

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2016

Květa Hůblová

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Květa Hůblová

Radioterapie karcinomu prostaty

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Vlastislav Šrámek, Ph.D., MBA

Olomouc 2016

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 30. dubna 2016

podpis

Ráda bych poděkovala za odborné vedení a připomínky k mé Bakalářské práci MUDr. Vlastislavu Šrámkovi, Ph.D., MBA a mým kolegům MUDr. Igoru Sirákovi, Ph.D. a Ing. Lindě Kašarové, Ph.D.

ANOTACE

Typ závěrečné práce: Bakalářská práce

Téma práce: Radioterapie karcinomu prostaty

Název práce: Radioterapie karcinomu prostaty

Název práce v AJ: Prostate cancer radiotherapy

Datum zadání: 2015-09-23

Datum odevzdání: 2016-03-23

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav radiologických metod

Autor práce: Húblová Květa

Vedoucí práce: MUDr. Vlastislav Šrámek, Ph.D, MBA

Oponent práce: MUDr. Yvona Klementová

Abstrakt v ČJ: Bakalářská práce se zabývá radioterapií karcinomu prostaty. V první části je popsána histologie, patofyziologie karcinomu prostaty, symptomatologie, stručná diagnostika a neméně důležité hlavní rizikové faktory. Druhá část obsahuje informace o dostupných diagnostických metodách při odhalování karcinomu prostaty od vyšetření per rektum až po vyšetření pomocí hybridního zobrazovacího přístroje PET/MRI. Třetí část je věnována možnostem léčebných metod karcinomu prostaty, v závislosti na stádiu onemocnění a celkovém stavu pacienta. V předposlední části je popsána již samotná radioterapie karcinomu prostaty, od historických přístrojů a technik ozařování až po současné moderní ozařovací techniky používané v radioterapii karcinomu prostaty. V poslední části jsou uvedené nejnovější ozařovací přístroje dostupné v České republice.

Abstrakt v AJ: This thesis concerns with prostate cancer radiotherapy. In the first part, the histology and pathophysiology of prostate cancer is described, followed by its symptomatology, brief diagnostics, and last but not least by main risk factors. Second part deals with available diagnostics methods starting with per rectum examination and ending with hybrid imaging PET/MRI device. Third part is dedicated to prostate carcinoma treatment options depending on disease stadium and patients' condition. In the next part, prostate cancer radiotherapy itself is presented, from historical radiotherapy devices and irradiation techniques to contemporary modern equipment. Newest radiotherapy facilities in the Czech Republic are listed in the last part.

Klíčová slova v ČJ: radioterapie, karcinom prostaty, lineární urychlovač, diagnostika, tomoterapie, cyberknife, protonová terapie

Klíčová slova v AJ: radiotherapy, prostate cancer, linear accelerator, diagnostics, Tomotherapy, Cyber Knife, proton therapy

Rozsah: stran 40/příloh 0

Obsah

Úvod.....	8
1. Karcinom prostaty	10
1. 1 Histologie a patofyziologie	10
1. 2 Symptomatologie a diagnostika	10
1. 3 Rizikové faktory.....	11
2. Možnosti diagnostiky karcinomu prostaty	12
2. 1 Vyšetření per rektum.....	12
2. 2 Prostatický specifický antigen (PSA).....	12
2. 3 Transrektální ultrasonografie	13
2. 4 Magnetická rezonance	13
2. 5 Metody nukleární medicíny	14
3. Možnosti léčby karcinomu prostaty	16
3. 1 Odložená léčba	16
3. 2 Chirurgická léčba	16
3. 3 Hormonální terapie.....	16
3. 4 Chemoterapie.....	17
3. 5 Kurativní radioterapie	17
3. 6 Pooperační radioterapie	18
3. 7 Paliativní radioterapie.....	18
3. 8 Brachyterapie	18
4. Zevní radioterapie karcinomu prostaty	20
4. 1 Historie radioterapie karcinomu prostaty	20
4. 2 Příprava radioterapie karcinomu prostaty	21
4. 3 Nové metody v radioterapii karcinomu prostaty	23
4. 4 Radioterapie řízená obrazem (IGRT).....	26
4. 5 Nežádoucí účinky radioterapie karcinomu prostaty	28

5. Ozařovací přístroje moderní technologie v radioterapii karcinomu prostaty	30
5. 1 Fotonová terapie karcinomu prostaty	30
5. 2 Protonová terapie karcinomu prostaty.....	33
Závěr	35
Seznam použité literatury	36
Seznam použitých zkratk.....	39

Úvod

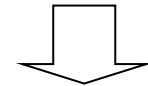
Karcinom prostaty byl udáván v roce 2007 jako třetí nejčastější malignita u mužů v České republice. Na prvním a druhém místě byl zhoubný nádor kůže a karcinom plic (Petera, Šlampa et al. 2007, s. 287). V roce 2015 se již dostal do popředí a patří mezi nejčastější malignitu u mužů nejen v České republice, ale i ve světě (Horák, 2015, s. 1). Postihuje muže od aktivního věku až po seniory. Je také třetí nejčastější příčinou úmrtí po karcinomu plic a karcinomu tlustého střeva (Petera, Šlampa et al. 2007, s. 287). V posledních letech byl zaznamenán u karcinomu prostaty postupný nárůst jeho incidence, při relativně stabilní mortalitě (Balík a Brodák, 2011, s. 105). Léčba lokalizovaného karcinomu prostaty má totiž pomocí dnešních ozařovacích přístrojů a ozařovacích technik vysoké procento úspěšnosti. Jaké jsou nové moderní ozařovací přístroje a techniky v radioterapii karcinomu prostaty, které patří mezi metodu první volby u lokalizovaného karcinomu prostaty? K úplnému vyléčení v nemalé míře přispívá i včasná diagnostika, která také prošla velkým vývojem. Které vyšetřovací metody používáme k prokázání karcinomu prostaty? Mezi důležitá vyšetření patří nepříjemné vyšetření per rektum, jelikož zadní plocha prostaty naléhá přes vazivovou ploténku na rektum, dále vyšetření prostatického specifického antigenu (PSA) jehož hodnota nám může napovědět, zda má muž vyšší riziko vzniku karcinomu prostaty. Avšak jeho hodnota není 100%, jelikož se prostatický specifický antigen může zvýšit i po zánětech prostaty, masáži prostaty, atd. Dále již nastupuje biopsie prostaty a řada dalších vyšetřovacích metod. Cílem bakalářské práce je všeobecně shrnout problematiku karcinomu prostaty od diagnostiky až po léčbu, zejména pro radioterapii karcinomu prostaty s možnostmi využití již moderních ozařovacích technik a přístrojové techniky.

Jako vstupní literatura byla použita Radiční onkologie, Petera, Šlampa et al., 2007, Cílená radioterapie karcinomu prostaty, Doležel, 2011, Radioterapie, Zámečník, 1990, Trojrozměrná konformní radioterapie karcinomu prostaty, Odrážka, 2002.

REŠERŠNÍ STRATEGIE

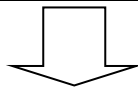
Vyhledávací kritéria

Klíčová slova v českém a anglickém jazyku, období posledních 5 let, recenzovaná periodika.

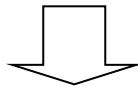


Databáze

MEDVIK, SCHOLLAR.GOOGLE.CZ

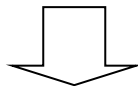


Nalezeno 2026 článků

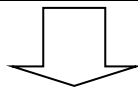


Vyřazovací kritéria

Duplicitní články, články nespĺňující požadavky, kvalifikační práce.



