických orgánů. Aplikace vysokých dávek a lepší dávkové distribuce se odráží v toxicitě léčby. V léčbě karcinomu prostaty se tato technika uplatňuje hlavně v případech, kdy je nutné ozařovat malou pánev nebo semenné vajíčky. Technika IMRT je kompetentní k nehomogennímu ozáření cílového objemu s narůstáním dávky v určitém menším objemu jako je tomu u technik simultánního integrovaného boostu (SIB) (Kubeš, 2010, s. 80-81) (Soumarová et al., 2012, s. 195) (Odrážka, Doležel a Vaňásek, 2010, s. 84-85) (Binarová, 2010, s. 78-82).

2.11.4.9 Radioterapie řízená obrazem – IGRT

Konformita radioterapie se s použitím moderních technik stále zvyšuje, nicméně je nutností brát v úvahu mnoho okolností, které přispívají malými odchylkami k ozařovacím nepřesnostem mezi frakcemi a je s nimi spojeno riziko podzáření cílového objemu nebo většího zatížení kritických orgánů. K těmto odchylkám patří v první řadě mírná změna polohy pacienta, případně odlišná svalová tenze při jednotlivých frakcích. Dále změny anatomicko-fyziologické jako je úbytek váhy, otok ozařované oblasti, dýchací pohyby, peristaltické pohyby. Pro karcinomu prostaty dále musíme zohlednit nepřesnosti vznikající pohybem samotné prostaty uvnitř pánve způsobeného odlišnou náplní močového měchýře a rektu. Nepřesnosti se omezují s použitím fixačních pomůcek a správného laserového zaměření. Sečtením těchto odchylek však může stále v mnoha případech vzniknout nepřesnost ozaření až o 2 cm.

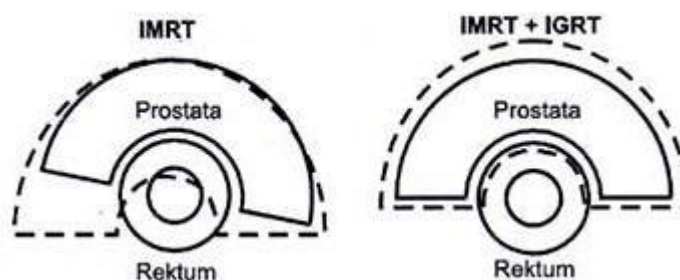
Radioterapie řízená obrazem (Image Guided Radiation Therapy – IGRT) je vysoce konformní technika řešící tyto nepřesnosti pomocí systematické verifikace polohy pacienta. IGRT dokáže v aktuálním čase zjistit a opravit případné odchylky v nastavení, čímž docílí přesného zaměření a ozaření cílového objemu. Princip je založen na každodenním ověřování polohy pacienta a případné korekce nepřesností podle referenčního obrazu použitého pro plánování. Porovnání obrazů je manuální nebo automatické.

Momentálně se používá několik zobrazovacích metod IGRT. Základní je portálové snímkování (EPID – electronic portal imaging device), kdy jsou po nastavení pacienta pořízeny snímky ze dvou úhlů. Snímky jsou porovnány s referenčním obrazem vzhledem k pozici zlatých zrn nebo kostěných struktur. Následná korekce odchylek je zajištěna automatickým pohybem ozařovacího stolu.

Kilovoltážní (kV) i megavoltážní (MV) snímkování je obdobou portálového, ale je zde dosaženo vyšší kvality snímků a tím i vyšší míry přesnosti radioterapie.

Za dalším zvýšením přesnosti stojí technika CBCT (cone-beam CT) tedy kilovoltážní CT s kuželovitým svazkem získávající jednotlivé projekce během rotace gantry. Výsledkem je CT obraz, na kterém lze bezpečně rozeznat strukturu prostaty, močového měchýře i rektu s vysokou kvalitou. Novějšími a ne tak častými jsou techniky, které využívají k lokalizaci ultrazvuk nebo implantovaných mikročipů s radiofrekvenční ablací.

IGRT dokáže optimálně zmenšit bezpečnostní lem mezi klinickým a plánovacím cílovým objemem až na 4 mm, čímž přináší velice přesnou dávkovou distribuci s maximálním šetřením přiléhajících kritických orgánů, čímž se zvyšuje bezpečnost léčby (Hynková a Šlampa, 2012, s. 46) (Odrážka, Doležel a Vaňásek, 2010 s. 87) (Soumarová et al., 2012 s. 195) (Kubeš, 2010, s. 81).



Obr. 6: Schématické znázornění využití IGRT při IMRT technice (Zdroj: Šlampa, 2012, s. 46)

2.11.4.10 Zlatá zrna

Současným trendem radioterapie KP je technika implantovaných markerů (fiducial markers). Pohyb prostaty závisí na zmíněných fyziologických změnách, zejména na náplni močového měchýře a rekta dotyčného pacienta. Tyto pohyby v rozmezí několika milimetrů se mohou vyskytnout v intervalu mezi jednotlivými frakcemi, ale také při samotné frakci, kdy pacient leží na ozařovacím stole.

K eliminaci těchto odchylek se před zahájením plánování léčby implantují do prostaty zlatá zrna, která jsou ideální pro denní lokalizaci, jelikož se kontrola polohy pacienta dle referenčních RTG snímků vztahuje místo na kostěné struktury na přesnou pozici těchto implantovaných zrn, která jsou snadno viditelná, a tvar prostaty se během léčby nemění. To znamená, že korekce polohy pacienta je rychlá a provádí podle aktuální pozice samotné prostaty, což přináší vysokou přesnost radioterapie při současné redukci dávky na přiléhající kritické orgány.

Zlatá zrna jsou vyrobena z 24 karátového zlata ve tvaru válce o průměru 0,5 – 1,5 mm a délce 2 – 5 mm. Jejich povrch je vroubkovaný, aby nedošlo k jejich posunu v tkáni. Moderní markery jsou ještě menší a jejich průřez je tvaru hvězdy či kotvy. Pro lepší zobrazení na MR je

do zlatých zrn přidána ocel či speciální polymery. Nově jsou zkoumány i zlatá zrna s elektromagnetickými transpondéry. Zlatá zrna jsou předem připravena do sterilních aplikátorů o délce jehly 20 až 30 cm. Implantace se provádí v lokální nebo v celkové anestezii, nejlépe s vyprázdněným rektum jeden týden před plánovacím vyšetřením na CT. Důvodem je potlačení otoku a krvácení. Zrna (většinou 3 až 4) se do prostaty zavádějí pod diagnostickou kontrolou transrektálně či transperineálně a to 3 – 5 mm od okraje žlázy mimo veškeré kalcifikace a ve střední zóně žlázy se umísťují hlouběji do tkáně.

Bolestivost toho invazivního výkonu je pacienty srovnávána přibližně s diagnostickou biopsií a komplikace se objevují výjimečně. Pokud se objeví, jedná se o bolest, febrilii, mikční potíže, hematurii, hemospermii a rektální krvácení. Absolutní kontraindikací k implantaci zlatých zrn je alergie na zlato a zánětlivé střevní choroby (Ng et al., 2014 s. 13-17)

2.11.4.11 RapidArc

RapidArc neboli VMAT Je pokročilejší forma techniky IMRT, tzv. terapie kyvem. Poskytuje precizní tvarování ozařovacího svazku během rotace gantry. Během rotace je ozařovací svazek kontinuálně modulován pomocí MLC a lze také měnit rychlost rotace i dávkový příkon. Výsledkem je tenký svazek záření (2,5 krát 5 mm), který díky 3D tvarování přesně pokrývá celý cílový objem za méně než dvě minuty. Oproti klasické technice IMRT je tedy léčba až 8 krát rychlejší a pacient obdrží menší radiační zátěž. Výsledkem je tedy stejná efektivita léčby s větším šetřením okolních tkání a kritických orgánů (Radiation Oncology) (Varian) (Cleveland Clinic).

2.11.4.12 Tomoterapie

Další variantou vysoce konformní pohybové radioterapie vycházející z IGRT je Tomoterapie. Tomoterapeutický přístroj používá k verifikaci polohy pacienta megavoltážní CT (MV CT) jehož integrální součástí je lineární urychlovač o energii 6 MV. Po CT lokalizaci rotuje urychlovač kolem těla, které se současně s rotací longitudiálně pohybuje tzv. helikální tomoterapie. Modelování ozařovacího svazku se odehrává v pravidelných intervalech v hlavici urychlovače pomocí MLC. Tato metoda dokáže díky kontinuální rotaci dopravit dávku do cílového objemu ze všech úhlů a denní lokalizací je možné přizpůsobit dávkové rozložení

vzhledem k tumoru i okolním radiosenzitivním tkáním a případně poupravit léčebný plán individuálně pro daného pacienta při každé jedné frakci (Odrážka, Doležel a Vaňásek, 2010, s. 88) (Doležel, 2011, s. 21) (Accuray)

2.11.4.13 Stereotaktické ozařování

Extrakraniální stereotaktické ozařování (SBRT - stereotactic body radiation therapy) neboli radiochirurgie vychází z naprosto přesné lokalizace nádorového ložiska pomocí speciálně navrženého koordinačního systému a diagnostických metod (MR, CT). SBRT aplikuje dávku do cílového objemu z desítek, až stovek ozařovacích polí o menší velikosti s vysokou přesností a rychlým spádem dávky do okolí za hranicí ložiska, čímž jsou maximálně šetřeny okolní kritické struktury.

Vysoká přesnost a konformita dovolují další eskalaci dávky na prostatu a zkrácení frakcionačního režimu tzv. hypofrakcionace. S hypofrakcionovanou radioterapií je možná aplikace vysoké ablativní dávky do nádoru, která způsobuje letální poškození nádorové masy a doba léčby se zkracuje na 1 – 3 týdny.

SBRT je dosti složitá technika z hlediska plánování léčby a k přesné lokalizaci je potřeba absolutní a reprodukovatelná fixace pacienta. Používají se stereotaktické rámy s vakuovou dlahou a k omezení fyziologických pohybů slouží komprese žaludeční krajiny.

Aplikace dávky pro SBRT je možná se statickou, dynamickou i obloukovou technikou. Je indikována pro malá nádorová ložiska, především v plicích a v břišní i pánevní oblasti (Šlampa, 2012, s. 43).

2.11.4.14 Protonová terapie

Externí radioterapii může v současnosti doplnit protonová terapie využívající místo fotonů urychlené protony.

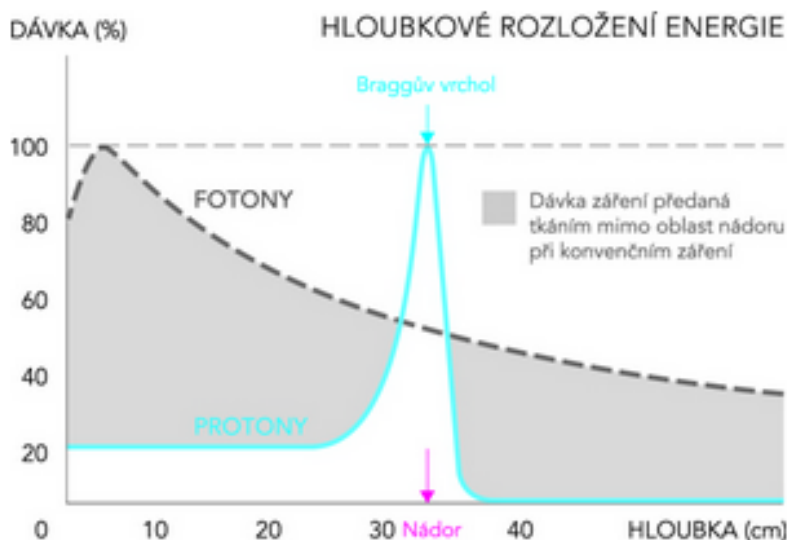
Zdrojem protonů jsou kladně nabitá jádra atomu vodíku, která jsou rozštěpena v elektrickém poli. Následně dochází k odfiltrování vzniklých protonů v elektromagnetickém poli a posléze k jejich urychlení v cyklotronu. Po dosažení dostatečně vysoké rychlosti cca polovina rychlosti světla, se protony magnetickou optikou odvádějí a získávají tak energii až

230 MeV. Jejich proud je usměrněn do velmi přesného tužkovitého svazku, který dokáže po jednotlivých řezech pokrýt celou masu tumoru.

Hlavním důvodem použití protonů je jejich rozdílný fyzikální princip. Při průchodu tkání předávají maxim veškeré energie až na konci své dráhy, kde se nachází tumor a tím se vytváří tzv. Braggův peak, v němž dochází k maximálním účinkům. Hloubka Braggova peaku je přesně definována a rozšířena podle velikosti nádorového ložiska. Za tímto maximem následuje prudký pokles dávky k nule, čímž je možné dodat významně vyšší dávku do nádorových ložisek.

Modulací dávky uvnitř cílového objemu lze dosáhnout ještě lepšího dávkového rozložení, za současného šetření zdravých tkání okolo těchto ložisek a všech kritických orgánů. Vzhledem k technologii aktivního skenování tužkovitým svazkem a precizního zacílení objemu jsou také i pozdní nežádoucí účinky výrazně menší. S aplikací vysokých dávek směřuje protonová léčba k hypofrakcionovanému režimu, kdy se karcinom prostaty ozařuje v pěti sezeních (PTC).

Na Uppsalské univerzitě byla provedena randomizovaná studie porovnávající dva různé dávkové režimy. Kombinace ozáření fotonovým svazkem do 50 Gy a následným protonovým boostem (4 krát 5 Gy). Tato studie prokázala větší efektivitu vyšší dávky a ekvivalentem tohoto režimu při normofrakcionaci by byla dávka 87Gy až 94Gy (Dvořák, 2014, s. 20).



Obr. 7: Srovnání hloubkových dávkových křivek fotonového a protonového svazku záření (Zdroj: Kubeš, 2013, s. 265)

2.11.4.15 Brachyradioterapie (brachyterapie, BRT)

Brachyterapie (BRT) je další formou konformní radioterapie, která k ozařování využívá velmi těsné blízkosti radioaktivního zdroje a nádorového ložiska. V BRT je radioaktivní zářič zaváděn intersticiálně, tedy punkcí či implantací přímo do nádorového ložiska, nebo intrakavitálně aplikátorem do tělní dutiny postižené maligním onemocněním. Vhodná hlavně v gynekologické onkologii. Dále povrchově (muláží) spočívající v přiložení zářiče na povrch poškozené oblasti sliznice či kůže, a nebo intraluminálně zavedením zářiče do lumen trubicového orgánu (Hynková, Doleželová a Šlampa, 2009, s. 3-4).

Ačkoliv je brachyterapie v mnoha případech metodou invazivní s nutností celkové anestezie pacienta, je velmi často indikována u menších dobře přístupných nádorů z důvodu velmi vysoké koncentrace dávky v nádorovém objemu a bez nebezpečí radiačního poškození okolních struktur. Je užívána pro dosycení dávky do předepsaného objemu po zevní radioterapii nebo jako primární radikální léčba.

V případě lokalizovaného karcinomu prostaty se v brachyterapii přistupuje k intersticiální aplikaci zářiče a to ve dvou následujících modifikacích.

2.11.4.16 LDR Brachyterapie

LDR BRT spočívá v permanentní implantaci radioaktivních zrn s nízkým dávkovým příkonem. Používají se zrna jódu I^{125} nebo paladia Pd^{103} . Modulace dávkové distribuce závisí na počtu a rozmístění zrn. Pokud jsou však zrna umístěna, nelze s nimi hýbat a pokud jsou rozmístěna nesprávně, vznikají tzv. hot a cold spoty. Implantace se provádí transperitoneálně a díky navigaci pomocí rektálního ultrazvuku se zpřesňuje jejich rozmístění. Permanentní BRT díky vysokým dávkám přináší u pacientů s nízkým rizikem velmi příznivé výsledky s dlouhodobým přežitím a bez biochemické recidivy. Výhodou této metody je krátká doba hospitalizace a poměrně rychlé vyléčení pacienta, nicméně těhotné ženy a děti by neměly být v blízkosti pacienta po dobu dvou měsíců po implantaci.