Vyřazeno 1941 článků. K prostudování zbylo 85 článků. Podle diagnózy vyřazeno 56 článků. K tvorbě bakalářské práce bylo použito 29 článků.



Z databáze MEDVIK použito 22 článků.

Z databáze SCHOLLAR.GOOGLE.CZ
použito 7 článků.

1. Karcinom prostaty

1. 1 Histologie a patofyziologie

U více než 95% prokázaných případů karcinomu prostaty se jedná o adenokarcinom vycházející z luminálních buněk prostatických acinů (acinózní, solidní). Jde o hormonálně dependentní nádor, jehož stimulem je mužský hormon testosteron. Významným charakteristickým znakem luminálních buněk prostaty je produkce specifického antigenu (PSA). V menší míře se objevují nádory z neuroendokrinních buněk, které jsou primárně hormonálně rezistentní. Ostatní varianty nádorů (např. dlaždicobuněčný, intraduktální, atd.) lymfomy a mezenchymové nádory se objevují pouze vzácně a jsou hormonálně refrakterní. Dle architektiky žlázek a stupně diferenciacie jsou nádory charakterizovány pomocí Gleasonova skóre (GS), které může nabývat hodnot 2 až 10 (Doležel, 2011, s. 8).

1. 2 Symptomatologie a diagnostika

Projevy karcinomu prostaty jsou z počátku onemocnění nevýrazné. Až příznaky jako jsou obtížné močení, retence moči v močovém měchýři, bolesti zad nebo hematurie přivádějí pacienta k lékaři. Tyto příznaky však bývají již známkou pokročilého onemocnění. V dnešní době jsou tyto případy vzácné díky informovanosti, podrobováním se preventivních prohlídek a využíváním odběrů prostatického specifického antigenu. U primární diagnostiky je provedeno vyšetření per rektum, digitální rektální vyšetření a odběr prostatického specifického antigenu. Při zjištění jakékoliv patologie v průběhu digitálního rektálního vyšetření, které by mělo být součástí preventivního vyšetření u mužů nad 50 let, je nutná indikace k biopsii prostaty. Další indikací k biopsii prostaty je i zvýšená hodnota prostatického specifického antigenu nad tolik diskutovanou prahovou hodnotu. Biopsie prostaty je velmi důležitá pro stanovení histologie avšak za cenu i jistých rizik krvácení, infekce, atd. (Balík a Broďák, 2011, s. 105). Po histologickém potvrzení karcinomu prostaty je důležité stanovit stádium nemoci (staging) pomocí TNM klasifikace a rizikovosti karcinomu prostaty pomocí stanoveného histologického stupně malignity (grading). Mezi standardní zobrazovací metody k určení stadia TNM slouží transrektální ultrasonografie (TRUS), CT, MRI, RTG plic, scintigrafie skeletu a nové diagnostické

postupy, které umožňují stanovit rozsah extraprostatického postižení pomocí PET/CT a další (Balík a Broďák, 2011, s. 106).

1. 3 Rizikové faktory

Za významné rizikové faktory se považují věk, pozitivní rodinná anamnéza a cirkulující androgeny. Do vedlejších rizikových faktorů se zahrnuje vliv prostředí a špatný životní styl, nevhodná strava, sexuální aktivita, kouření, atd.

Věk: Karcinom prostaty je onemocnění stárnoucích mužů. Jeho výskyt roste s věkem rychleji než u kteréhokoliv jiného karcinomu. U mužů mladších 50 let je onemocnění vzácné. Očekává se, že s rostoucí průměrnou délkou života bude růst i výskyt karcinomu prostaty.

Pozitivní rodinná anamnéza: Více studií potvrdilo (Bujdák a Cuninková, 2004, s. 170) skutečnost, že muži s pozitivní rodinou anamnézou mají vyšší riziko vzniku onemocnění v mladším věku oproti mužům s negativní rodinou anamnézou. Riziko vzniku onemocnění u muže, jehož otec nebo bratr onemocněli karcinomem prostaty, je třikrát vyšší. Pokud jsou postiženi dva, respektive tři příbuzní v prvním pokolení, riziko se zvyšuje 5-11 krát. V případě, že onemocní bratr nemocného karcinomem prostaty, je riziko 1,3-2,5 krát vyšší, než když je postižený jeho otec (Bujdák a Cuninková, 2004, s. 170). Navzdory protichůdným názorům na masový screening karcinomu prostaty v populaci, u mužů s pozitivní rodinou anamnézou se screening doporučuje už od čtyřicátého roku věku.

Cirkulující androgeny: Cirkulující androgeny jsou základní podmínkou pro normální růst prostaty, pro rozvoj benigní prostatické hyperplázie a také pro vznik karcinomu prostaty. Přesná úloha androgenů v karcinogenezi není známá, ale je pravděpodobný jejich vliv na dělení rakovinových buněk. Testosteron se v prostatické buňce metabolizuje enzymem 5 α -reduktáza na dihydrotestosterón (DHT), který je bezprostředně zodpovědný za růst prostatické buňky. Úloha dihydrotestosterónu na vznik karcinomu prostaty je nejasná. Po maligní transformaci prostatické buňky stimulační vliv androgenů na růst a dělení buňky je jednoznačný (Bujdák a Cuninková, 2004, s. 170).

2. Možnosti diagnostiky karcinomu prostaty

2. 1 Vyšetření per rektum

Při vyšetření prostaty per rektum je prostata na pohmat hladká, symetrická, nezvětšená a má elastickou konzistenci. Při výskytu karcinomu prostaty je její konzistence tuhá, není ohraničená a je zvětšená. Je možno hodnotit pouze dorzální část prostaty, zde se nachází tzv. periferní zóna, ve které se vyskytuje největší počet karcinomů (80-90%). Tudíž toto vyšetření se považuje za velmi důležité a jakákoliv patologie vede k indikaci k biopsii i nezávisle na hladině PSA (prostatický specifický antigen). U některých pacientů nelze toto vyšetření provést z důvodu stenózy anu, vysokému uložení prostaty, atd. (Kaplan, Belej a Köhler, 2010, s. 68).

2. 2 Prostatický specifický antigen (PSA)

Prostatický specifický antigen (PSA) byl poprvé izolován z prostatické tkáně Wangem a spol. v r. 1979. Nachází se ve spermatu a je zodpovědný za jeho zkapalnění. Jeho tvorba je androgenně dependentní a je omezená na prostatickou tkáň. Postupem času se zvyšovala citlivost testu na PSA, což vedlo k lepší diagnostice karcinomu prostaty. Ale bohužel bylo prokázáno, že jeho hladina se zvyšovala i u jiných onemocnění prostaty (zánět, nezhoubné zvětšení prostaty) (Kaplan, Belej a Köhler, 2010, s. 68). Navzdory jeho nedostatkům bylo klinickými studiemi potvrzeno jeho pevné místo nejen v primární diagnostice, ale i ve sledování průběhu onemocnění. Výsledkem provedené studie z r. 1993 bylo zkonstatováno, že i samotná zvýšená hladina PSA je indikací k biopsii, což do té doby bez pozitivního nálezu při vyšetření per rektum nebylo možné. Za hranici PSA k indikaci biopsie prostaty se v současné době považuje 2-4 ng/ml. Ke zlepšení senzitivity a specificity PSA přispělo použití různých odvozených ukazatelů např. pomocí snížení hraniční hodnoty u mladých mužů, zvýšení hraniční hodnoty u starších mužů, atd. Přes všechno toto zlepšení senzitivity a specificity však není stále možno odstranit jeho základní nedostatek přesného odlišení benigního a maligního nálezu zejména při jeho nízkých hodnotách (Kaplan, Belej a Köhler, 2010, s. 69).

2. 3 Transrektální ultrasonografie

Transrektální ultrasonografie (TRUS) byla poprvé použita pro vyšetření prostaty již v šedesátých letech, ale snímky měly zatím ještě nízkou kvalitu. Ke zlepšení došlo používáním vysokofrekvenčních sond, které již byly schopné lépe zobrazit strukturu prostaty, ale nejsou schopné zobrazit většinu zhoubných nádorů. Proto se tato metoda nepoužívá v primární diagnostice karcinomu prostaty ani screeningu a má podobnou výtěžnost jako vyšetření per rektum. Její hlavní význam spočívá v sonograficky kontrolované biopsii prostaty při podezření na karcinom prostaty po předchozím pozitivním nálezu při vyšetření per rektum a hodnocení PSA. Dle doporučení se provádí odběr 8-12 vzorků v závislosti na velikosti prostaty. K odběru se používají vysokofrekvenční ručně ovládané sondy. Další metodou s použitím transrektální ultrazvukové sondy je sonoelastografie. Tato metoda je založená na zobrazení rozdílu pružnosti tkáně postiženými různými poruchami a zdravé tkáně. Tyto rozdíly jsou zaznamenány a znázorněny v různém stupni šedi i barevně. Tmavší barva znázorňuje tkáně postižené karcinomem, světlá zdravé tkáně (Kaplan, Belej a Köhler, 2010, s. 69).

2. 4 Magnetická rezonance

Díky vysoké rozlišovací schopnosti představuje magnetická rezonance (MR) nejlepší metodu pro zobrazení anatomie prostaty. Je vysoce senzitivní (85%), ale má relativně nízkou specifitu (53%), kterou lze zvýšit kombinací difuzně vážených obrazů (DWI), MRI s MR spektroskopii (MRS) a zhotovení dynamického vyšetření po intravenózní aplikaci kontrastní látky. Tuto kombinaci označujeme jako multiparametrické MR vyšetření prostaty (Horák, 2015, s. 1). Samostatné MRI se používá ke znázornění struktur malé pánve a prostaty. Pokud je MRI doplněno o intravenózní aplikaci paramagnetické kontrastní látky, pak je možné provádět kontrolu cévního zásobení tkáně, detekovat karcinom prostaty a zejména lokální recidivu u pacientů po radikální prostatektomii. Na klasických T2 a T1 vážených obrazech je karcinom prostaty hyposignální. MR patří mezi neinvazivní zobrazovací metody a není zde nutná prakticky žádná příprava. Pacient musí pouze v klidu ležet po dobu 45-60 minut. Za absolutní kontraindikací tohoto vyšetření se považuje přítomnost kardiostimulátoru, kochleárního implantátu, atd. (Horák, 2015, s. 2).

2. 5 Metody nukleární medicíny

Zobrazovací metody nukleární medicíny jsou již k dispozici několik desetiletí. Vedle scintigrafie se postupně objevily i novější metody jako je pozitronová emisní tomografie (PET) nebo v kombinaci s výpočetní tomografií (PET/CT) a jednofotonová emisní tomografie (SPECT) opět s možností kombinace s výpočetní tomografií (SPECT/CT) (Bělohlávek a Jarolím, 2012, s. 205).

Scintigrafie: Zatím neexistuje radiofarmakum, které by se koncentrovalo v buňkách karcinomu prostaty s dostatečným kontrastem vůči okolí v souvislosti s přímým scintigrafickým zobrazením nádorové tkáně. Zde se využívá pouze nepřímého zobrazení vyšší osteoplastické činnosti osteoblastů, které jsou velmi často aktivovány v případě kostních metastáz. U toho vyšetření se používá radiofarmakum ^{99m}Tc značených difosfonátů (oxidronát, medronát) a je vhodnou volbou při odhalování kostních metastáz u karcinomu prostaty. Mezi výhody toho vyšetření patří neinvazivnost jeho provedení a dobrá dostupnost. Nevýhodou je nižší specifita. V dnešní době se doplňuje scintigrafie o jednofotonovou emisní tomografii (SPECT) nebo (SPECT/CT), které zvyšují citlivost a specifičnost vyšetření (Bělohlávek a Jarolím, 2012, s. 206).

Pozitronová emisní tomografie: (PET) se využívala pro onkologická klinická vyšetření již od devadesátých let 20. století s pomocí ^{18}F značené fluorodeoxyglukózy (FDG). Bylo zjištěno, že FDG selhalo u některých pomaleji rostoucích karcinomů prostaty, mezi nimiž byl i diferencovaný karcinom prostaty (Bělohlávek, Jarolím, 2012, s. 207). Dle akumulace FDG nelze od sebe odlišit zdravou tkáň od karcinomu. Použití FDG není vhodnou volbou z pohledu primární diagnostiky karcinomu prostaty. Existují však práce, které poukázaly na význam FDG při prokázání recidivy karcinomu prostaty u pacientů po radikální prostatektomii (Schöder, Herrman, Gönen, et al. 2005, s. 4761-4769). Vzhledem k nedokonalému využití FDG byla soustředěna pozornost na výběr alternativních radiofarmak. Zde sehrál důležitou roli (^{11}C) metylcholin, u něhož je výhodou nízká exkrece do moči. Existují pro používání tohoto radiofarmaka dva protichůdné názory ve smyslu, zda (^{11}C) metylcholin považovat za metodu první volby při podezření na recidivu karcinomu prostaty či ne. Nevýhodou tohoto radiofarmaka je krátký fyzikální poločas rozpadu inkorporovaného radioaktivního uhlíku ^{11}C (20,4 minut) a vysoká cena

diagnostického přípravku. V České republice se toto radiofarmakum nepoužívá. Nevýhody předchozího radiofarmaka přispěly k vyvinutí (^{18}F) fluormethylcholinu (FCh) již s delším fyzikálním poločasem rozpadu (109,8 minut), avšak s výraznějším vylučováním do moče, které komplikuje zobrazení prostaty. Výzkum tohoto radiofarmaka byl zaměřen zejména na úlohu FCh při biochemické recidivě. Ani po provedených studiích není tato metoda FCh-PET/CT v klinické praxi ještě ustálena (Bělohlávek a Jarolím, 2012, s. 207). Alternativou ke kostní scintigrafii nabízí PET s využitím (^{18}F) fluoridu sodného (NaF), který se akumuluje v kosti dle aktivity osteoblastů. Scintigrafie a PET vykazují shodný patofyziologický kostní proces, avšak použitím NaF nám poskytuje vyšší kontrastní zobrazení (Bělohlávek a Jarolím, 2012, s. 210). Tato metoda NaF-PET/CT se jeví jako ideální vyšetřovací metoda při podezření na přítomnost metastáz karcinomu prostaty ve skeletu (Bělohlávek a Jarolím, 2012, s. 211). Závěrem lze podotknout, že žádná ze zmiňovaných metod není vhodná pro použití v diferenciální diagnostice primárního karcinomu prostaty a nemůžou tak nahradit biopsii (Bělohlávek a Jarolím, 2012, s. 212).

Hybridní zobrazovací přístroj PET/MRI: V polovině května roku 2015 byl v plzeňské FN zahájen provoz unikátního přístroje Biograph mMRI. Tento přístroj je schopen zobrazit tkáň lidského těla magnetickou rezonancí (MRI) a zároveň i zobrazit látkovou výměnu pozitronovou emisní tomografií (PET) za použití radionuklidem značené látky, nejčastěji glukózy. Konstrukční řešení spočívá v umístění detektorového prstence pro pozitronovou emisní tomografii do tunelu magnetické rezonance. Pomocí tohoto přístroje jsou získávány velmi přesné informace o struktuře a funkcích lidského těla. Mezi další výhody patří velké snížení radiační zátěže, zejména pro pacienty, kteří již podstoupili mnoho zatěžujících vyšetření před stanovením diagnózy, v průběhu léčby a po jejím skončení. Výhodou je také zjednodušení předoperačního zobrazení nádorů, případných metastáz, ale jeho využití je i u nenádorových onemocnění. Mezi velký přínos bude patřit plánování protinádorové terapie (Strasmajerová, 2015, s. 1).