2.11.4.17 HDR Brachyterapie

HDR BRT je provádí v několika málo sezeních a spočívá v dočasné implantaci vysoko-dávkového radioaktivního zdroje, v současné době zrn Ir¹⁹². Implantace je transperineální s použitím techniky automatického afterloadingu. Do cílového objemu jsou lékařem zavedeny jednotlivé katetrizační trubice a pohybem neaktivního zdroje v katétrech se ověří pozice jednotlivých zrn a doba celého ozařování. Po rekonstrukci následuje automatické zavedení aktivního zdroje do jednotlivých katétrů a během několika málo minut zdroj zase zajíždí zpět do přístroje. Touto metodou je možné ozářit i periprostatickou oblast a díky individuální modulaci pozic a časů radioaktivního zdroje spolu s intraoperačním plánováním lze docílit velmi přesného pokrytí cílového objemu dávkou. Výhodou je možná manipulace s dočasně implantovanými katétry a rychlé zotavení pacienta. HDR BRT v kombinaci s technikou 3D – CRT či IMRT, zajišťuje jako dosycovací dávka maximální dávkovou homogenitu i konformitu (Soumarová, 2010, s. 75-76) (Soumarová et al., 2012, s. 196) (Dvořák, 2014, s. 20).

2.11.4.18 Nežádoucí účinky radioterapie

S vývojem vysoce konformních technik jako je IMRT dochází i ke zdokonalování dávkového pokrytí cílového objemu a tím i možnost aplikace vyšších celkových dávek, jak již bylo zmíněno. Destrukce karcinomu prostaty je přímo závislá na výši aplikované dávky, ale s rostoucími dávkami stoupá i pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků, kterým se v radioterapii nelze zcela vyhnout (Klementová, 2011 s. 59).

V praxi se nežádoucí účinky dělí do skupin dle jejich časového nástupu na akutní, chronické a pozdní. V našem případě jsou často spojené s řadou střevních a mikčních potíží (Hynková a Šlampa, 2012, s. 69).

Akutní reakce na radiační záření vznikají v již průběhu radioterapie a krátce po jejím skončení. Jsou to účinky reverzibilní a přetrvávají několik týdnů, nejčastěji dochází k jejich ústupu do 3 měsíců po skončení léčby (Klementová, 2011, s. 59).

Jsou nejvýraznější ve tkáních s rychle proliferujícími buňkami, jako je epitel kůže, sliznice nebo hematopoetický systém. Jedná se o tzv. hierarchický typ tkání s vysokou radiosenzitivitou. Ztráta funkčních diferencovaných buněk v důsledku prvotního poškození radiosenzitivních kmenových buněk vede k rozvoji akutní reakce, která nastupuje časně. Její intenzita a

trvání jsou pak ovlivněny rychlostí, s jakou jsou doplněny kmenové a následně diferencované funkční buňky (Hynková a Šlampa, 2012, s. 69).

Po léčbě karcinomu prostaty se nejčastěji setkáváme s gastrointestinální toxicitou projevující se např. nadměrně častou defekací, průjmy, tenezmy a enteroragiemi. Z urologických potíží se nejčastěji objevuje dysurie, inkontinence a nykturie (Klementová, 2011, s. 59).

Chronické následky jsou ireverzibilní změny tkání, jež mohou vznikat postupně nebo náhle a to v rozmezí 3 až 18 měsíců po skončení radioterapie. Vyskytují se u tkání s pomalým buněčným dělením a změny jsou rozmanitého charakteru. Nejčastěji však narážíme na poradiační proktitidu a poradiační chronickou cystitidu (Klementová, 2011, s. 59) (Hynková a Šlampa, 2012, s. 69). Tyto vedlejší účinky se projevují krvácením z rektu a tenezmy. Dále se může objevit hematurie, stenóza uretry a fibróza močového měchýře, erektilní dysfunkce, impotence a inkontinence.

S vyšším projevem akutních reakcí se předpokládá i větší riziko přítomnosti trvalých a pozdních nežádoucích reakcí (Klementová, 2011, s. 59). Pozdní účinky se mohou objevit za více než 5 let po ukončení radioterapie (Klementová, 2011, s. 60). Po ozáření může docházet ke tvorbě mutací, které později postihují somatické buňky a ohrožují pacienta vznikem sekundárních malignit. Mezi nejčastější pozdní účinky u vyléčeného karcinomu prostaty patří duplicitní nádor rektu, osteoporóza či osteroradionekróza (Hynková a Šlampa, 2012, s. 74) (Klementová, 2011, s. 60). Z celkových příznaků se může vyskytnout zvýšená únava a slabost pacienta či nechutenství. Mírná prevence nežádoucích účinků radioterapeutické léčby je ovlivněna jednak použitím moderních ozařovacích technik a plánovacích systémů, ale také pacientem, který dodržuje určitá preventivní opatření spojená s dietním režimem a fyzickou aktivitou během radioterapie (Klementová, 2011, s. 60).

2.11.5 Hormonální léčba

Hormonální léčba je metodou volby u pacientů s pokročilým histologicky potvrzeným onemocněním a je alternativou chirurgické kastrace. Hormonální léčbou se snažíme o blokači stimulačních účinků mužských pohlavních hormonů na nádorovou tkáň jelikož KP je hormonálně (androgenně) senzitivní nádor. Hlavní význam androgenní blokády je ten, že při hormonální ztrátě dochází ke zmenšení nádoru, poklesu sérových hladin PSA a ústupu

symptomů. Produkce hormonů může být potlačena chirurgickou kastrací (orchiektomie), nebo farmakologickou kastrací podáním antiandrogenů, estrogenů, nebo LHRH agonistů a LHRH antagonistů. Obě metody snižují hladinu testosteronu na tzv. kastrální hladinu. Hlavní předností farmakologické kastrace je její medikamentózní reverzibilita (Katolická, 2014, s. 228) (ČUS, 2012).

Mezi vedlejší účinky léčby patří ztráta libida, potence, gynekomastie, návaly, osteoporóza, únava, ztráta svalové hmoty, či poruchy metabolismu (Kliment, 2012, s. 212).

Hormonální léčba je užívána samostatně nebo v kombinaci s kurativní radioterapií u pacientů se středním, vysokým a velmi vysokým rizikem. Vhodná doba podávání hormonální terapie před kurativní radioterapií se pohybuje v rozmezí 3-6 měsíců. Je vhodné v aplikaci hormonální léčby pokračovat v průběhu i po ukončení radioterapie (Šlampa, 2007, s. 171).

2.11.6 Chemoterapie

Zhruba po dvou až třech letech androgenní deprivace se u většiny pacientů s metastatickým stádiem onemocnění vytvoří rezistence vůči hormonální léčbě, která je spojená s progresí a další diseminací nádorové tkáně. Nejčastějším místem metastáz je skelet a lymfatické uzliny, méně častými místy pak plíce, nadledviny a játra. Takto agresivní a nereagující nádor se nazývá hormonálně refrakterní karcinom prostaty a lze ho léčit pouze systémovou chemoterapií, která se se zevní radioterapií nekombinuje. Chemoterapie samotnými cytostatiky se jeví jako léčba neúčinná. K mírnému prodloužení doby přežití s analgetickým účinkem se používá kombinace léků s estrogením a cytostatickým účinkem. Jmenovitě to jsou estrastifosfonát v kombinaci s docetaxelem, dále mixantron či taxany s prednizonem. Tyto kombinace léků mají u hormonálně nereagujících onemocnění vyšší účinek avšak nežádoucí účinky v podobě zvracení, metabolických poruch a tromboembolických komplikací přetrvávají (Mardiak, 2007, s. 9) (Matoušková, 2008, s. 286).

3 PRAKTICKÁ ČÁST

3.1 Cíl práce

Cílem mé práce je porovnání 3D konformní radioterapie (3D-CRT) s technikou radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) u karcinomu prostaty. Obě techniky radioterapie jsou porovnány z hlediska dávkového pokrytí cílových objemů a šetření kritických struktur a okolních zdravých tkání.

3.2 Hypotéza

Předpokládám, že technika IMRT je ve srovnání s 3D - CRT lepší z hlediska šetření kritických orgánů a okolních zdravých tkání při stejném či lepším pokrytí cílového objemu předepsanou dávkou.

3.3 Metodika práce

Metodika práce byla založena na porozumění problematiky z dostupné literatury a následné komparaci ozařovacích technik na Onkologické klinice 2. LF UK a FN Motol.

3.4 Proces zevní radioterapie karcinomu prostaty

Během mé pěti týdenní praxe na Onkologické klinice 2. LF UK a FN Motol jsem se seznámil s celým procesem zevní radioterapie na lineárním urychlovači dle místních radiologických standardů.

3.4.1 Technické vybavení Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol

Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol je vybavena třemi lineárními urychlovači firmy Varian. Dva urychlovače Clinac 2100 C/D produkují fotonové svazky o energii 6 a 18 MV a elektronové svazky záření o energii 6 až 20 MeV. Integrovanou součástí obou LU je vícelamelový kolimátor (MLC) Millenium 120, portálový zobrazovací systém (EPID). Kromě toho je jeden z urychlovačů vybaven přídatným kilovoltážním systémem (OBI). Třetím ozařovačem je lineární urychlovač Clinac 600C/D s energií fotonového svazku 4 MV. Dále oddělení dispo-

nuje radioterapeutickým simulátorem Acuity od firmy Varian a CT simulátorem Brilliance Big Bore od firmy Philips. Všechny zmíněné přístroje jsou propojeny pomocí onkologického informačního a verifikačního systému ARIA, jehož součástí je i systém pro plánování zevní radioterapie Eclipse.

3.4.2 Vstupní vyšetření

Příprava léčby radioterapií je zahájena vstupním vyšetřením pacienta s karcinomem prostaty radičním onkologem. Při této první návštěvě provede radiční onkolog kontrolu přinesené dokumentace z odesílajícího pracoviště, zda souhlasí anamnéza a jsou již provedena všechna požadovaná vyšetření. Požadovaná vyšetření pro zahájení léčby jsou DRE (vyšetření per rectum), odběr PSA počátečního a posledního, TRUS (Transrektální ultrasonografie), MR pánve v případě, že není TRUS, kostní scintigrafie (při PSA > 20ng/ml či Gleason > 7), CT břicha a pánve k zhodnocení stavu uzlin (při PSA > 20, Gleason > 7) a RTG plic při PSA > 20.

Radiční onkolog zhodnotí stav nádorového onemocnění pacienta, stanoví expektanci života a vyhodnotí možnosti a přínos jednotlivých metod léčby. Při vstupním pohovoru je pacient dle svého stavu a přání seznámen s rozsahem onemocnění a prognózou, s jednotlivými dostupnými metodami a technikami radioterapie karcinomu prostaty: 3D – CRT, IMRT, IMRT SIB, BRT, s možností zavedení Au zrn (fiducial markers), která slouží k zpřesnění zaměření cílového objemu při ozařování. Pokud pacient souhlasí se zavedením zrn, je seznámen s přípravou před jejich zavedením - večer 2-krát glycerinové čípky, ráno 1-krát glycerinový čípek a vyprázdnit se, OFLOXIN 1 tbl 2 hodiny před výkonem a 1 tbl večer po výkonu, vysadit antikoagulancia. Dále je pacient informován o dalším postupu při přípravě a provedení radioterapie – lokalizace cílového objemu a CT plánovací vyšetření na CT simulátoru, simulace plánu na rentgenovém radioterapeutickém simulátoru a vlastní ozáření na lineárním urychlovači.

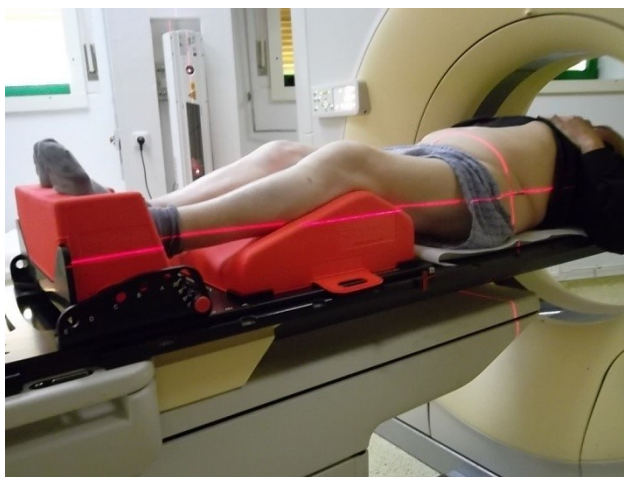
Pacient je radičním onkologem řádně poučen o možných vedlejších účincích léčby, jejich nástupu, možnostech ovlivnění a době odeznění.

Pokud pacient s léčbou souhlasí, podepisuje informovaný souhlas a všechna data jsou zaznamenána do zdravotnické dokumentace pacienta vedené v nemocničním systému UNIS.

3.4.3 Lokalizace a CT vyšetření pro plánování léčby

Pro naplánování léčebného ozařování je v první řadě nutná lokalizace, prováděna zásadně na CT simulátoru a ve výjimečných případech na rentgenovém radioterapeutickém simulátoru. Pacient s plným močovým měchýřem a vyprázdněným rektum si v kabině odloží oblečení dolní poloviny těla a je uložen do ozařovací polohy, kdy leží v supinaci na stole s fixací pánve a dolních končetin pomocí combifixu, ruce jsou na hrudi (viz Obr. 8). Tato fixace provází pacienta po celou dobu jeho léčby a je podmínkou správně provedené léčby, neboť eliminuje případné nepřesnosti léčby způsobené pohybem pacienta v průběhu ozařování. Všechny použité pomůcky k fixaci pacienta i vzdálenosti musí být vždy zapsané do dokumentace.

Po zafixování se provede CT topogram v rozsahu od obratle L3 pod dolní okraj stydkých kostí a následné plánovací CT s tloušťkou řezu 3 mm. Radiační onkolog nebo zaškolený radiologický asistent na monitoru CT scanneru označí polohu isocentra, které je lokalizováno ve středu pánve či na úrovni symfýzy dorzálně zhruba 5 cm. Souřadnice toho bodu jsou poslány do laserového systému a pacient je automaticky nastaven do polohy isocentra. Průměty isocentra zakreslí RA zelenou barvou na tělo pacienta. Na obr. 8 jsou vidět laserové linie a jejich průsečík označený na kůži pacienta. Výsledné CT řezy s isocentrem a expozičním záznamem pacienta se importují do systému ARIA.



Obr. 8: Poloha pacienta na CT simulátoru (Zdroj: Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol)

Radiologický asistent zhotoví také fotografický portrét pacienta, který slouží spolu s dalšími identifikátory (jméno, rodné číslo, čárový kód) k jednoznačné identifikaci pacienta v průběhu radioterapie. Fotografický portrét je vložen v elektronické formě do informačního systému ARIA a zároveň vlepěn v tištěné formě do na titulní stranu ozařovacího protokolu pacienta.

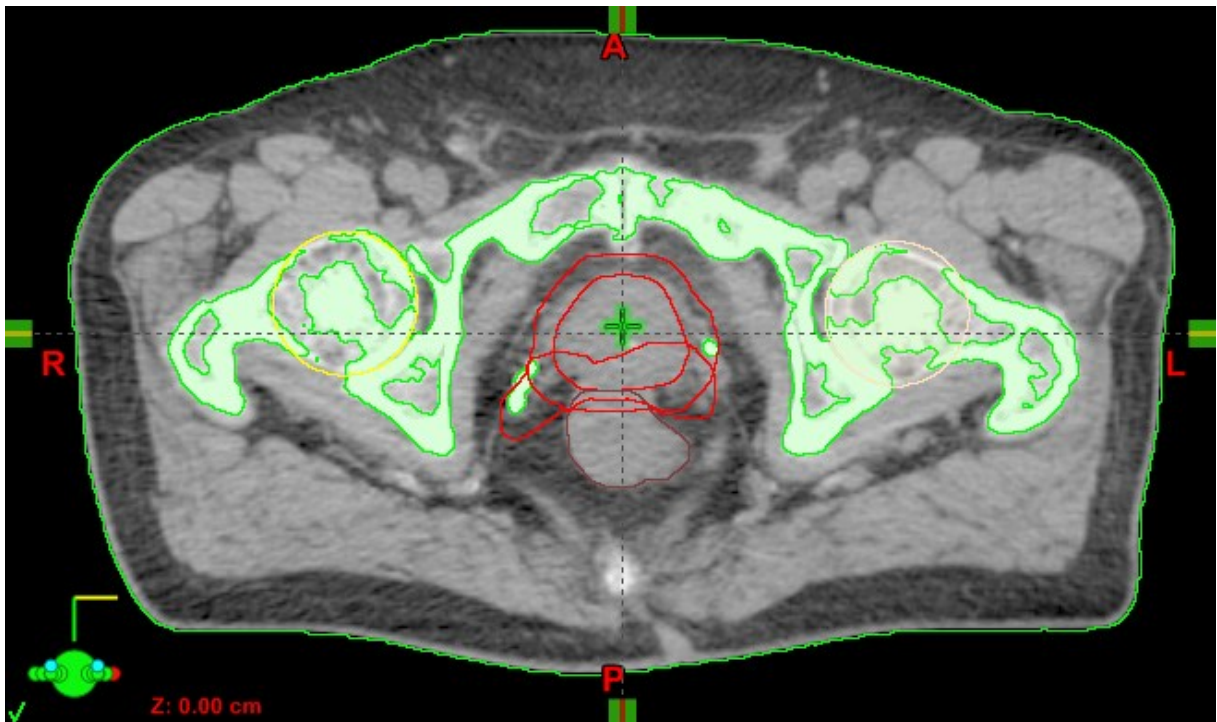
V systému ARIA se následně vytváří 3D rekonstrukce a zakreslí se v jednotlivých transverzálních řezech obrys těla, kostěných struktur, cílových objemů a kritických orgánů. Cílové objemy CTV, PTV a kritické orgány (OaR) konturuje radiační onkolog v souladu s doporučením ICRU 50 a 62 a stanovuje také předpokládanou ozařovací techniku, ozařovač, energii záření, frakcionační režim a denní dávku.