3. Možnosti léčby karcinomu prostaty

Výběr léčebných metod karcinomu prostaty se řídí zejména stádiem onemocnění, celkovým zdravotním stavem pacienta a také volbou samotného pacienta, pro kterou léčebnou metodu se po konzultaci s lékařem rozhodne. Mezi možnosti léčby řadíme: odloženou, chirurgickou, hormonální léčbu, chemoterapii, radioterapii, případně jejich kombinaci (Balík a Broďák, 2011, s. 107).

3. 1 Odložená léčba

Tato metoda probíhá buď v rámci aktivního sledování („active surveillance“) nebo pozorného vyčkávání („watchful waiting“).

Aktivní sledování je vhodné pro pacienty s časným karcinomem prostaty nízkého rizika, kteří nejsou ohroženi na životě a není u nich ani předpoklad zhoršené kvality života. Podmínkou pro tuto metodu léčby je splnění tzv. Epsteinových kritérií pro PSA, GS, stadium onemocnění, atd. Dále pacient musí podstupovat pravidelné kontroly PSA a digitální rektální vyšetření. A jednou za dva roky musí podstoupit biopsii prostaty.

Pozorné vyčkávání je vhodné zejména pro starší pacienty, u nichž je předpokládán pomalý růst karcinomu prostaty a riziko nežádoucích účinků spojené s případnou léčbou je vysoké. Zde se obvykle paliativní léčba zahajuje až při progresi onemocnění s následným zhoršením kvality života (Balík a Broďák, 2011, s. 107).

3. 2 Chirurgická léčba

Chirurgické řešení se provádí u pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty, kdy je vhodné v zájmu pacienta odstranit prostatu včetně semenných váčků. Po předchozí konzultaci a doporučení lékařem je pacientovi nabídnuto několik operačních variant. Jedná se o radikální, perineální, retropubickou, laparoskopickou radikální prostatektomii nebo robotem asistovanou radikální prostatektomii. U všech těchto operačních metod jsou lékařem vysvětleny postupy, možné nežádoucí účinky např. inkontinence moče, erektilní dysfunkce atd. (Balík a Broďák, 2011, s. 108).

3. 3 Hormonální terapie

Jelikož je karcinom prostaty hormonálně dependentní, je cílem hormonální terapie odstranit vliv metabolitu testosteronu, což navozuje apoptózu buněk

primárního tumoru. Je metodou volby u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty většinou v kombinaci s operací nebo radioterapií. U pacientů s metastazujícím nádorem je vhodná hormonální terapie samostatná. Ta je již pouhou paliativní léčebnou metodou. Poslední volbou u těchto pacientů je chemoterapie (Bartůňková, Špišek a Podrazil, 2013, s. 15).

Hormonální léčba může být kombinovaná s radioterapií buď neoadjuvantně a konkomitantně nebo adjuvantně. Cílem úvodní a konkomitantní léčby je snížení počtu nádorových buněk a předpokládané jejich zvýšení citlivosti na ionizující záření. Při adjuvantní léčbě je cílem snížení rizika progresu onemocnění. Dle délky podávání může být hormonální léčba buď krátkodobá (6 měsíců) či dlouhodobá (min. 2 roky). Z uvedených studií vyplývá, že dlouhodobá hormonální léčba zlepšila celkové přežívání u pacientů s vysokým Gleason skóre, tedy s vysokým rizikem vzdálených metastáz (Dubinský, 2008, s. 242).

3. 4 Chemoterapie

Systémová chemoterapie je vhodná pro pacienty, u kterých za určité časové období 2-3 roky dojde k přeměně hormonosezitivního onemocnění karcinomu prostaty v hormonorezistentní onemocnění, které přestává reagovat na primární hormonální léčbu. Pacienti se dostávají do fáze onemocnění tzv. kastročně rezistentního karcinomu prostaty (CRPC). Významným cytostatikem při léčbě kastročně rezistentního karcinomu prostaty byl mitoxantron v kombinaci s prednisonem. Je schopen významně ovlivnit symptomy onemocnění, ale není schopen prodloužit život. První cytostatikum, které bylo schopno prodloužit život, ale i zmírnit bolest a zlepšit kvalitu života u tohoto onemocnění byl docetaxel. Další cytostatikum, které se uplatňuje po selhání docetaxelu je kabazitaxel (Kocák, Kocáková a Špalda, 2015, s. 56).

3. 5 Kurativní radioterapie

V léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty je preferovaným léčebným postupem radikální retropubická prostatektomie, hlavně pro rychlé odstranění nádoru a možnost lymfadenektomie. Pacienti však musí být v dobrém zdravotním stavu s očekávaným přežitím více jak 10 let. Protože karcinom prostaty postihuje často starší muže, tak tyto podmínky nejsou vždy splnitelné. Chirurgická léčba

lokalizovaného karcinomu prostaty se uplatňuje jen u malého procenta pacientů, u ostatních se použije odložená léčba nebo kurativní radioterapie. Kurativní radioterapie je tedy léčba lokalizovaného karcinomu prostaty (ve stádiu T1 a dobře diferencovaného T2, s negativními lymfatickými uzlinami) (Malec, 2006, s. 231).

3. 6 Pooperační radioterapie

Použití pooperační radioterapie je léčebnou metodou, která se používá ve stádiích T3-T4 se záměrem zlikvidovat mikroskopicky zbytkový nádor v periprostatické tkáni a přilehlých uzlinách. Pooperační ozáření sice výrazně snižuje procento lokálních recidiv během desetiletého sledování (na 60% oproti 92% u pacientů bez radioterapie), nebyl však zjištěn žádný rozdíl v procentu vzdálených metastáz ani v celkovém přežití. Při adjuvantní pooperační radioterapii se ozařuje podstatně větší objem než při lokalizovaném neoperovaném karcinomu. Je ozařována celá malá pánev, horní okraj ozařovaného objemu bývá mezi obratli L4-L5. Při takto velkém objemu je dávka nižší, na celý objem je to 44-50 Gy, zmenšeným objemem se ozařuje lůžko prostaty dávkou 66-70 Gy. Limitujícím faktorem je tolerance rekta a močového měchýře. Dávka na rektum by neměla ani v jeho malém objemu přesáhnout 60 Gy a u močového měchýře 65 Gy (Malec, 2006, s. 232).

3. 7 Paliativní radioterapie

Paliativní radioterapie je indikována u metastatického postižení na zmírnění obtíží způsobených onemocněním, především ozáření kostních metastáz, ale i na zmírnění či odstranění bolesti. Při ozařování kostních metastáz se používá denní dávka 3 Gy, která se aplikuje v 10 frakcích. Je možno použít i vyšší denní dávku v menším počtu frakcí např. 5x4 Gy. Při ozařování metastáz v měkkých tkáních a progresi onemocnění v pánvi je frakcionace a výška dávky limitovaná blízkostí radiosenzitivních zdravých tkání (Malec, 2006, s. 232).

3. 8 Brachyterapie

Brachyterapie zahrnuje umístění zdrojů záření do prostaty. V současné době existují dva způsoby pro brachyterapii nádorů prostaty: low dose rate (LDR) a high dose rate (HDR). Brachyterapie byla tradičně užívána zejména u pacientů s nízkým rizikem, protože dřívější studie prokázaly u pacientů s vyšším rizikem její menší

účinnost (Brachman, Thomas, Hylbe and Beyer, 2015, s. 52). Nicméně se zlepšující se technikou brachyterapie narůstají důkazy, že brachyterapie hraje významnou roli také u pacientů s vysokým rizikem lokálně pokročilého onemocnění (Masson, Persad and Bahl, 2015, s. 52). Brachyterapie oproti zevní radioterapii umožní aplikaci ještě vyšší dávky, což umožňuje prudký pokles dávky v okolí cílového objemu. Tento prudký pokles dávky může mít i negativní vliv a to možným podzářením oblasti mikroskopického šíření nádoru (Soumarová, 2010, s. 75). Pod pojmem low dose rate brachyterapie nejčastěji rozumíme permanentní aplikaci radioizotopů ^{125}I a ^{103}Pd . Brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem high dose rate pomocí ^{192}Ir je většinou kombinovaná se zevní radioterapií, v monoterapii se tato léčba zatím vyvíjí. Zájem o brachyterapii se obnovil díky dostupnosti transrektální ultrasonografie a vyspělého softwaru pro plánování léčby. Tyto pokroky v zobrazování a plánování zvýšily přesnost implantace zrn. Potenciální výhodou high dose rate brachyterapie je možnost optimalizovat distribuci dávky a je předpokládána vyšší účinnost při nádorech se středním a vysokým rizikem. Dle retrospektivních údajů jsou podle EORTC/EAU/RTOG konsenzu stanovena kritéria pro vhodnost léčby samostatnými permanentními implantáty – stádium T1b-2aN0M0, Gleason skóre menší nebo rovno 6 a PSA menší nebo rovno 10 ng/ml (Dubinský, 2008, s. 244).

4. Zevní radioterapie karcinomu prostaty

4. 1 Historie radioterapie karcinomu prostaty

Historie přístrojového vybavení v radioterapii

V roce 1991 využil Pasteau k terapii karcinomu prostaty intersticiální rádiu. Ve 20. a 30. letech byla považována radioterapie karcinomu prostaty pouze za léčbu paliativní díky nevyhovujícím ortovoltážním přístrojům. Zájem o radioterapii karcinomu prostaty začal stoupat až v 50. letech s nástupem megavoltážních přístrojů (Doležel, 2011, s. 16). Mezi ně patřily kobaltové ozařovače, které měly široké využití díky nenáročné údržbě a relativně nízké ceně. Dále v roce 1948 byl prvně využit kruhový urychlovač betatron. Ten byl oproti kobaltovému ozařovači mnohem větší, hlučnější a měl omezený dávkový příkon. Pak se již dostaly do popředí lineární urychlovače. První lineární ozařovač byl vyroben a využit v Anglii a roce 1953. V 70. letech byly již široce využívány v radioterapii (Šlampa a Petera et al. 2007, s. 11).

Historie ozařovacích technik v radioterapii karcinomu prostaty

V 60. letech 20. století se nejvíce využívala v zevním ozáření karcinomu prostaty pohybová terapie rotační technikou (360°) nebo dvojitý kyv (120°) (Odrážka, 2002, s. 11). Touto technikou se ozářila celá prostata i periprostatická oblast (Odrážka, 2002, s. 12). Ozařování probíhalo nejprve na již zmíněných megavoltážních ozařovacích přístrojích (kobalt, betatron). Jako ozařovací technika pro karcinom prostaty byla zvolena box-technika. Tato technika se skládá ze 4 polí. Jedná se o dvě a dvě kontralaterální pole, jejichž centrální paprsky leží ve frontální a sagitální rovině. Pacient při radioterapii karcinomu prostaty s využitím betatronu ležel na zádech, ale pro ozáření zadního pole se musel otočit na břicho, jelikož betatron nebyl schopen sklopit své gantry na 180° (Zámečník, 1990, s. 127). Vypracování izodozního plánu bylo velmi jednoduché z důvodu možnosti využití predeterminovaných izodozních křivek pro kombinaci dvou a dvou protilehlých polí (Zámečník, 1990, s. 126). Lokalizace nádorového ložiska se prováděla dříve pouze nepřímým způsobem, výjimečně se provedl rentgenogram nebo kobaltogram. Významný pokrok nastal s využíváním simulátoru. Jednalo se skiaskopicko-skiagrafický diagnostický přístroj, který simuloval (napodoboval) ozařování za

určených ozařovacích podmínek (směr a úhel centrálního paprsku, velikost pole, ozařovací vzdálenost) a musel umět napodobit všechny ozařovací techniky (Zámečník, 1990, s. 184-185). V 70. letech se využívala opět technika složená obvykle ze 4 polí (0° , 90° , 180° , 270°), ale zde se již pacient při radioterapii karcinomu prostaty nemusel při ozařování zadního pole otáčet na břicho, jelikož se již k ozáření využíval lineární urychlovač, který by již schopný sklopit gantry do polohy 180° . K lokalizaci se ještě využíval simulátor, ale plánování již probíhalo na podkladě CT řezů a využitím plánovacího systému 2D později 3D. Doporučená celková dávka se pohybovala v rozmezí 65-70 Gy (Doležel, 2011, s. 18).

4.2 Příprava radioterapie karcinomu prostaty

Plánovací proces

Příprava před samotnou radioterapií je poměrně složitá a časově náročná. Začíná klinickým vyšetřením pacienta a vysvětlením o možnostech léčby a možných nežádoucích účincích. Pacientům je sděleno i doporučení pro možnost ovlivnění nežádoucích účinků. Mezi ně patří: vyhýbat se nadměrné fyzické aktivitě, saunování, termálním koupelím a špatně stravitelné, nadýmavé stravě. Pokud se pacient rozhodne pro radioterapii, musí podepsat informovaný souhlas a pak již následuje příprava před radioterapií.

Nejprve je provedeno tzv. plánovací CT v oblasti pánve po 3 nebo 5 mm řezech. Pacient je umístěn do stejné polohy v jaké bude probíhat následující ozařovací proces, na zádech s fixací dolních končetin, popřípadě i s fixací pánve. Pak již nastává proces plánování radioterapie (Klementová, 2011, s. 60).

Na počátku plánování radioterapie provedeme na podkladě provedených CT řezů konturaci cílových objemů a rizikových orgánů. Dle doporučení (ICRU) International Commission on Radiation Units and Measurements jsou využívány v radioterapii tři cílové objemy, které počítají s možností mikroskopického šíření, pohybem orgánu, ale i s nepřesností nastavení pacienta. Mezi tyto cílové objemy řadíme GTV, CTV a PTV (Odrážka, Doležel a Vaňásek, 2010, s. 82). Cílem technologického procesu plánování léčby je dosáhnout reprodukovatelného nastavení pacienta s co nejvýhodnější polohou cílového objemu. Doporučuje se na každém pracovišti vypracovat standardizovaný postup. Lokalizace tumoru uvnitř prostaty má pro zevní radioterapii jen malý význam, protože cílem (GTV-gross

tumour volume) je ozáření celé prostaty, případně zjevného šíření nádoru mimo prostatu. O rozsahu klinického cílového objemu (CTV-clinical target volume) rozhoduje nejen pravděpodobnost šíření a infiltrace do semenných váčků, ale i pravděpodobnost regionálních uzlinových metastáz. Šíře lemu plánovacího cílového objemu zahrnuje množství informací, které máme o každodenních odchylkách v poloze prostaty v prostoru po dobu frakcionované radioterapie a též po dobu samotného ozáření při každé frakci. Pro techniku ozáření 3D-CRT je doporučeno přidání 10 mm lemu k CTV ve všech směrech (Dubinský, 2008, s. 239-240). V plánovacím procesu pro techniku IMRT je požadavek, aby v PTV (plánovací cílový objem) bylo pokrytí 95-107% požadované dávky. V průběhu optimalizačního procesu mění počítač rozložení intenzity záření ve svazku tak, abychom dosáhli vyhovujícího rozložení dávky. Výsledkem celého plánovacího procesu je tzv. fluence dávky pro jednotlivé ozařované pole. Převod těchto fluencí na reálný pohyb MLC provede tzv. Leaf sequencing algorithm. Složením těchto reálných fluencí všech polí získáme požadované rozložení dávky (Odrážka, Zouhar, Vošmik a Petera, 2007, s. 430).