U radioterapie karcinomu prostaty se konturují následující cílové objemy:

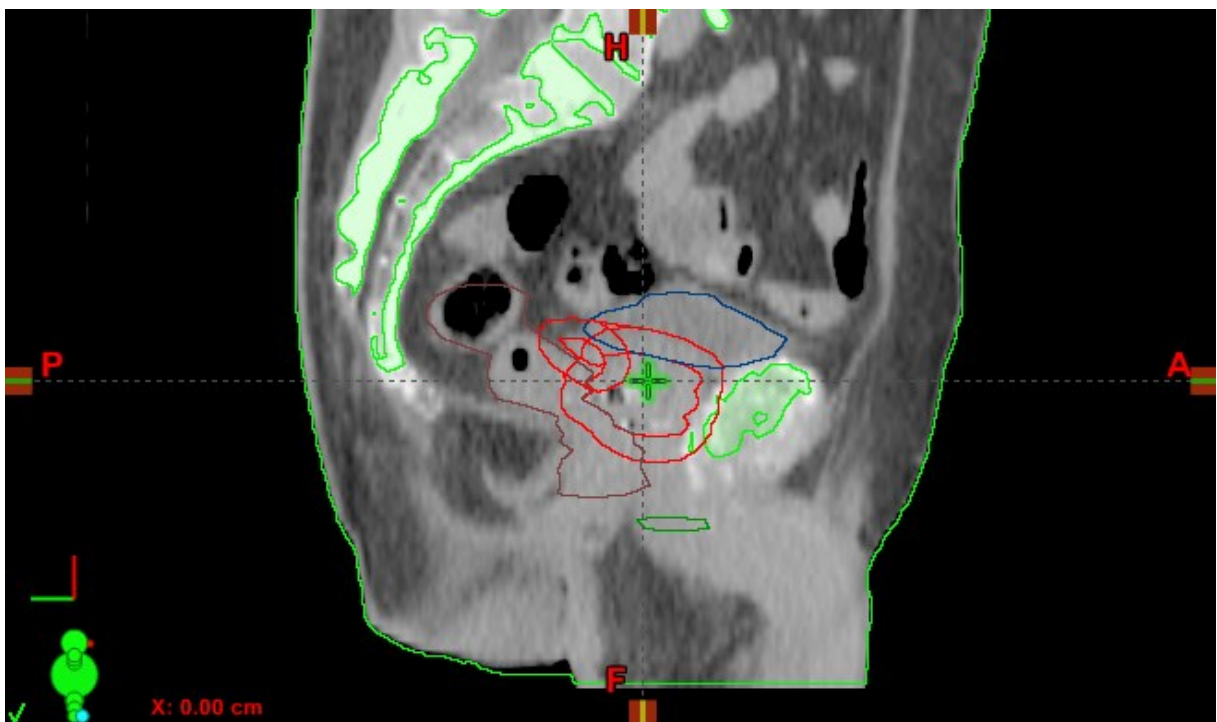
- prostata: klinický a plánovací cílový objem pro prostatu – CTV pr, PTV pr
- semenné vajíčky: v případě simultánního integrovaného boostu, kdy se současně ozařuje objem prostaty a objem semenných vajíčků dvěma různými dávkami, se konturují zvlášť semenné vajíčky – CTV sv, PTV sv. V případě sekvenčního boostu, kdy se ozařuje nejdříve objem prostaty společně se semennými vajíčky a následně prostata samostatně, se konturuje objem prostata + semenné vajíčky: CTV pr+sv, PTV pr+sv
- spádové pánevní lymfatické uzliny: v případě karcinomu prostaty s vysokým rizikem, kdy jsou ozařovány i spádové lymfatické uzliny, se zakresluje CTV pánev a PTV pánev

U radioterapie karcinomu prostaty se konturují následující kritické orgány (OaR): rektum, močový měchýř, hlavice femurů, bulbus penisu. V případě, že pacient má endoprotézu kyčelního kloubu, zakresluje se jako kritický orgán.

Na obrázcích 9 a 10 jsou znázorněny zakreslené struktury pro radioterapii lokalizovaného karcinomu prostaty v transverzální a sagitální rovině vedoucí středem pacienta. Červeně jsou zakresleny cílové objemy CTV pr, PTV pr, CT sv, PTV sv, hnědě rektum, modře močový měchýř, zeleně bulbus penisu, žlutě a krémově hlavice kyčelních kloubů. Poloha isocentra je znázorněna zeleným křížkem.



Obr. 9: Zakreslení struktur při radioterapii lokalizovaného karcinomu prostaty - transverzální rovina (Zdroj: Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol)



Obr. 10: Zakreslení struktur při radioterapii lokalizovaného karcinomu prostaty - sagitální rovina (Zdroj: Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol)

3.4.4 Plánování léčby

Postup při tvorbě ozařovacího plánu se liší podle toho, zda se jedná o 3D konformní radioterapii bez modulace intenzity záření (3D-CRT) či o techniku radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT). V obou případech je třeba zadat frakcionační režim, celkovou a denní dávku záření, počet ozařovacích polí a u každého pole energii záření, úhel gantry, kolimátoru a stolu.

Při 3D-CRT se využívá tzv. dopředného plánování (forward planning), kdy u každého ozařovacího pole jsou zadány všechny ozařovací parametry, tj. kromě úhlu gantry, kolimátoru a stolu, i velikost jednotlivých polí a pozice lamel MLC a velikost úhlu klínových filtrů. Po zadání všech parametrů ozařovacích provede plánovací systém výpočet prostorové dávkové distribuce v těle pacienta a výpočet počtu monitorovacích jednotek (MU) pro každé pole. Na základě zhodnocení vypočtené dávkové distribuce z hlediska pokrytí cílového objemu a ozařování kritických orgánů se ručně provádí v plánovacím systému úprava jednotlivých parametrů ozařovacích polí, např. úhel gantry, úhel klínu, váha pole, poloha MLC, a po každé takové úpravě systém znovu vypočte dávkovou distribuci.

Při 3D-CRT karcinomu prostaty se užívá technika více polí záření X o energii 18 MV, např. 4 konvergentní pole - 2 přední šikmá a 2 bočná pole, nebo technika šesti polí – 2 přední šikmá pole, 2 zadní šikmá pole a 2 bočná pole, nebo box technika – 2 předozadní pole a 2 bočná pole.

U IMRT se používá tzv. inverzního plánování (inverse planning), kdy jsou do plánovacího systému zadány požadavky na pokrytí cílového objemu a na maximální přípustné dávky do kritických orgánů a na základě těchto požadavků provede plánovací systém optimalizaci intenzity záření pro každé pole tak, aby byla splněna požadovaná kritéria. Úprava plánu se provádí modifikací vstupních optimalizačních požadavků pro jednotlivé struktury.

Pro IMRT prostaty se většinou používá technika 5 polí záření X o energii 6MV.

Hodnocení ozařovacího plánu je prováděno v souladu s doporučením ICRU 50 a 62 na základě dávkové distribuce v jednotlivých transversálních řezech a v celém 3D objemu. Základním nástrojem pro hodnocení kvality plánu je dávkově objemový histogram (dose volu-

me histogram - DVH). DVH znázorňuje dávku obdrženu v určitém objemu (v cm³ nebo v procentech z celkového objemu orgánu) stanoveného orgánu (kritického orgánu či cílového objemu či jakéhokoli jiné zakreslené struktury). Plánovací systém umožňuje porovnání různých ozařovacích plánů na základě DVH.

Pro cílové objemy i kritické orgány jsou stanoveny hodnoty, které plán musí splňovat, aby byl klinicky přijatelný. Dávka dodaná do cílového objemu by měla být v rozmezí 95% až 107% předepsané dávky. U kritických orgánů jsou stanoveny toleranční dávky. U sériových orgánů se stanovuje maximální přípustná dávka, u paralelních orgánů se stanovuje střední dávka nebo dávka dodaná do určité části objemu daného orgánu.

Po schválení plánu se plán vytiskne a vytvoří se navíc dvě ortogonální pole, která slouží ke kontrole polohy pacienta (tzv. set-up pole). Poté je plán elektronicky schválen pro následnou simulaci. Při tomto schválení se vytvoří digitálně rekonstruovaný radiogram (DDR) všech polí v plánu - ozařovacích polí i set-up polí.

3.4.5 Simulace ozařovacího plánu

Před zahájením vlastního ozařování se provádí simulace, která slouží k zakreslení isocentra a kontrole ozařovacího plánu, zda nedochází k žádné kolizi a jiným komplikacím. Simulátor je přesnou imitací radioterapeutického ozařovače s tím rozdílem, že místo ozařování provádí RTG snímky, které slouží k následné verifikaci. Pacient je uložen do ozařovací polohy dle vstupní CT lokalizace. Dle ozařovacího plánu je nastavena pozice isocentra, která je zkontrolována podle DRR set-up polí a průměty se zakreslí na tělo pacienta fialovou barvou. Získané snímky jsou použity jako referenční pro pravidelné kontroly polohy pacienta při vlastním ozařování. RA provede záznam o vyšetření na simulátoru a doplní do verifikačního systému chybějící údaje. Po zkontrolování všech parametrů ve verifikačním systému je ozáření schváleno.

3.4.6 Ozařování pacienta

První ozáření se podstupuje ve většině případů do 15 dnů od plánovacího CT vyšetření. Po příchodu do čekárny je pacient zavolán do kabinky a RA kontroluje rodné číslo, jméno a foto dotyčného pacienta, aby nedošlo k záměně pacientů. Před vstupem do ozařovny se pa-

cient ještě identifikuje čárovým kódem. Poté je pacient uložen do ozařovací polohy s fixačními pomůckami dle zápisu v ozařovacím protokolu. S pomocí laserových zaměřovačů zacílí RA isocentrum pacienta a na základě portálových nebo kilovoltážních snímků set-up polí provede kontrolu ozařovací polohy. V případě odchylky od referenční ozařovací polohy větší než 0,5 cm provádí korekci radiační onkolog. Každodenní správné nastavení pacienta, provádění korekcí jeho polohy na základě verifikačních snímků a udržování zakreslených značek je podmínkou úspěšné radioterapie.

3.4.7 Ukončení léčby a dispenzarizace pacienta

Ukončení radioterapie potvrzuje radiační onkolog, který rozhoduje, zda byla léčba ukončena či zda je u pacienta indikována další léčba, např. hormonální terapie. Všechny informace jsou obsaženy v závěrečné zprávě, kterou dostává i indukující lékař.

Za 6 – 8 týdnů po ukončení radioterapie je pacient pozván na kontrolu časně postradiační reakce a dále je zván 2-krát ročně k posouzení chronických postradiačních změn, které jsou hodnoceny dle skórovacího systému EORTC/RTOG. Při dispenzarizačních kontrolách je sledován průběh nádorového onemocnění, efekt radiační léčby, akutní a pozdní nežádoucí účinky. Hodnotí se lokální kontrola nádoru, přežití bez známek onemocnění, celkové přežití a kvalita života.

3.5 Vlastní výzkum

K vlastní výzkumu byl vybrán soubor 20 pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty ozařovaných na Onkologické klinice 2. LF UK a FN Motol v období 2013 - 2014. Tito pacienti byli ozařováni technikou IMRT simultánním integrovaným boostem (SIB) hypofrakcionovaným akcelerovaným režimem radioterapie (hypofractionated accelerated radiotherapy – HART), při němž je aplikována jednotlivá dávka vyšší než 2 Gy. Pacienti byli ozařováni jednotlivou dávkou 2,5 Gy na prostatu a 2,1 Gy na semenné vajíčky. Celkový počet frakcí byl 27, což představuje celkovou dávku 67,5 Gy na prostatu a 56,7 Gy na semenné vajíčky. Radiobiologicky ekvivalentní dávka, která odpovídá normofrakcionačnímu režimu 2 Gy denně, je u tohoto režimu 78 Gy na prostatu.

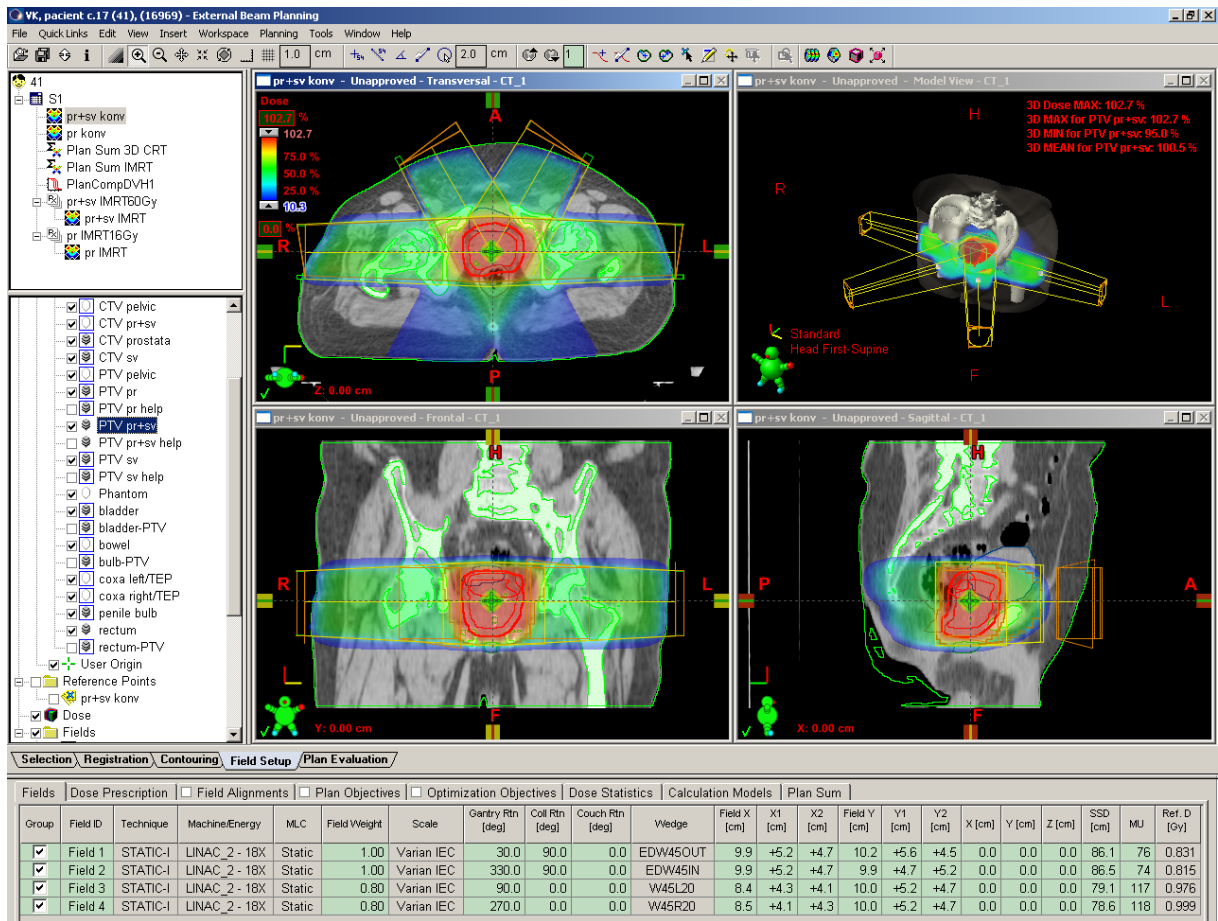
U techniky 3D-CRT se nepoužívá simultánní integrovaný boost, ale boost sekvenční, kdy je nejdříve ozařován objem prostaty společně se semennými vajíčky a následně je dozářena samotná prostata vyšší dávkou. Proto pro srovnání obou technik nebylo možné použít původní ozařovací plány, podle kterých byli pacienti ozařováni, ale pro účely srovnání obou technik byly vytvořeny plány ekvivalentní, aby bylo možno obě techniky porovnat.