Eskalace dávky

Je známo osm randomizovaných studií, které zkoumají efekt eskalace dávky a další probíhají. Sedm studií potvrdilo, že dávka menší nebo rovna 70 Gy není vhodná pro radikální léčbu karcinomu prostaty (Dubinský, 2008, s. 241). Zatím nemáme důkazy poukazující na význam dávky nad 81 Gy. Žádná samostatná studie neprokázala zlepšení celkového přežívání při zvyšování dávky. Všechny studie poukazují na to, že pravděpodobnost biochemické kontroly při dávce nad 70 Gy stoupá výrazně i při relativně malém zvýšení dávky. Doporučuje se zvýšení dávky alespoň na 72-74 Gy v konvenční 2 Gy frakcionaci. Největší zlepšení výsledků léčby můžeme očekávat ve skupině se středním a vysokým rizikem, při nízkém riziku je to nejednoznačné. O vyšší dávce musíme uvažovat s ohledem na vyšší toxicitu a na technologické vybavení pracoviště (Dubinský, 2008, s. 241).

Stereotaktická radioterapie (SBRT) karcinomu prostaty

Dle retrospektivních studií se zdá, že poměr α/β pro nádorové buňky karcinomu prostaty je velice nízký, kolem 1,5 Gy. Pokud je skutečně poměr α/β karcinomu prostaty nižší než v okolních zdravých tkáních, můžeme očekávat od hypofrakcionace (celková dávka rozdělená do menšího počtu frakcí) lepší léčebné výsledky. Výsledky třech randomizovaných studií poukazují na stejnou včasnou

a pozdní genitourinální a gastrointestinální toxicitu při hypofrakcionaci. Biochemická kontrola v konvenčních a hypofrakcionačních režimech se zdá být také stejná. Největší výhodou hypofrakcionace je zkrácení času léčby a tím zvýšení komfortu pro pacienta. Je možnost bezpečné aplikace 52,8 Gy v 16-ti frakcích, čemuž odpovídá BED2 (biologicky ekvivalentní dávka při 2 Gy na frakci) 73 Gy. Dokud nebudou známy výsledky probíhajících randomizovaných studií, které porovnávají hypofrakcionační režimy ozáření s konvenční frakcionovanou dávkou eskalovanou na 72 Gy a více, je nevyhnutelná opatrnost při indikaci hypofrakcionace (Dubinský, 2008, s. 241-242). Vzhledem k nedostatku studií týkajících se hypofrakcionačního režimu u radioterapie karcinomu prostaty vydala americká společnost pro radiační onkologii (ASTRO) toto prohlášení: „Není dostatek důkazů nebo nejsou dostatečně zralé k prokázání rovnocennosti ke stávajícím běžným léčebným postupům a podle našeho názoru, SBRT u pacientů s karcinomem prostaty nepředstavuje standardní péči. Je možné ji použít u pacientů v časném stádiu rakoviny prostaty s nízkým rizikem. U rizika středního by mělo být dále testováno v kontextu vhodně uspořádané klinické studie.“ (Soumarová, Perková, Homola et al, 2013, s. 162).

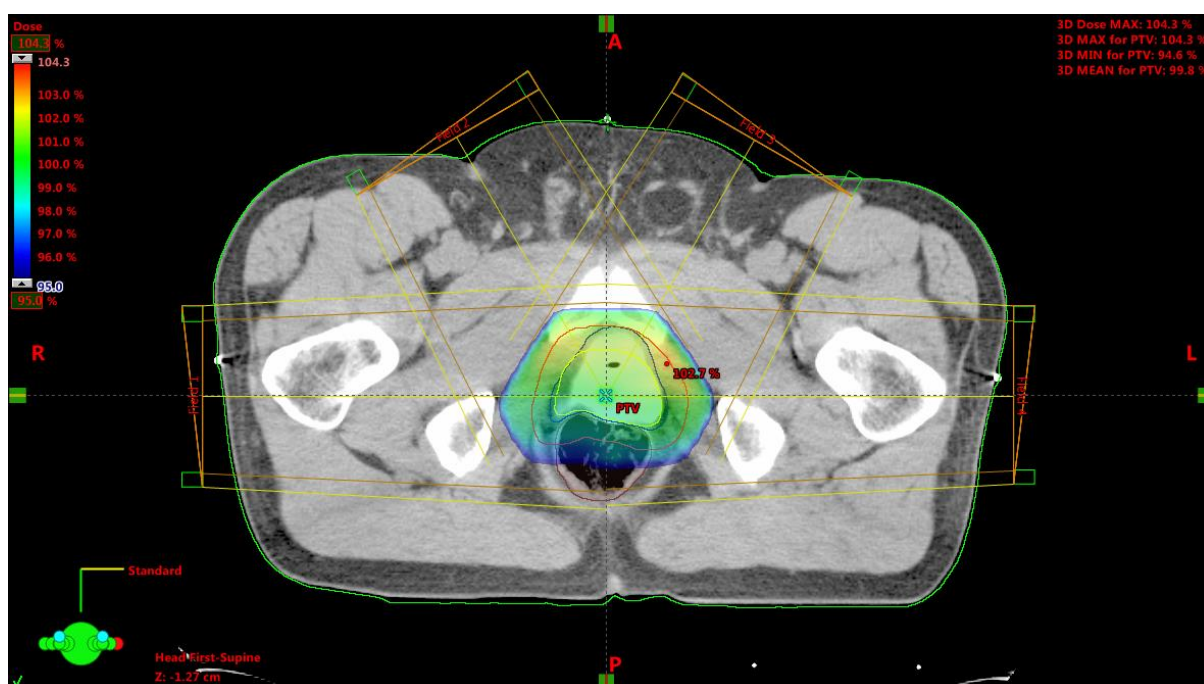
4. 3 Nové metody v radioterapii karcinomu prostaty

Velký význam pro radioterapii karcinomu prostaty bylo zavedení do praxe nových ozařovacích technik s novými moderními radioterapeutickými přístroji. Nejdříve se do širší klinické praxe začlenila trojrozměrná konformní radioterapie (3D - CRT) a to v 80. letech a zejména v 90. letech 20. století. Později se již začlenila do radioterapie technologicky pokročilejší metoda, radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT), která je pokročilou formou konformní radioterapie a využívá se hojně dodnes. Obě tyto metody umožní bezpečné vpravení vyšších dávek nad 70 Gy s minimálním poškozením okolních zdravých tkání (Odrážka, Doležel a Vaňásek, 2012, s. 1).

Trojrozměrná konformní radioterapie

Trojrozměrná konformní radioterapie umožňuje tvarování svazku dle tvaru cílového objemu. Ke stanovení cílového objemu a k výpočtu dávky v nádoru a v kritických orgánech se využívá trojrozměrná rekonstrukce na základě CT vyšetření, které bylo uvedeno do klinické praxe v 70. letech 20. století. Při ozáření se

užívá nejčastěji ozařovacích technik ze 3-6 koplanárních polí s klínovými filtry a využitím tzv. multileaf collimátoru (MLC), který již patří mezi standardní výbavu lineárních urychlovačů. Touto technikou lze ozářit cílový objem bez většího zatížení okolních zdravých tkání s vysokou maximální dávkou, která se pohybuje mezi 72-74 Gy. Velmi důležité pro přesné ozáření cílového objemu je stejné uložení pacienta s použitím stejných fixačních pomůcek jak při plánovacím CT, tak při samotném ozáření. Většinou se imobilizují dolní končetiny, což zamezuje většímu pohybu pánve (Odrážka, Doležel a Vaňásek, 2012).

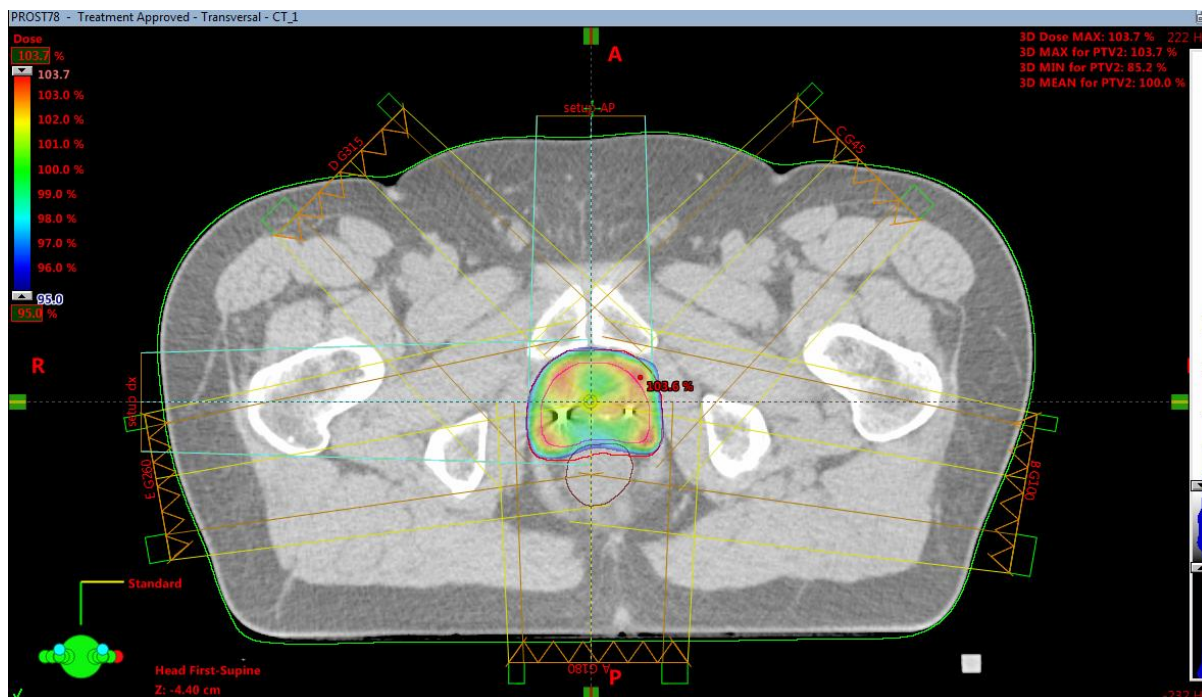


Obr. 1 Ozařovací technika 3D konformní radioterapie ze čtyř 6 MV fotonových polí (žlutě) s použitím klínových filtrů (oranžově). PTV červeně, oblast vysoké dávky barevně (Zdroj: archiv FNHK, Klinika onkologie a radioterapie).

Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT)

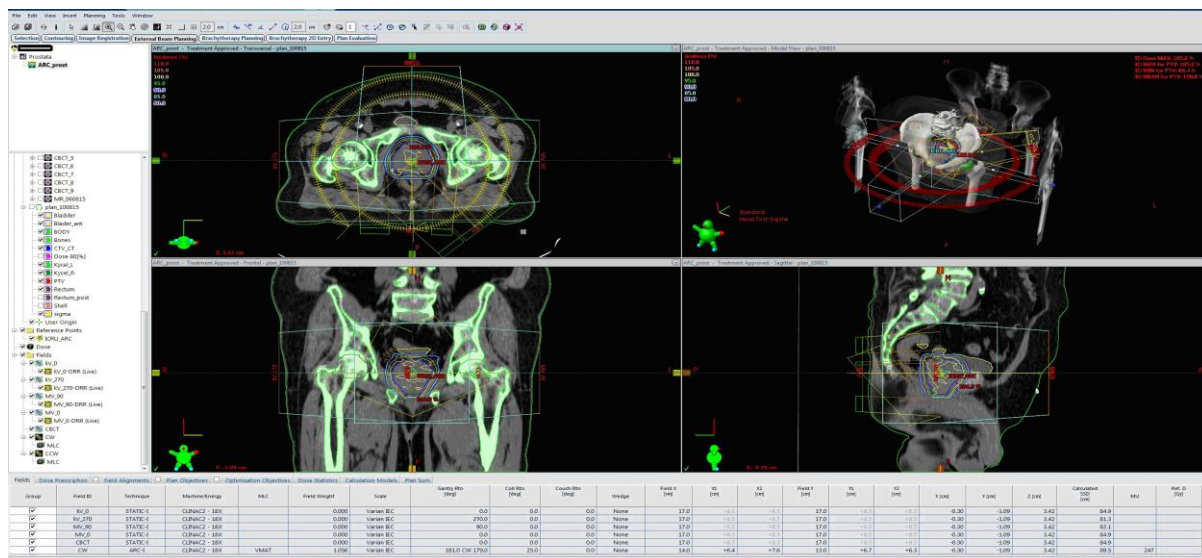
Tato metoda se začala používat od 90. let minulého století. Jde o technologii druhé generace, která je schopná nejen vytvarovat svazek záření, ale ještě moduluje průtok záření napříč svazkem, a je možné i vpravení vyšší dávky záření. Je zde využít dynamický multileaf collimátor (DMLC), který zajistí nezávislý pohyb lamel tak, abychom mohli ozařovat jednotlivé segmenty různě dlouhou dobu. Během ozáření se může změnit i dávkový příkon lineárního urychlovače, to je důležité pro místa velkého gradientu dávky (Odrážka, Doležel a Vaňásek, 2012, s. 3).

U této techniky je možné aplikovat vyšší dávku do cílového objemu než u trojrozměrné konformní radioterapie (3D-CRT) a to kolem 80 Gy. I při vyšších dávkách je možné u této techniky dosáhnout nižší toxicity okolních zdravých tkání. Ze studie Zelefského a kol. (Soumarová, Perková, Blažek, et al, 2012, s.195) vyplynulo, že genitourinární (GU) a gastrointestinální (GIT) toxicita je mnohem menší u techniky s modulovanou intenzitou (IMRT) oproti trojrozměrné konformní radioterapii.



Obr. 2 Ozařovací technika IMRT z pěti 6 MV fotonových polí (žlutě), PTV červeně, rektum hnědě, oblast vysoké dávky barevně (Zdroj: Archiv FNHK, Klinika onkologie a radioterapie).

Vylepšení technik, které spočívá hlavně v urychlení ozáření, lze provést pomocí přídatného systému lineárního urychlovače tzv. rapid arc. Jedna ozařovací frakce včetně přesného nastavení pacienta trvá asi 3 minuty. I u této metody může dojít k podzáření cílového objemu díky nepřesnému nastavení pacienta či nepřesnosti způsobené pohybem prostaty.