Pro každého pacienta ze souboru 20 pacientů jsem vytvořil dvojici ozařovacích plánů v obou modalitách. K výpočtu plánů jsem použil plánovací systém Eclipse, verze 8.6. Celková dávka na prostatu byla stanovena na 76 Gy normofrakcionačním režimem. Bylo zvoleno ozařování ve dvou fázích sekvenčním boostem. Pro první fázi byl vytvořen plán na ozařování prostaty se semennými vajíčky v 30 frakcích po 2 Gy do celkové dávky 60 Gy, pro druhou fázi byl vytvořen plán pro ozáření samotné prostaty v 8 frakcích po 2 Gy, aby celková dávka na prostatu byla 76 Gy.

Pro techniku 3D-CRT jsem vytvořil u každého pacienta dvojici plánů se stejným počtem a uspořádáním polí. Oba plány byly tvořeny 4 konvergentními poli – dvěma bočními a dvěma předními šikmými - s úhly gantry 90°, 270°, 30° a 330°. Energie svazků záření X byla 18 MV. Z důvodu dosažení požadované homogenity dávkové distribuce jsem do všech polí přidal dynamické nebo mechanické kompenzační klínové filtry (klíny). Pozice lamel MLC byly nastaveny tak, aby tvar ozařovacího pole kopíroval tvar cílového objemu s lemem 0,8 cm. Po nastavení všech parametrů jednotlivých polí jsem v plánovacím systému provedl kalkulaci dávkové distribuce.

Na obrázku č. 11 je znázorněn ozařovací plán pro ozáření prostaty a semenných vajíčků čtyřmi konvergentními poli. Dávková distribuce je znázorněna ve formátu „dose colour wash“ ve třech hlavních rovinách - transverzální, koronální a sagitální. V pravém horním okně je znázorněn prostorový model těla pacienta, anatomických struktur a 3D dávkové distribuce. V pravém horním rohu tohoto okna jsou uvedeny základní statistické údaje o prostorové dávkové distribuci v cílovém objemu PTV pr+sv: maximální dávka v celém objemu pacienta 3D Dose MAX, maximální dávka v cílovém objemu 3D MAX for PTV pr+sv, minimální dávka v cílovém objemu 3D MIN for PTV pr+sv a střední dávka v cílovém objemu 3D MEAN for PTV pr+sv. Ve spodní části obrázku jsou uvedeny parametry jednotlivých ozařovacích polí.

Na následujícím obrázku č. 12 je pro srovnání znázorněno pokrytí cílového objemu požadovanou 95% isodozou.



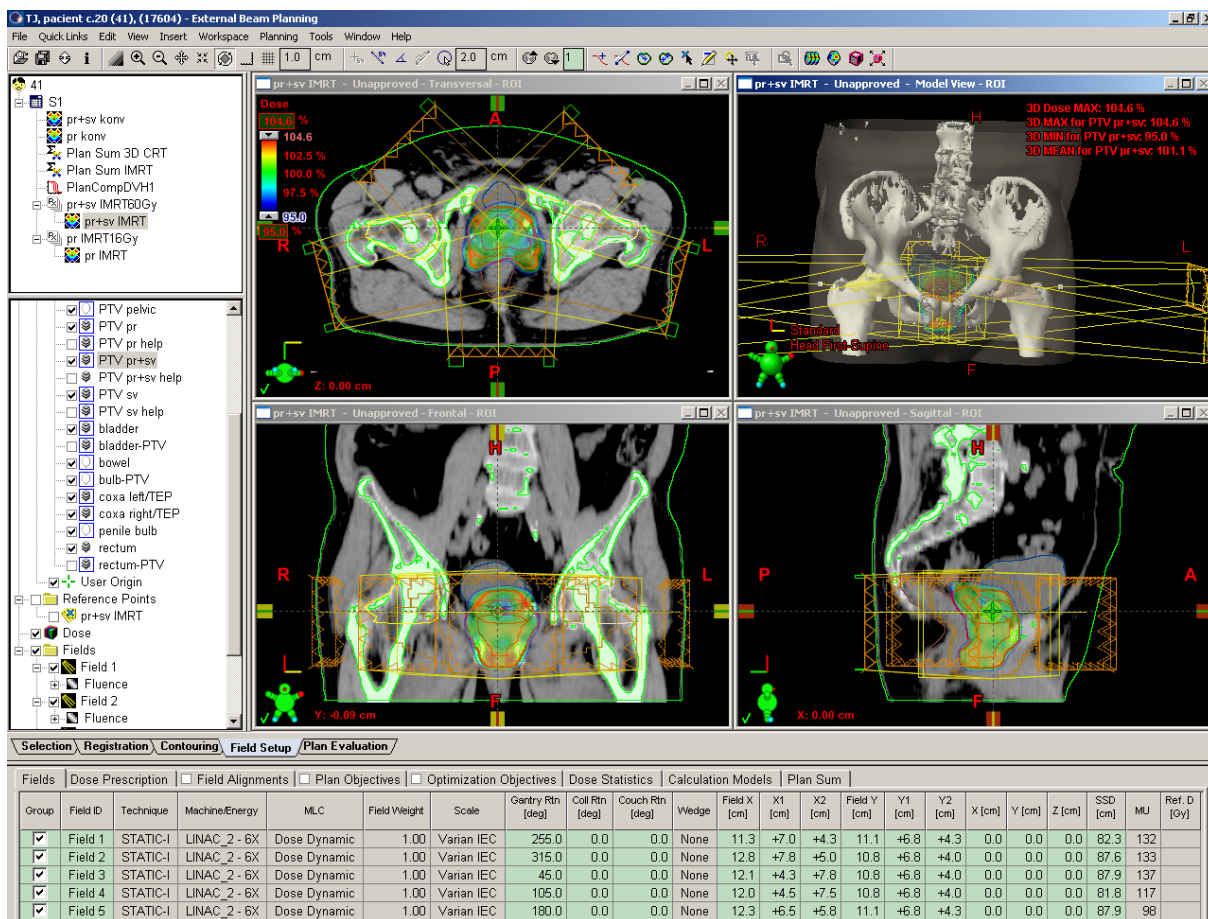
Obr. 11: Ozařovací plán 3D-CRT pro ozáření prostaty a semenných váčků pomocí čtyř konvergentních polí (Zdroj: Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol)



Obr. 12: Ozařovací plán 3D-CRT pro ozáření prostaty a semenných váčků pomocí čtyř konvergentních polí – pokrytí cílového objemu 95% isodózou (Zdroj: Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol)

Na rozdíl od dopředného plánování, kdy po určení počtu a uspořádání polí probíhá prostorová kalkulace distribuce dávky, u IMRT technik se využívá obráceného postupu – tzv. inverzního plánování. Zvolil jsem techniku 5 koplanárních polí s úhly gantry 260°, 310°, 45°, 100° a 180° a s energií svazků záření X 6 MV. Modulace intenzity svazku byla prováděna dynamickým vícelistovým kolimátorem technikou sliding window. Stanovil jsem limity minimálních a maximálních dávek pro jednotlivé struktury a každé z nich jsem přiřadil koeficient priority. Opakovanou optimalizací a úpravou těchto priorit jsem docílil požadované prostorové distribuce dávky.

Na obrázku č. 13 je ukázka ozařovacího plánu IMRT pro ozáření prostaty a semenných váčků. Z tvaru dávkové distribuce, především v transversální a sagitální rovině, je vidět, jak lze pomocí IMRT tvarovat konkávně dávkovou distribuci tak, aby bylo co nejvíce šetřeno rektum.



Obr. 13: Ozařovací plán IMRT pro ozáření prostaty a semenných váčků pomocí pěti rovnoměrně rozmístěných ozařovacích polí – pokrytí 95% isodózou (Zdroj: Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol)

Kritéria přijatelnosti vytvořených plánů byla stanovena v souladu s doporučením ICRU 50, doporučením QUANTEC a místním radiologickým standardem pro radioterapii karcinomu prostaty. Pro pokrytí cílového objemu byla stanovena tato kritéria:

- minimální dávka do PTV $D_{min} \geq 95\%$ předepsané dávky,
- maximální dávka do PTV $D_{max} \leq 107\%$ předepsané dávky,
- střední dávka do PTV $D_{mean} \approx 100\%$, ale ne méně než 100% předepsané dávky.

Pro kritické orgány byla kritéria přejata z dokumentu QUANTEC (Quantitative Analysis of normal Tissue Effects in the Clinic), což je soubor doporučení dávkových kritérií pro kritické orgány. Tato kritéria byla převzata do národních radiologických standardů pro radiační onkologii. U sledovaného souboru pacientů jsem hodnotil dávkové zatížení rekta a močového měchýře. V tabulce č. 4 jsou uvedeny toleranční dávky pro rektum a močový měchýř ve

tvaru $VD < x\%$, kde VD je objem V ozářený dávkou D [Gy], který musí být menší než uvedený počet procent z celkového objemu orgánu.

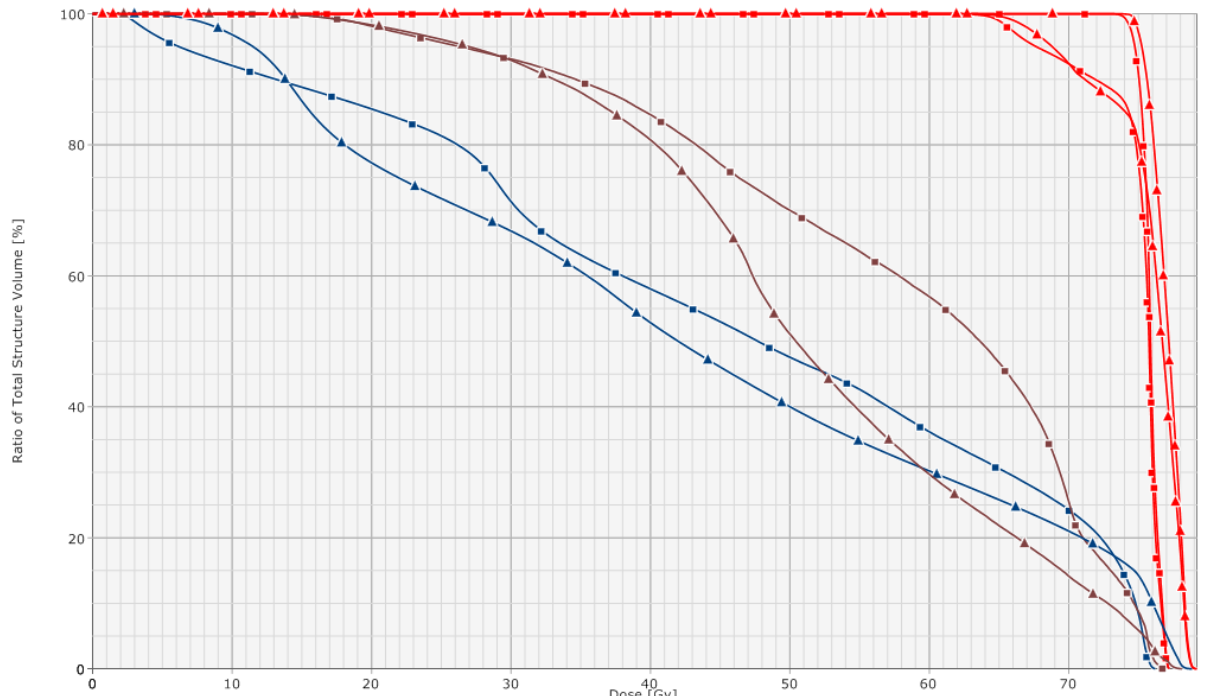
Tab. 4: Doporučení QUANTEC pro objemy kritických orgánů (Zdroj: Ministerstvo zdravotnictví České republiky: Národní radiologické standardy [online]. 2016 [cit. 2016-05-15]. Dostupné z: http://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/vestnik-c2/2016_11347_3442_11.html

Orgán	VD Objem V ozářený dávkou D [Gy]	% objemu V
Rektum	RV_50	< 50 %
Rektum	RV_60	< 35 %
Rektum	RV_65	< 25 %
Rektum	RV_70	< 20 %
Rektum	RV_75	< 15 %
Močový měchýř	MM_V65	< 50 %
Močový měchýř	MM_V70	< 35 %
Močový měchýř	MM_V75	< 25 %

Pro porovnání technik jsem nejdříve vytvořil sumaci plánů jednotlivých modalit. Dále jsem provedl komparaci dávkově objemových histogramů sumačních plánů 3D-CRT a IMRT. DVH demonstrují dávkové pokrytí cílových objemů a kritických orgánů. Z těchto sumačních dávkově objemových histogramů jsem hodnotil, jak velkou dávku obdrží určité procento objemu kritické struktury (rektum, močový měchýř).

Následující obrázek č. 14 je ukázkou komparace DVH sumačních plánů 3D-CRT a IMRT. Křivky znázorňující objemové rozložení dávky jsou odlišeny pro jednotlivé struktury barevně a pro jednotlivé modalitty pomocí čtverečků a trojúhelníků. 3D-CRT technika je znázorněna křivkami se čtverečky, IMRT křivkami s trojúhelníčky. Červeně jsou znázorněny cílové objemy PTV pr+sv a PTV pr, hnědou barvou rektum, modrou barvou močový měchýř. Je vidět, že

rektum je výrazně šetřeno technikou IMRT – hnědá křivka s trojúhelníčky leží výrazně pod hnědou křivkou se čtverečky. Močový měchýř je také při IMRT technice zatížen méně než při 3D-CRT, ale rozdíl již není tak významný. Pokrytí cílového objemu PTV pr+sv je u obou modalit téměř stejné, pokrytí cílového objemu PTV pr je mírně vyšší u techniky IMRT.



Obr. 14: Komparace dávkově objemových histogramů sumačních plánů 3D-CRT a IMRT (Zdroj: Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol)

3.6 Výsledky práce

V práci vycházím ze souboru 20 pacientů, pro které jsem ve spolupráci s Onkologickou klinikou 2. LF UK a FN Motol vytvořil izodózní plány v obou modalitách a následně je porovnal. V tabulce č. 5 a 6 uvádím, kolik procent objemu kritických orgánů bylo dle doporučených kritérií z protokolu Quantec zatíženo radiační dávkou. Výsledky následně znázorňuji v grafech (15 až 22) vycházejících z tabulek (5 a 6).

Tab. 5: Výsledky porovnání techniky 3D - CRT s IMRT pro objem rektu (Zdroj: Autor)

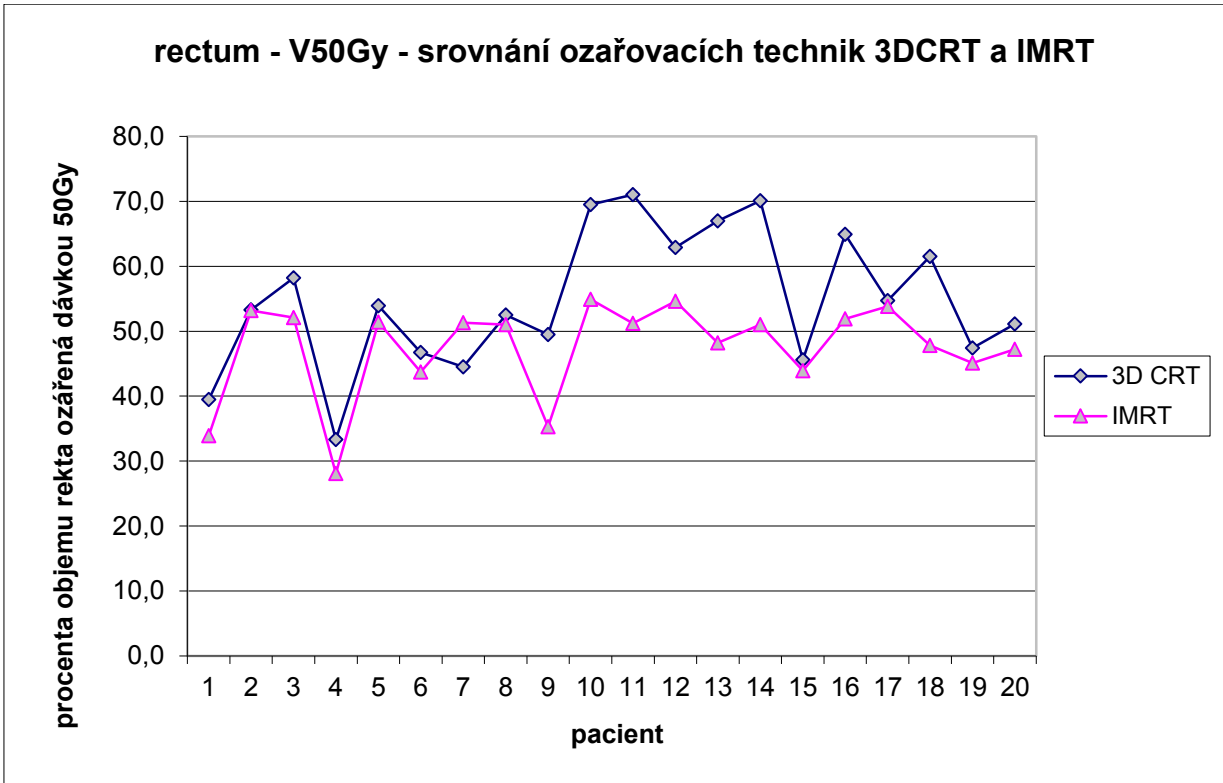
Rektum (procenta celkového objemu rektu)

Pacient	V50Gy		V60Gy		V65Gy		V70Gy		V75Gy	
	3DCRT	IMRT	3DCRT	IMRT	3DCRT	IMRT	3DCRT	IMRT	3DCRT	IMRT
1	39,5	33,9	27,4	19,8	21,8	14,3	15,6	9,5	8,3	5,1
2	53,3	53,2	44,3	38,5	38,8	29,4	30,4	18,5	19,6	2,5
3	58,2	52,1	45,6	32,6	38,0	24,8	24,6	17,8	11,3	9,3
4	33,3	28,1	24,1	16,7	19,1	12,0	13,5	8,0	6,6	2,3
5	53,9	51,4	39,6	29,8	32,3	21,2	21,8	14,0	10,9	3,9
6	46,7	43,7	35,2	27,9	30,3	22,0	24,9	16,5	13,9	9,1
7	44,5	51,3	33,6	32,3	28,3	25,0	23,2	18,1	15,7	9,4
8	52,5	51,0	40,3	32,6	33,9	24,3	25,0	17,7	9,7	8,3
9	49,5	35,3	34,7	18,5	27,0	12,3	19,1	7,0	7,4	2,2
10	69,5	54,9	54,7	31,3	44,7	22,6	19,4	15,5	16,2	9,0
11	71,0	51,2	53,5	25,7	44,3	17,1	32,1	10,5	16,7	4,0
12	62,9	54,6	48,4	35,3	41,0	26,7	31,4	18,7	12,4	9,7
13	67,0	48,2	49,9	25,1	40,3	16,5	25,9	10,5	13,3	3,4
14	70,1	51,0	56,9	29,6	46,7	21,8	25,6	14,2	8,4	5,9
15	45,6	43,9	33,8	24,5	28,1	18,2	21,5	12,7	9,2	6,3
16	64,9	51,9	51,6	31,3	42,5	23,8	29,9	18,6	14,0	11,7
17	54,7	53,8	44,4	35,0	38,1	27,4	30,4	20,8	15,6	11,5
18	61,5	47,8	47,3	28,9	39,9	21,3	30,1	14,6	2,0	7,8
19	47,4	45,1	35,8	29,0	30,5	22,2	25,1	15,5	19,3	7,1
20	51,1	47,2	41,0	29,3	35,1	21,5	25,0	14,9	15,6	6,4

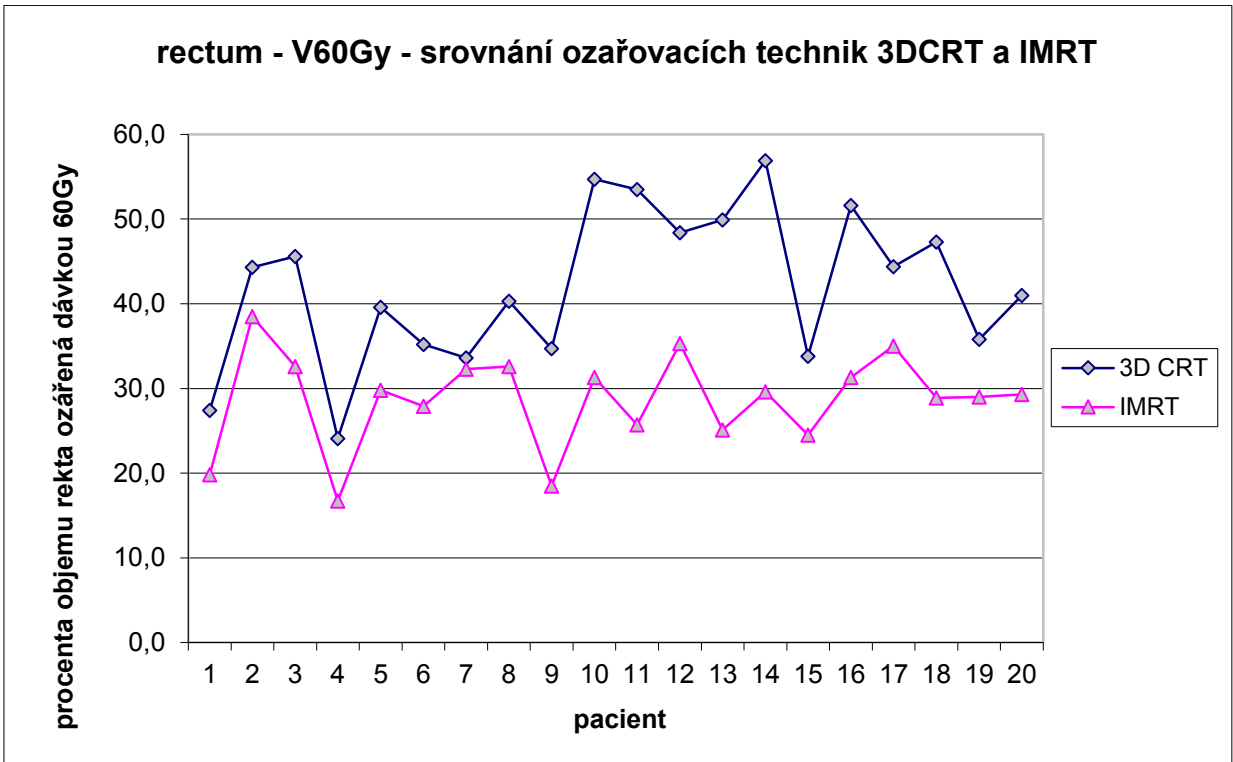
Tab. 6: Výsledky porovnání techniky 3D - CRT s IMRT pro objem močového měchýře (Zdroj: Autor)

Močový měchýř (procenta celkového objemu močového měchýře)

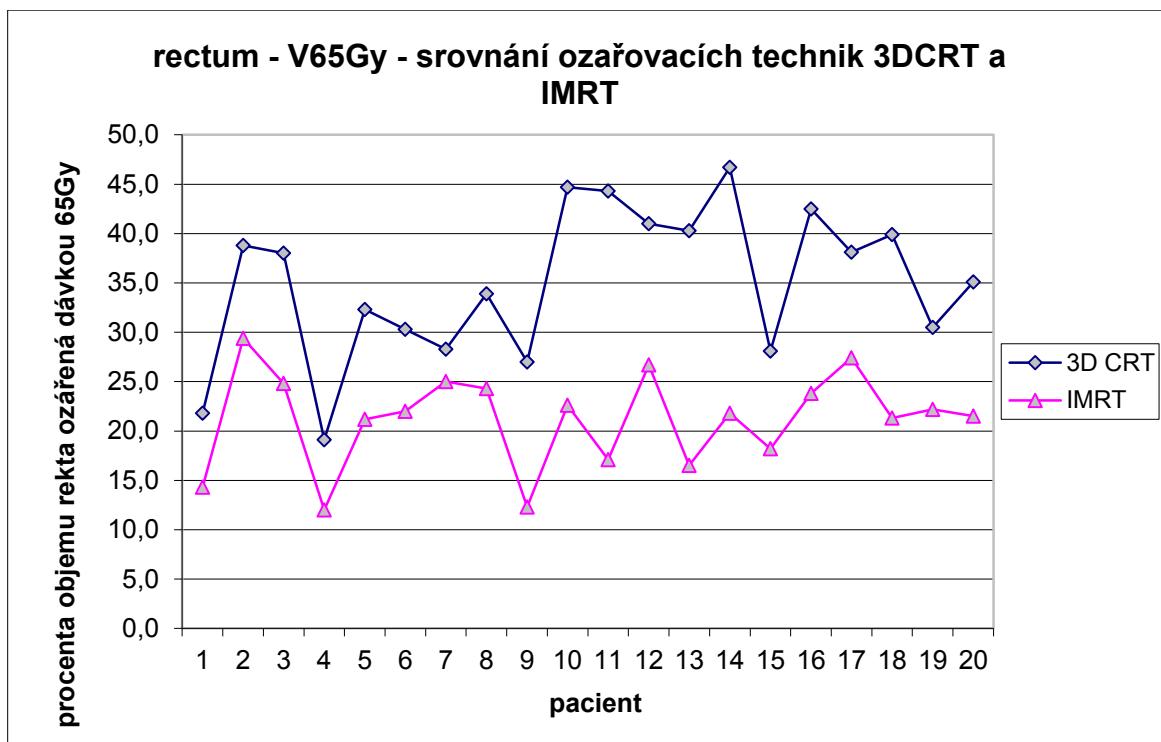
Pacient	V65Gy		V70Gy		V75Gy	
	3DCRT	IMRT	3DCRT	IMRT	3DCRT	IMRT
1	9,6	8,6	7,9	7,3	3,4	5,0
2	33,3	28,9	28,6	24,7	21,1	18
3	56,3	47,3	46,6	39,2	22,8	18,6
4	29,2	23,6	22,3	18,2	8,7	10,6
5	43,3	41,4	36,4	36,3	25,1	26,6
6	27,2	22,8	22,9	19,3	10,7	14,6
7	19,8	17,5	16,3	14,1	10,6	9,3
8	33,9	32,1	25,1	26,6	9,6	18,3
9	38,8	30,0	30,9	24,1	8,5	14,7
10	29,6	24,6	24,8	20,5	14,4	15,0
11	14,0	12,2	11,5	10,4	4,1	7,5
12	31	25,8	26,5	22,5	15,4	18,2
13	59,3	48,6	47,2	39,9	17,3	24,3
14	30,5	25,7	24,2	21,0	8,1	14,0
15	32,7	23,6	27,4	19,1	20,6	13,4
16	27,3	19,9	21,7	15,8	8,7	10,8
17	37,3	33,3	32	29,2	19,3	23,1
18	34,7	23,9	29,6	19,9	20,5	14,9
19	24	19,7	19,5	16,2	11,1	11,1
20	20,8	17,1	16,1	13,7	5,4	8,7



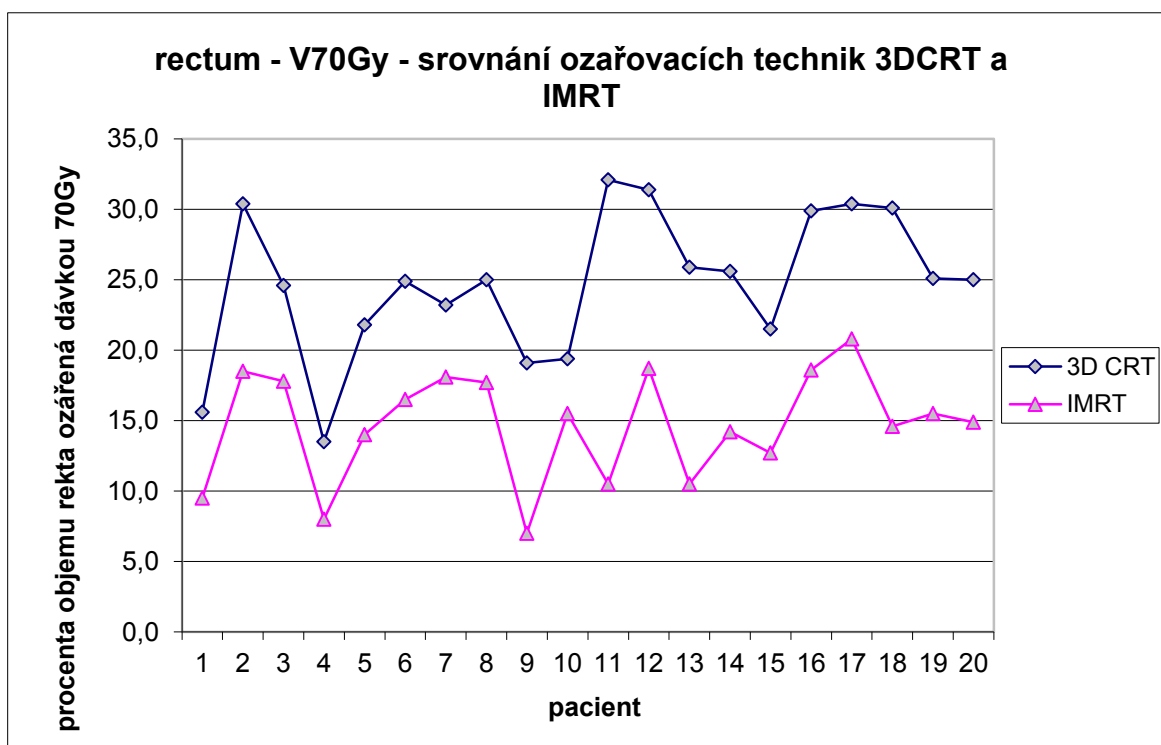
Obr. 15: Kritérium QUANTEC – Rektum V50 < 50 % (Zdroj: Autor)



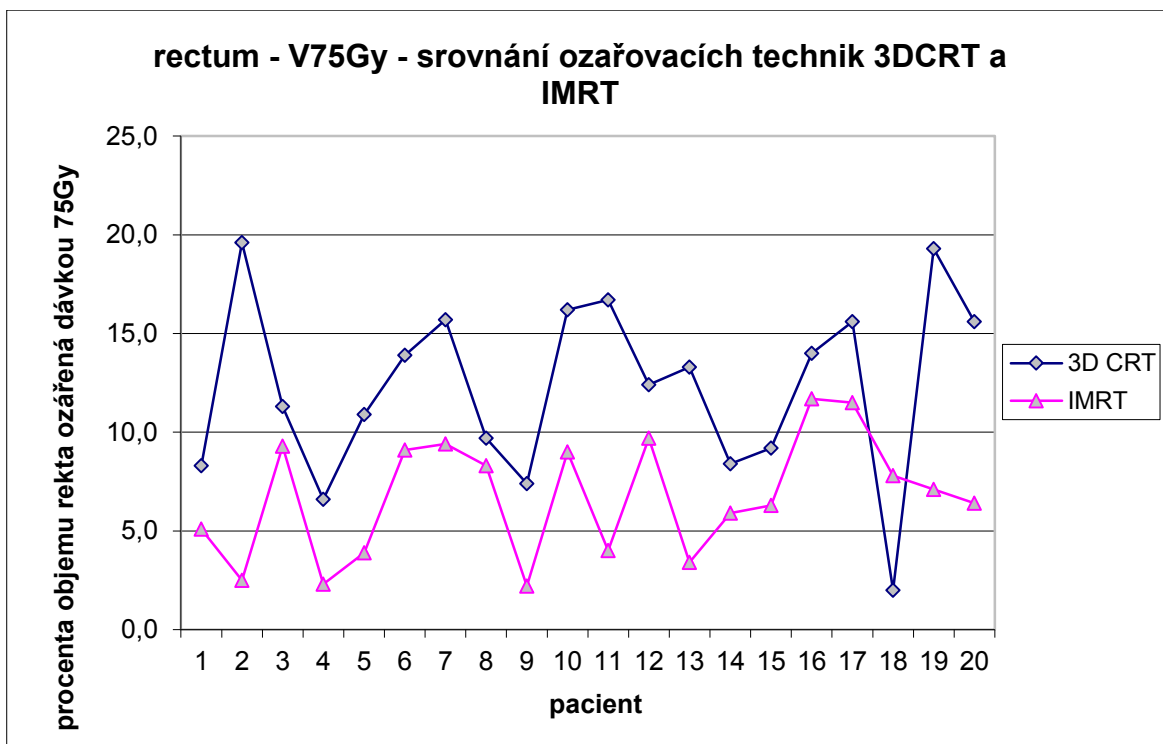
Obr. 16: Kritérium QUANTEC - Rektum V60 < 35 % (Zdroj: Autor)



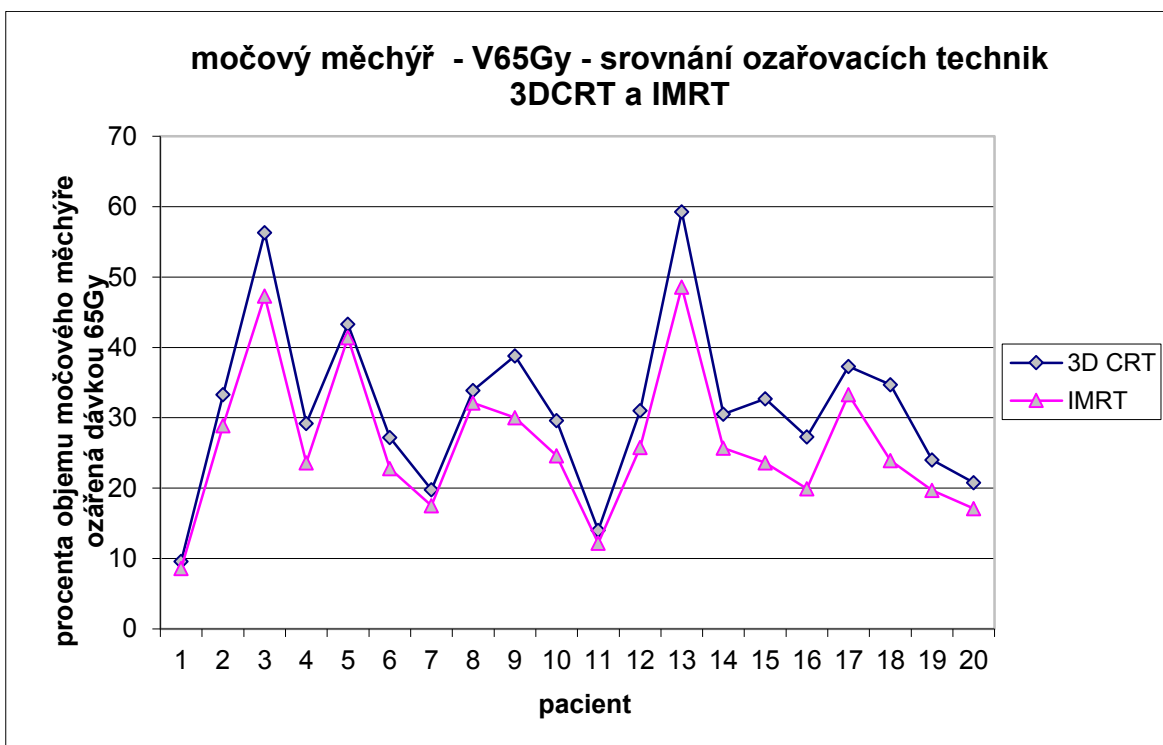
Obr. 17: Kritérium QUANTEC - Rektum V65 < 25 % (Zdroj: Autor)



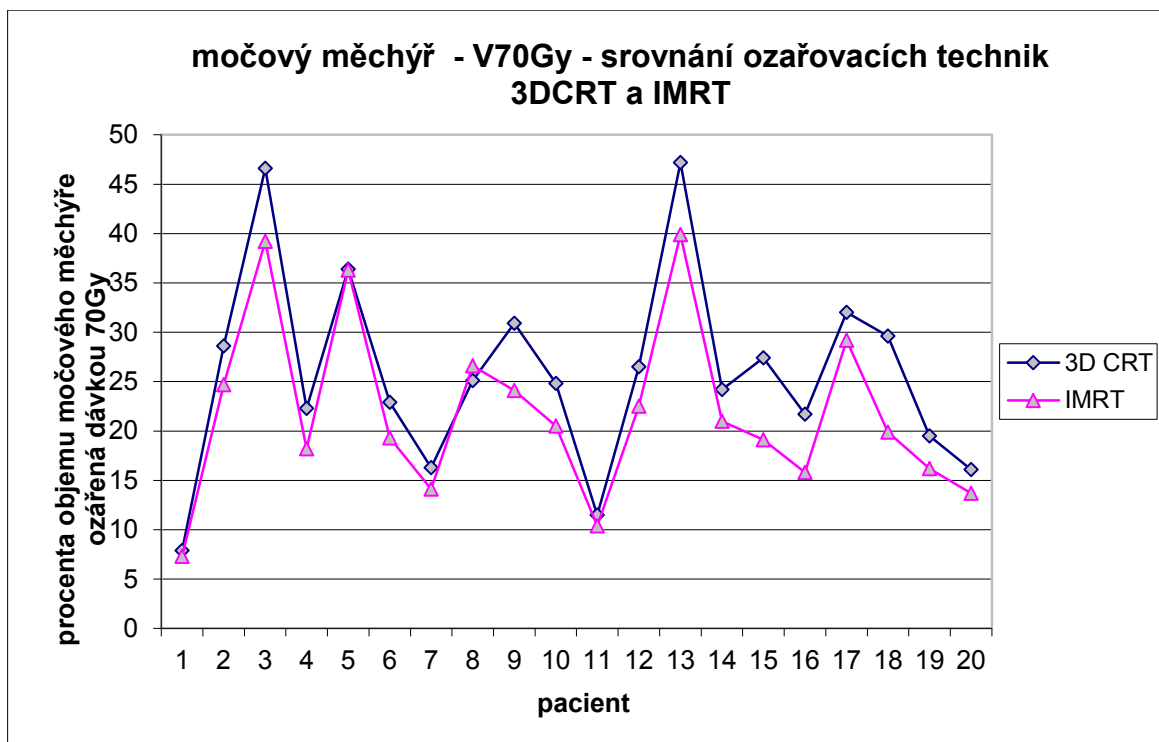
Obr. 18: Kritérium QUANTEC - Rektum V70 < 20 % (Zdroj: Autor)



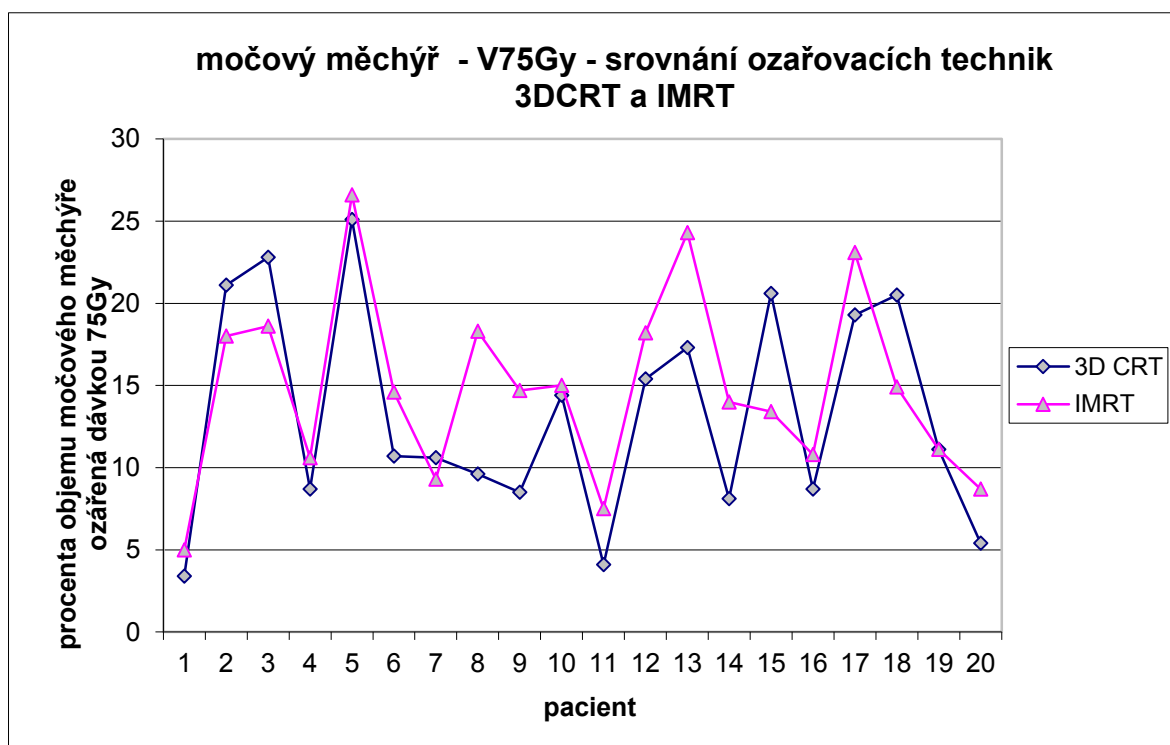
Obr. 19: Kritérium QUANTEC - Rektum V75 < 15 % (Zdroj: Autor)



Obr. 20: Kritérium QUANTEC - močový měchýř V65 < 50 % (Zdroj: Autor)



Obr. 21: Kritérium QUANTEC - močový mechýř V70 < 35 % (Zdroj: Autor)



Obr. 22: Kritérium QUANTEC - močový mechýř V75 < 25 % (Zdroj: Autor)

Technika 3D-CRT umožňuje dostatečně ozářit cílový objem s redukcí radiační dávky na kritické orgány, ovšem tvarování dávky pro konkávní cílové objemy není možné. Vzhledem k tomu, že rektum leží v konkavitě prostaty a semenných váčků je 3D-CRT značně limitována a v řadě případů překračuje toleranční dávky pro kritické orgány.

Z grafů je jasně patrné, že přínosem techniky IMRT docílila zevní radioterapie výrazného progresu v dávkovém pokrytí cílového objemu PTV za současného šetření rekta, tím umožňuje dodat vyšší dávku do cílového objemu při splnění tolerančních kritérií pro rektum.

U močového měchýře jsem přínos techniky IMRT ve srovnání s technikou 3D – CRT neprokázal. Močový měchýř má však vyšší odolnost vůči radiačnímu poškození, než rektum (tj. méně přísná kritéria) a u většiny pacientů jsou limity splněny jak technikou IMRT tak i technikou 3D-CRT.

Při analýze výsledků porovnání obou modalit jsem zjistil, že u močového měchýře existuje přibližná závislost dávek na velikosti objemu močového měchýře. Čím je velikost větší, tím obdrží nižší dávku a naopak. Proto je nutné dbát na dodržení náplně močového měchýře v celém průběhu radioterapie. Je třeba opakovaně připomínat pacientovi, že cca půl hodiny před radioterapií se má vymočit a poté vypít 0,3 až 0,5 litru tekutiny. Naplněný močový měchýř zajistí jednak to, že jeho větší část bude ležet mimo ozařovaný objem a tudíž bude ozářen menší dávkou, a zároveň více oddálí kličky tenkého střeva, které jsou velmi radiosenzitivní.

3.6.1 Statistické vyhodnocení

Na závěr jsem ještě pomocí párového t-testu statisticky vyhodnotil rozdíly mezi 3DCRT a IMRT(plánování – sledování stejných veličin na tom samém souboru pacientů při použití různých ozařovacích technik), a to především v ozáření kritických orgánů, kterými jsou v případě prostaty rektum a močový měchýř. Ke statistickému vyhodnocení jsem použil statistický program STATISTICA Cz verze 9.0 firmy StatSoft Inc. Jako statisticky významnou jsem uvažoval p-hodnotu < 0,05.

Veličinami, které jsem sledoval, byly minimální, maximální a průměrná aplikovaná dávka v cílovém objemu (D_{min} , D_{max} , D_{mean}) pro prostatu, resp. prostatu + semenné vajíčky, a dále objemy rekta resp. močového měchýře, vyjádřené v procentech z celkového objemu orgánu, které byly ozářené u rekta dávkou 50 Gy, 60 Gy, 65 Gy, 70 Gy a 75 Gy (RV50, RV60, RV65, RV70, RV75) a močového měchýře dávkou 65 Gy, 70 Gy a 75 Gy (MMV60, MMV65 a MMV70).

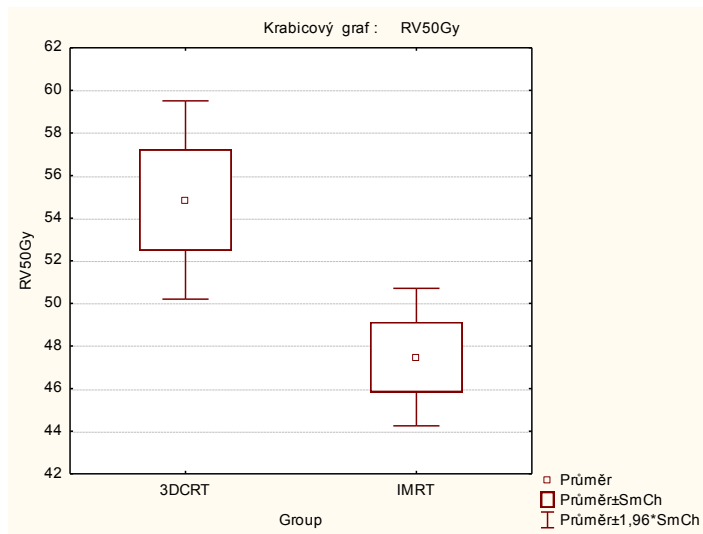
Detailní výsledky t-testů (vypočtené hodnoty t a jím odpovídající p-hodnoty) pro všechny sledované veličiny jsou uvedeny v následující tabulce č. 7. Na následujících grafech (Obr. 23) jsou zobrazeny jenom statisticky významné výsledky pro objemy kritických orgánů.

Tab. 7: Výsledky párového t-testu pro všechny sledované veličiny (průměry ± směrodatné odchylky, spočtená hodnota t a p-hodnota) pro dvě ozařovací techniky 3D - CRT vs. IMRT (N = 20) (Zdroj: Autor)

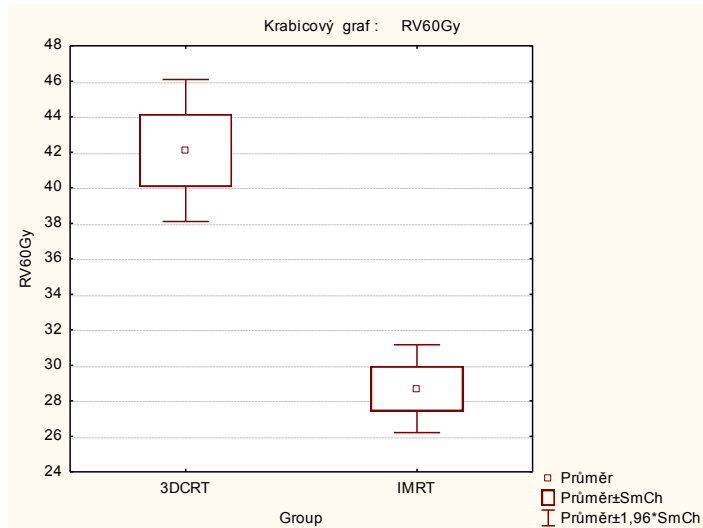
Proměnná	3D-CRT Průměr ± SD	IMRT Průměr ± SD	t	p-hodnota
D_{mean} (pr+sv)	101,33 ± 1,17	101,55 ± 0,92	-0,5894	0,5625
D_{min} (pr+sv)	95,12 ± 0,26	95,01 ± 0,04	1,8534	0,0794
D_{max} (pr+sv)	104,16 ± 1,58	104,58 ± 1,20	2,0743	0,3765
D_{mean} (pr)	101,17 ± 1,10	100,56 ± 1,09	1,5939	0,1275
D_{min} (pr)	95,04 ± 0,14	95,32 ± 0,37	-3,3144	0,0037
D_{max} (pr)	103,76 ± 1,43	102,47 ± 1,35	2,7309	0,0133
RV_50Gy	54,85 ± 10,62	47,48 ± 7,36	4,4443	0,0003

RV_60Gy	42,11 ± 9,12	28,69 ± 5,65	7,7670	< 0,0001
RV_65Gy	35,04 ± 7,71	21,22 ± 4,83	6,6673	< 0,0001
RV_75Gy	24,73 ± 5,19	14,68 ± 3,90	4,2070	< 0,0001
RV_75Gy	12,31 ± 4,53	6,75 ± 3,02	4,9999	< 0,0001
MM_65Gy	31,63 ± 12,08	26,33 ± 10,42	3,0354	< 0,0001
MM_70Gy	25,88 ± 9,96	21,90 ± 8,88	6,1463	< 0,0001
MM_75Gy	13,27 ± 6,58	14,84 ± 5,68	4,1941	0,1116

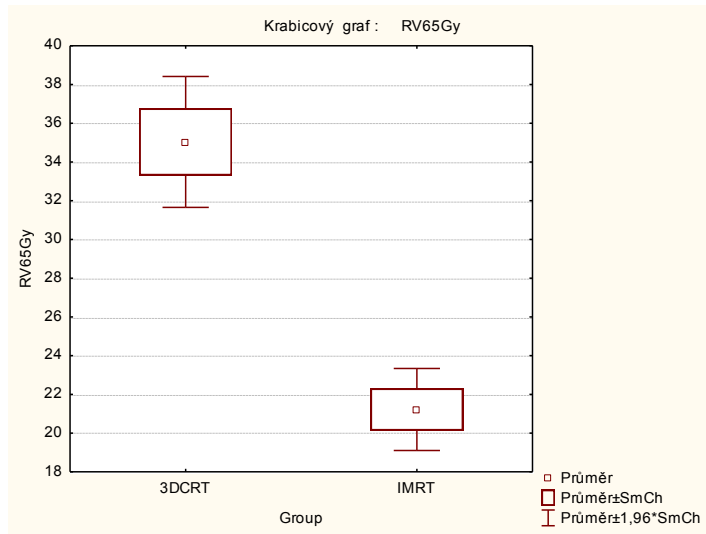
a)



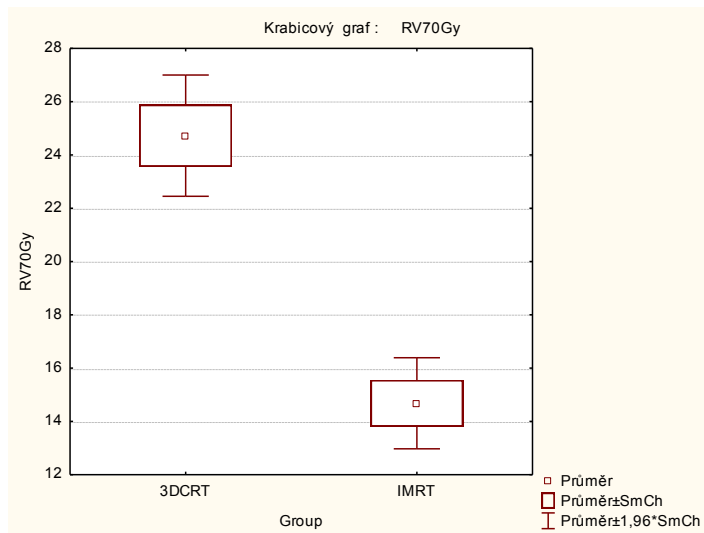
b)



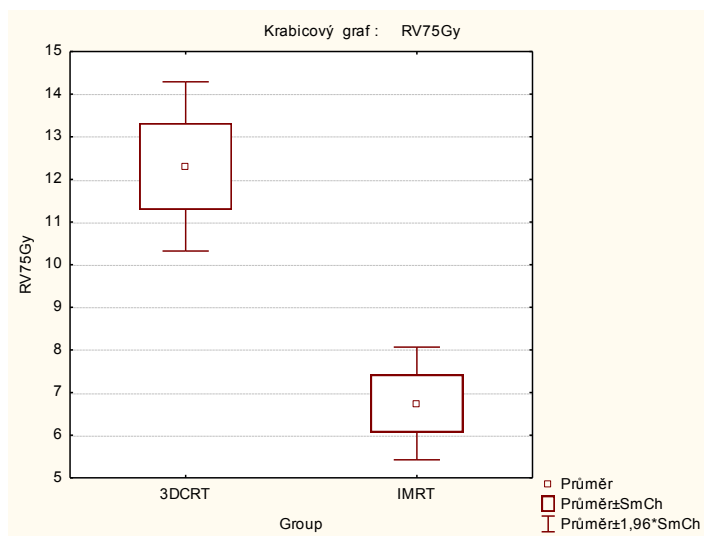
c)



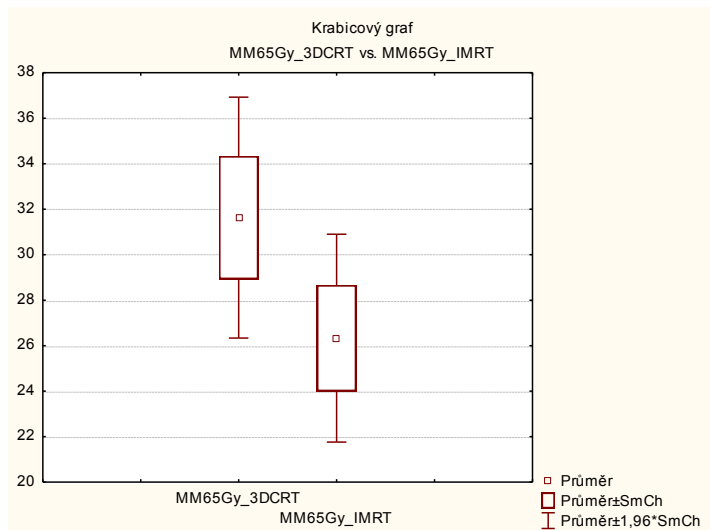
d)



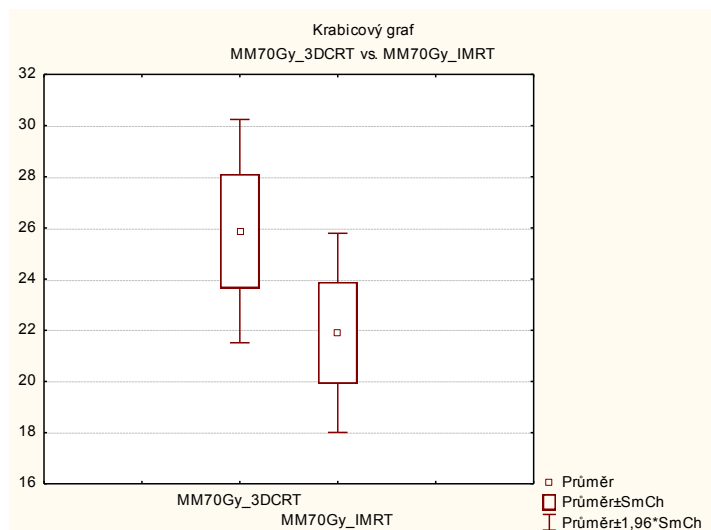
e)



f)



g)



Obr. 23: Průměry ± směrodatné chyba pro proměnné: a) RV_50Gy, b) RV_60Gy, c) RV_65Gy, d) RV_70Gy, e) RV_75Gy, f) MM_65Gy, g) MM_70Gy (Zdroj: Autor)

Tabulka i grafy ukazují jednoznačné snížení radiační zátěže při použití IMRT ozařovací techniky u obou kritických orgánů při ozařování prostaty, tj. jak rekta, tak i močového měchýře. Výsledky plně odpovídají našim předpokladům.

3.7 Diskuze

Cílem mé práce bylo analyzovat v současnosti dostupné techniky zevní radioterapie v léčbě karcinomu prostaty a poté je porovnat. Soustředil jsem se na 3D konformní radioterapii (3D-CRT) a techniku radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT). Tyto dvě metody jsem mezi sebou porovnával z hlediska dávkového pokrytí cílových objemů a šetření kritických orgánů. Při porovnávání jsem vycházel ze souboru 20 pacientů dříve ozařovaných v Onkologické klinice 2. LF UK a FN Motol.

V práci jsem si stanovil hypotézu, kterou jsem chtěl ve svých výsledcích jednoznačně potvrdit nebo vyvrátit. Mým předpokladem bylo, že technika radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) je ve srovnání s technikou 3D konformní radioterapie (3D-CRT) lepší v šetření kritických orgánů (rekta a močového měchýře) při stejném nebo i lepším pokrytí cílového objemu předepsanou dávkou.

Pro konkrétnost porovnání jsem dbal na dodržení dávkových kritérií pro cílové objemy, tak aby byla v souladu s doporučením ICRU 50, doporučením QUANTEC a radiologickým standardem pro zevní radioterapii karcinomu prostaty ve FN Motol. Kritéria pokrytí cílového objemu splňovala hodnoty $D_{min} \geq 95\%$, $PTV D_{max} \leq 107\%$ a $PTV D_{mean} \approx 100\%$, ale ne méně, než 100% předepsané dávky. U kritických orgánů jsem převzal doporučená dávková kritéria z protokolu QUANTEC.

Z grafů č. 15 až 22, které porovnávají procentuální zatížení objemů rekta dávkou 50 Gy, 60 Gy, 65 Gy, 70 Gy a 75 Gy dle doporučení QUANTEC je zřejmé, že technika 3D konformní radioterapie (3D-CRT) u většiny ozařovaných pacientů překračuje toleranční dávky pro kritické orgány. Naopak technika radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT), jak je viditelné z těchto grafů, téměř ve všech případech daná kritéria splňuje a je tak výrazně lepší v šetření rekta.

Důvodem větší šetrnosti techniky IMRT je kromě dříve zavedené počítačové tomografie a prostorové kalkulace dávky také možnost různé modulace intenzity záření napříč svazkem s možností ozáření různých cílových objemů různou dávkou při jedné frakci. Tím, je dosaženo lepšího rozložení dávky v prostoru, jelikož oblasti vysoké dávkové distribuce přesně kopírují tvar cílového objemu včetně konkavit a minimalizuje se tak dávkové zatížení rekta.

Při porovnávání procentuálního zatížení objemů močového měchýře dávkou 65 Gy, 70 Gy a 75 Gy jsem výrazný přínos IMRT neprokázal. Protože močový měchýř má méně přísná kritéria dle doporučení QUANTEC a neleží v konkavitě. Rozdíly v dávkovém zatížení jak ukazují grafy č. 15 až 22, nejsou tak významné jako u rekta a obě modality ve většině případů dodržují stanovená kritéria tolerančních dávek.

Dále jsem při analýze grafů č. 15 až 22 zjistil, že dávkové zatížení močového měchýře je závislé na velikosti jeho objemu. Čím větší objem močového měchýře pacient měl, tím menší dávku obdržel. S objemem močového měchýře je spojená jeho náplň tekutinou, kterou je nutné dodržovat během celé radioterapie.

Jak vyplývá z výše uvedených informací je technika 3D - CRT značně limitována topografií pánevních orgánů a u konkávních tvarů neumožňuje další eskalaci dávky a adekvátní pokrytí cílového objemu bez většího zatížení kritických orgánů.

Dle mého výzkumu je technika IMRT jakožto pokročilejší forma konformní radioterapie v případě ozáření rekta jednoznačně šetrnější i při vysoké dávkové distribuci. Vysoké dávky jsou pro destrukci karcinomu prostaty zcela nezbytné a z grafů jsem také logicky vyvodil, že technika IMRT díky své šetrnosti snižuje pravděpodobnost akutní a pozdní rektální toxicity, kdežto s použitím vysokých dávek technikou 3D - CRT riziko těchto toxicit výrazně stoupá.

Ačkoliv je technika IMRT v porovnání s technikou 3D - CRT ekonomicky náročnější a je potřeba dokonalé optimalizace ozařovacích plánů, dokáže nabídnout takovou dávkovou distribuci, která je v radioterapeutické léčbě karcinomu prostaty základním předpokladem k úplnému vyléčení pacienta s přijatelným zatížením kritických orgánů, ze kterého plynou vedlejší akutní či pozdní nežádoucí účinky léčby.

4 Závěr

Verifikovaný karcinom prostaty patří mezi nejčastější onkologické onemocnění u mužů vyššího věku a jeho incidence každoročně stoupá. Pro rok 2016 se předpokládá až 64 000 nových případů. Pro muže s diagnózou karcinomu prostaty hraje klíčovou roli včasná a správně provedená diagnostika onemocnění. Díky rychlé technologickému pokroku a dostupnosti není již diagnostika karcinomu prostaty omezena pouze na muže s hmatným nebo lokálně pokročilým nádorem s bolestmi a obstrukcemi, ale je možné zjistit přítomnost karcinomu ve velmi časných stádiích s nízkou progresí. Na druhou stranu při zvýšené hladině PSA a s podezřením na onemocnění se stále provádějí biopsie i u pacientů bez karcinomu prostaty. Při rozhodování o způsobu léčby je jedním z nejdůležitějších kritérií znát staging a grading nádorového onemocnění. Léčebné možnosti se pohybují v širokém rozpětí, od aktivního sledování, radikální prostatektomie, zevní a vnitřní radioterapie až po hormonální léčbu a chemoterapii. V minulosti byla pro léčbu karcinomu prostaty nejvíce používána radikální prostatektomie, jelikož radioterapie nebyla natolik přesná, aby přinášela adekvátní léčebné výsledky. Zevní radioterapie prošla v poslední době značným vývojem a dnes je celosvětovým trendem postupná převaha radioterapie, jež je srovnatelná s léčbou chirurgickou. Moderní vysoce konformní techniky jako je radioterapie s modulovanou intenzitou, radioterapie řízená obrazem či léčba protonová dovolují ozařovat cílové objemy velmi vysokými dávkami se současným šetřením kritických orgánů. Systematická verifikace polohy pacienta pomocí techniky IGRT by měla být v současné době základem každého onkologického centra. Nevýhodou chirurgických zákroků jsou možné komplikace, kterým se radioterapeutickou léčbou znatelně vyhýbáme, ale na druhou stranu jsou s radioterapií spojené akutní a chronické nežádoucí účinky zejména střevní a močové. Proto je neustálou snahou zkracování doby radioterapie a maximální možné zmírnění nežádoucích účinků a komplikací léčby. Brachyradioterapeutickou léčbou jsme také schopni poskytnout velmi vysoké koncentrace dávek v nádorovém objemu s ještě nižším výskytem nežádoucích účinků, proto by bylo přínosem tento směr neomezovat jen na menší a dobře přístupné nádory.

Jako u jiných onkologických onemocnění je důležitá informovanost pacientů, prevence, včasná diagnostika a správná léčba.

Seznam použité literatury

ACCURAY: TomoTherapy [online]. [cit. 2016-05-13].

Dostupné z: <http://www.tomotherapy.com/whytomo/>

BARRETT, Ann; DOBBS, Jane; MORRIS, Stephen; ROQUES, Tom. Practical Radiotherapy Planning. 4. London, 2009. 432 s. ISBN 987-034-0927731.

BELEJ, Kamil, Ondřej KAPLAN, Oto KÖHLER a Jiří KOČÁREK. Molekulární genetika a prostate cancer gene 3 (PCA3) v diagnostice karcinomu prostaty. Urologie pro Praxi. Praha, 2010, 11(2), s. 82-85. ISSN 1213-1768.

Dostupné z: <http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2010/02/06.pdf>

BELEJ, Kamil. Transrektální biopsie v diagnostice karcinomu prostaty. Urologie pro Praxi. Solen, 2009,10(5), s. 287-293. ISSN 1213-1768.

Dostupné z: <http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2009/05/08.pdf>

BĚLOHLÁVEK, Otakar, JAROLÍM, Ladislav. Zobrazení karcinomu prostaty metodami nukleární medicíny. Česká urologie. 2012, 16(4), s. 205-213. ISSN 1211-8729.

Dostupné z: <http://www.prolekare.cz/pdf?id=39712>

BINAROVÁ, Andrea. Radioterapie. 1.vyd. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, Fakulta zdravotnických studií, 2010. 253 s. ISBN 978-80-7368-701-4

Cleveland Clinic: RapidArc Radition Therapy [online]. [cit. 2016-05-13]. Dostupné z: <https://my.clevelandclinic.org/services/cancer/treatments-procedures/radiation-therapy/rapid-arc-radiation-therapy>

Česká urologická společnost [online]. Praha, 2012 [cit. 2016-05-13]. Dostupné z: <http://www.cus.cz/pro-pacienty/diagnozy/karcinom-prostaty/>

ČIHÁK, Radomír. Anatomie 2. 2 vyd. Praha: Grada, 1988. 387 s. ISBN 80-247-0143-X.

DOBBS, Jane; BARRETT, Ann; ASH, Daniel. Praktické plánování radioterapie. Praha: Anomal, 1992. 312 s. ISBN 80-900235-8-4

DOLEŽEL, Martin. Cílená radioterapie karcinomu prostaty. 1.vyd. Nucleus, 2011. 100 s. ISBN 978-80-8700-981-9

DOROTÍK, Jan. Radioterapeutické přístroje. 1. vyd. Ostrava, 2006. 114 s. ISBN 80-7368-220-6.

DVOŘÁK, Jan. Radioterapie karcinomu prostaty. Onkologie. 2014, 8(1), s. 19-22. ISSN 1802-4475. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2014/01/05.pdf>

DYLEVSKÝ, Ivan. Funkční anatomie. Praha: Grada, 2009. 544 s. ISBN 978-80-247-3240-4.

Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice: Epidemiologické analýzy [online]. [cit. 2016-05-15]. ISSN 1802-8861. Dostupné z: <http://www.svod.cz/report.php?diag=C61>

GREPL, Michal. Radikální prostatektomie. Onkologie. 2010. 4(2), s. 72-74. ISSN 1803-5345. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2010/02/04.pdf>

HRADIL, David, Vladimír STUDENT JR., Milan KRÁL a Vladimír STUDENT. Diagnostika a staging karcinomu prostaty. Onkologie. 2014, 8(1), s. 15-18. ISSN 1802-4475.

Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2014/01/04.pdf>

HYNKOVÁ, L., DOLEŽELOVÁ, H., ŠLAMPA, P. Radiační onkologie: učební texty pro studenty 5. roč. LF MU Brno. 1. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2009, 242 s. ISBN 978-80-86793-13-9. Dostupné z: <https://www.mou.cz/radiacni-onkologie-ucebni-text-pro-studenty-5-roc-lf-mu-brno/t2068>

HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. Základy radiační onkologie. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2012. 247 s. ISBN 978-80-210-6061-6

KAPLAN, Ondřej, BELEJ, Kamil, KÖHLER, Oto. 2010. Současné trendy diagnostiky karcinomu prostaty. Onkologie. 2010, 4(2), s. 68-71. ISSN 1802-4475.

Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2010/02/03.pdf>

KATOLICKÁ, Jana. Hormonální léčba karcinomu prostaty. Onkologie. 2014, 8(5), s. 228-230. ISSN 1802-4475. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2014/05/09.pdf>

KLEMENTOVÁ, Yvona. Radioterapie karcinomu prostaty - nežádoucí účinky léčby. Urologie pro Praxi. 2011, 12(1), s. 59-60. ISSN 1213-1768.

Dostupné z: <http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2011/01/12.pdf>

KLIMENT, Ján. Praktický postup v diagnostice a léčbě karcinomu prostaty. Via practica. 2012, 9(5), s. 209-213. ISSN 1336-4790.

Dostupné z: http://www.solen.sk/index.php?page=pdf_view&pdf_id=5987&magazine_id=1

KUBEŠ, Jiří. Moderní trendy v radioterapii karcinomu prostaty. Onkologie. 2010, 4(2), s. 79-83. ISSN 1802-4475. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2010/02/06.pdf>

KUBEŠ, Jiří. Protonová terapie v léčbě nádorových onemocnění. Postgraduální medicína. 2013, 15(3), s. 264-268. ISSN 1212-4184.

KUPKA, Karel a ŠÁMAL, Martin. Nukleární medicína. 1. vyd. P3K, 2007. 200 s. ISBN 978-80-903584-9-2.

LUKEŠ, Martin, ZÁLESKÝ, Miroslav, ZACHOVAL, Roman, HERÁČEK, Jiří. Prostatický specifický antigen a karcinom prostaty. *Klinická onkologie*. 2001, 14(4), s. 114-118. ISSN 0862-495X. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/32/1245.pdf>

LUKEŠ, Martin. Karcinom prostaty. *Urologie pro studenty* [online]. Androgeos, 2016 [cit. 2016-05-11]. ISSN 978-80-254-1859-8. Dostupné z: <http://www.urologieprostudenty.cz/uploads/pdf/karcinom-prostaty.pdf>

MACEK, Petr. Úloha radikální prostatektomie v léčbě karcinomu prostaty. *Onkologie*. 2014, 8(1), s. 11-14. ISSN 1802-4475. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2014/01/03.pdf>

MARDIAK, Jozef. 2007. Chemoterapie hormonálne refraktérneho karcinómu prostaty. *Onkologie*. 2007, 1(1), s. 9-13. ISSN 1802-4475. Dostupné z: <http://solen.cz/pdfs/xon/2007/01/03.pdf>

MATOUŠKOVÁ, Michaela. Karcinom prostaty. *Klinická onkologie*. 2008, 21(5), s. 280-287. ISSN 0862-495X. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/145/3375.pdf>

Ministerstvo zdravotnictví České republiky: Národní radiologické standardy [online]. 2016 [cit. 2016-05-15]. Dostupné z: http://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/vestnik-c2/2016_11347_3442_11.html

Nadácia na pomoc onkologickým pacientom: Karcinóm prostaty [online]. [cit. 2016-05-13]. Dostupné z: <http://www.npop.sk/typy-karcinomu/karcinom-prostaty>

NETTER, F. H. *Anatomický atlas člověka*. 2. vyd. Praha: Grada, 2005. 542 s. ISBN 80-247-1153-2.

NG, Michael, Elizabeth BROWN, Andrew WILLIAMS, Michael CHAO, Nathan LAWRENTSCHUK a Raphael CHEE. Fiducial markers and spacers in prostate radiotherapy: current applications. *BJU International*. Melbourne, 2014, 14(113), s. 13-20. ISSN 1464-410X.

Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bju.12624/pdf>

ODRÁŽKA, Karel, Martin DOLEŽEL a Jaroslav VAŇÁSEK. Moderní metody zevní radioterapie v léčbě karcinomu prostaty. *Česká urologie*. Olomouc: Solen, 2010, 14(2), s. 81-91. ISSN 2336-5692. Dostupné z: <http://www.czechurol.cz/pdfs/cur/2010/02/03.pdf>

Proton Therapy Center [online]. [cit. 2016-05-13].

Dostupné z: <http://www.ptc.cz/protonova-lecba/princip-lecby/>

RADIATION ONCOLOGY: Weill Cornell Medical College [online]. [cit. 2016-05-13]. Dostupné z: <http://www.cornellradiationoncology.org/clinical-services-and-technologies/external-beam-radiation-therapy/vmat>

RYZNAROVÁ, Zuzana, HORÁK, Martin, DVOŘÁK, Jan et al. Význam magnetické rezonance v diagnostice karcinomu prostaty a první zkušenosti s využitím MR spektroskopie. *Česká radiologie*. 2009, 63(1), s. 80-88. ISSN 1210-7883.

Dostupné z: http://www.cesradiol.cz/dwnld/Ces_Rad_0901_80_88.pdf

SOBIN, L.H., GOSPODAROWICZ, M.K., WITTEKIND, Ch. *TNM Klasifikace zhoubných novotvarů*, 7., Česká republika, 2011, s. 168-169., ISBN: 978-80-904259-6-5

SOUMAROVÁ, Renata, PERKOVÁ, Hana, BLAŽEK, Tomáš, HOMOLA, Luboš, MACHALA, Stanislav, RICHTEROVÁ, Halina. Možnosti radioterapie karcinomu prostaty. *Urologie pro praxi*. 2012, 13(5), s. 192-198. ISSN 1213-1768.

Dostupné z: <http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2012/05/02.pdf>

SOUMAROVÁ, Renata. Brachyterapie karcinomu prostaty. *Onkologie*. 2010, 4(2), s. 75-78. ISSN 1802-4475. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2010/02/05.pdf>

SPURNÝ, Vladimír, ŠLAMPA, Pavel. Moderní radioterapeutické metody - VI díl - Základy radioterapie. IDVPZ, 1999. 33 s. ISBN 80-7013-267-1

ŠLAMPA, Pavel. Radiační onkologie v praxi: Čtvrté aktualizované vydání. 4. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2009. 353 s. ISBN 978-80-86793-34-4.

ŠLAMPA, Pavel.; PETERA, Jiří. Radiační onkologie. První vydání. Praha: Galén, 2007, 475 s. ISBN 978-80-7262-469-0

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR: Zhoubné nádory v roce 2009 [online]. 2012 [cit. 2016-05-15]. Dostupné z: <http://uzis.cz/rychle-informace/zhoubne-nadory-roce-2009>

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR: Zhoubné nádory v roce 2010 [online]. 2013 [cit. 2016-05-15]. Dostupné z: <http://uzis.cz/rychle-informace/zhoubne-nadory-roce-2010>

VARIAN Medical Systems: VMAT/RapidArc [online]. [cit. 2016-05-13]. Dostupné z: <https://www.varian.com/oncology/treatment-techniques/external-beam-radiation/vmat>

Seznam symbolů a zkratek

Zkratka	Název
3D-CRT	3D konformní radioterapie (3D Conformal Radiotherapy)
AP	anterior-posterior
Au	Aurum - zlato
BED	biologicky ekvivalentní dávka
BHP	benigní hyperplazie prostaty
BRT	brachyterapie
CBCT	CT s kuželovitým svazkem (Cone-beam CT)
CT	počítačová tomografie (Computed Tomography)
CTV	klinický cílový objem (Clinical Target Volume)
DCE MRI	dynamic contrast enhanced MRI
dMLC	dynamický vícelamelový kolimátor
DRE	vyšetření per rectum (digital rectal examination)
DRR	digitálně rekonstruovaný radiogram (digitally reconstructed radiogram)
DVH	dávkově-objemový histogram (dose-volume histogram)
DWI MRI	diffusion weighted paging MRI
EPID	elektronický portálový zobrazovací systém (Electronic Portal Imaging Device)
ERT	zevní radikální radioterapie (teleterapie)
FDG	fluorodeoxyglukóza
GS	Gleasonovo skóre
GTV	objem makroskopického nádoru, nádorový objem (Gross Tumor Volume)

HART	hypofrakcionovaná akcelerovaná radioterapie
HDR	vysoký dávkový příkon (high-dose rate)
I	Iodum - jod
ICRU	Mezinárodní komise pro jednotky a měření záření (International Commission on Radiation Units and Measurements)
IGRT	radioterapie řízená obrazem (Image Guided Radiotherapy)
IM	internal margin
IMRT	radioterapie s modulovanou intenzitou (Intensity Modulated Radiotherapy)
Ir	Iridium
KP	karcinom prostaty
kV	kiloVolt, kilovoltážní
LDR	nízký dávkový příkon (low-dose rate)
LU	lineární urychlovač
MLC	vícetlamelový (mnoholamelový) kolimátor (multileaf collimator)
MM	močový měchýř
MR (MRI)	magnetická rezonance (Magnetic Resonance Imaging)
MU	monitorovací jednotka (monitoring unit)
MV	megaVolt, megavoltážní
OAR	organs at risk
OBI	Přídavný kilovoltážní systém
OIS	onkologický informační systém (Oncology Information System)
PA	posterior-anterior
PET	pozitronová emisní tomografie

PCA3	nádorový marker
Pd	Palladium
PR	prostata
PR+SV	prostata a semenné váčky
PSA	prostatický specifický antigen
PSAD	PSA denzita
PSADT	PSA doubling time
PSAD-TZ	PSA denzita přechodné zóny
PSAV	PSA velocita
PTV	plánovací cílový objem (Planning Target Volume)
QUANTEC	Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic
RA	radiologický asistent
RAPE	radikální prostatektomie
RT	radioterapie
RTG	rentgen
RV	objem rekta
SBRT	extrakraniální stereotaktické ozařování (stereotactic body radiation therapy)
SIB	simultánní integrovaný boost
SM	set up margin
SPECT	jednofotonová emisní výpočetní tomografie (Single Photon Emission Computed Tomography)
SSD	vzdálenost zdroj – kůže (Source – Skin Distance)
TRUS	transrektální ultrasonografie

UICC	International Union Against Cancer
US, USG	ultrazvuk, ultrasonografie
VMAT	objemově modulovaná rotační terapie (Volumetric Modulated Arc Therapy)

Seznam obrázků

Obr. 1: Sagitální řez mužskou pávní	6
Obr. 2: Příčný řez prostatou	7
Obr. 3: Časový vývoj incidence a mortality karcinomu prostaty v České republice	10
Obr. 4: Věkové zastoupení výskytu karcinomu prostaty.	10
Obr. 5: Cílové objemy	27
Obr. 6: Schématické znázornění využití IGRT při IMRT technice	33
Obr. 7: Srovnání hloubkových dávkových křivek fotonového a protonového svazku záření ..	36
Obr. 8: Poloha pacienta na CT simulátoru	43
Obr. 9: Zakreslení struktur při radioterapii lokalizovaného karcinomu prostaty - transversální rovina.....	45
Obr. 10: Zakreslení struktur při radioterapii lokalizovaného karcinomu prostaty - sagitální rovina.....	45
Obr. 11: Ozařovací plán 3D-CRT pro ozáření prostaty a semenných váčků pomocí čtyř konvergentních polí.....	50
Obr. 12: Ozařovací plán 3D-CRT pro ozáření prostaty a semenných váčků pomocí čtyř konvergentních polí – pokrytí cílového objemu 95% isodozou	51
Obr. 13: Ozařovací plán IMRT pro ozáření prostaty a semenných váčků pomocí pěti rovnoměrně rozmístěných ozařovacích polí – pokrytí 95% isodozou.....	52
Obr. 14: Komparace dávkově objemových histogramů sumačních plánů 3D-CRT a IMRT	54
Obr. 15: Kritérium QUANTEC – Rektum V50 < 50 %	57
Obr. 16: Kritérium QUANTEC - Rektum V60 < 35 %.....	57
Obr. 17: Kritérium QUANTEC - Rektum V65 < 25 %.....	58
Obr. 18: Kritérium QUANTEC - Rektum V70 < 20 %.....	58

Obr. 19: Kritérium QUANTEC - Rektum V75 < 15 %.....	59
Obr. 20: Kritérium QUANTEC - močový měchýř V65 < 50 %.....	59
Obr. 21: Kritérium QUANTEC - močový měchýř V70 < 35 %.....	60
Obr. 22: Kritérium QUANTEC - močový měchýř V75 < 25 %.....	60
Obr. 23: Průměry ± směrodatné chyba pro proměnné: a) RV_50Gy, b) RV_60Gy, c) RV_65Gy, d) RV_70Gy, e) RV_75Gy, f) MM_65Gy, g) MM_70Gy.....	65

Seznam tabulek

Tab. 1: TNM klasifikace - staging onemocnění.....	18
Tab. 2: Gleasovo skóre - grading onemocnění.....	19
Tab. 3: Rozdělení do stádií	19
Tab. 4: Doporučení QUANTEC pro objemy kritických orgánů.....	53
Tab. 5: Výsledky porovnání techniky 3D - CRT s IMRT pro objem rekta.....	55
Tab. 6: Výsledky porovnání techniky 3D - CRT s IMRT pro objem močového měchýře	56
Tab. 7: Výsledky párového t-testu pro všechny sledované veličiny.....	62