Obr. 3 Ozáření prostaty technikou Rapid Arc ve dvou kyvech (Zdroj: Archiv Multiscan Pardubice).

Pro minimalizaci nepřesnosti při nastavení pacienta opět využíváme fixační pomůcky a laserového zaměření. Kontrolu si po nastavení pacienta můžeme ověřit pomocí portálového zobrazení nebo můžeme využít novějších technologií tzv. image guided radioterapie (IGRT) (Soumarová, Perková, Blažek et al, 2012, s. 195).

4. 4 Radioterapie řízená obrazem (IGRT)

Image-guided radioterapie (IGRT) je ozařovací technika sloužící k ověření přesnosti nastavení pacienta před nebo během ozáření. Umožňuje trojrozměrné zobrazení cílového objemu včetně kritických struktur s následnou trojrozměrnou korelací polohy pacienta. Tato technika slouží ke zkvalitnění dnešních ozařovacích technik nejen v radioterapii karcinomu prostaty. Pomocí této techniky zvýšíme spolehlivost, bezpečnost a kvalitu ozáření, ale můžeme díky této technice zmenšit bezpečnostní lem v okolí prostaty. Tím je následně ozářen i menší cílový objem a docílíme šetření kritických orgánů (rektum, močový měchýř) (Odrážka, Vaňásek a Doležel, 2010, s. 87).

U dřívějších radioizotopových (nejčastěji kobaltových) ozařovačů se prováděl pro kontrolu nastavení snímek zhotovený v ozařovně, tzv. kobaltogram. Kazeta s filmem byla umístěna pod pacienta a na snímkování byla použita velmi malá dávka v řádu cGy, která byla závislá na poloze, velikosti pole a předozadním průměru

pacienta. Tato verifikace však byla časově a personálně náročná a zhotovený snímek dával informace pouze v dvojrozměrné rovině.

Větší pokrok nastal až s použitím lineárních urychlovačů, které byly vybaveny přídatným zařízením tzv. elektronickým portálovým zobrazovacím systémem (EPID, Electronic Portal Image Device). Jedná se o plošný křemíkový detektor megavoltových MeV fotonů, který je fixován na gantry lineárního urychlovače. Po nastavení pacienta pomocí laserového systému se zhotoví předozadní a laterální snímek, který je následně porovnán s tzv. digitálně rekonstruovaným rentgenogramem (DRR). Tento tzv. digitální rekonstruovaný rentgenogram (DRR) je numericky vypočítaný snímek pomocí plánovacího CT simulátoru, který odpovídá dané projekci (Vybíralová a Feltl, 2009, s. 2).

Zhotovený portálový snímek je oproti digitálně rekonstruovanému rentgenogramu sice méně kontrastní, ale přesto jsou na něm zřetelně viditelné kostní struktury, dle kterých provedeme porovnání obou obrazů. Tato verifikace je mnohem rychlejší, přesnější a reprodukovatelnější oproti kobaltogramu (Vybíralová a Feltl, 2009, s. 3).

Další vylepšení lineárního urychlovače nastalo doplněním o další přídatné zařízení pro kilovoltážní (kV) zobrazení, které je tvořeno dvěma výsuvnými protilehlými rameny připevněnými na gantry lineárního urychlovače. Na jednom rameni je umístěna diagnostická rentgenka a na jeho protilehlé straně je detektor. Má podobnou funkci jako portálové zařízení avšak kvalita pořízených snímků je mnohem vyšší, může dosáhnout kvality diagnostických snímků (Odrážka, Vaňásek a Doležel, 2010, s 87). V současnosti se tato zobrazovací metoda využívá v několika formách. Nejjednodušší a nejrychlejší je metoda, při které se provádí korekce pouze dle kostěných struktur. Při této metodě sice kompenzujeme systematické chyby při nastavení pacienta, ale nemáme jistotu aktuální polohy prostaty. Proto je výhodnější použít techniku implantovaných markerů, které jsou do prostaty zavedeny transrektální cestou. Jedná se o zlatá rentgenkontrastní zrna, dle kterých se provádí korekce polohy. Kilovoltážní zobrazení se zhotovuje u těchto implantovaných markerů před každým ozářením. Velkou výhodou této metody je opět rychlost, ale hlavně vysoká přesnost ozáření a s tím spojená redukce dávky na kritické orgány (Kubeš, 2010, s. 81). Pomocí kilovoltážního zobrazení je možno provádět cone-beam CT (kV CBCT), což je kilovoltážní CT kuželovitým svazkem. Po vysunutí

kilovoltážního zařízení (rentgenka, detektor) se gantry otočí kolem pacienta o 360°. Po celou dobu rotace probíhá snímkování v pravidelných časových intervalech. Po skončení rotace se z těchto získaných projekcí rekonstruuje CT obraz, který je pak porovnán a vyhodnocen s referenčními CT řezy. Po vyhodnocení opět automaticky provedeme posun stolu dle zjištěných odchylek a můžeme přistoupit k samotnému ozáření. I tuto techniku lze provádět před každým ozářením. Výhoda cone-beam (CBCT) oproti kilovoltážnímu spočívá v zobrazení i měkkých tkání, které mají podstatnou roli při radioterapii karcinomu prostaty. Mezi ně patří samotná prostata a kritické orgány (rektum, močový měchýř). Mezi nevýhody této metody patří vyšší radiační zátěž a vyšší časová náročnost (Odrážka, Vaňásek a Doležel, 2010, s. 87).

Obecně můžeme říci, že bez těchto technik Image-guided radioterapie se již nelze při kurativní radioterapii karcinomu prostaty obejít. Při použití ozařovací techniky 3D CRT je použití Image-guided radioterapie techniky pouze doporučenou metodou, ale u používaných technik stereotaktických a u technik s modulovanou intenzitou je jejich využití nezbytnou podmínkou (Kubeš, 2010, s. 81).

4. 5 Nežádoucí účinky radioterapie karcinomu prostaty

Možnost aplikace vyšších dávek sebou přináší i vyšší možnost výskytu nežádoucích účinků, což u radioterapie karcinomu prostaty představují nejčastěji střevní a mikční obtíže. Mezi akutní reakce, které jsou reverzibilní a vznikají již v průběhu radioterapie či bezprostředně po jejím ukončení, patří gastrointestinální toxicita, která se projevuje průjmy, tenezmy, urgentní defekací a enteroragii. Z hlediska urologické toxicity se můžeme setkat s dysuriemi, urgentní mikcí až inkontinencí. Chronické následky, které jsou ireverzibilní, se mohou objevit za 3 až 18 měsíců po skončení radioterapie. Jedná se nejčastěji o poradiační proktitidu, která vzniká následkem pozdních změn v pojivové tkáni rekta a cév vlivem zánětlivých procesů, které doprovází akutní reakci. Lze říci, že s vyšším stupněm akutní reakce stoupá i vyšší riziko trvalých pozdních následků. Mezi projevy chronické proktitidy patří nejčastěji krvácení z rekta a tenezmy. Méně se vyskytuje poradiační chronická cystitida, stenóza uretry a porucha erekce, ale ta je úzce spojena se stavem pacienta před léčbou, jeho věkem a rozsahem nádoru (Klementová, 2011, s. 59). Do pozdních účinků po radioterapii se nejčastěji řadí vznik duplicitních nádorů

(karcinom rekta), osteoporóza a osteoradionekróza. Tyto následky se mohou objevit 5 a více let po skončení radioterapie (Klementová, 2011, s. 60).

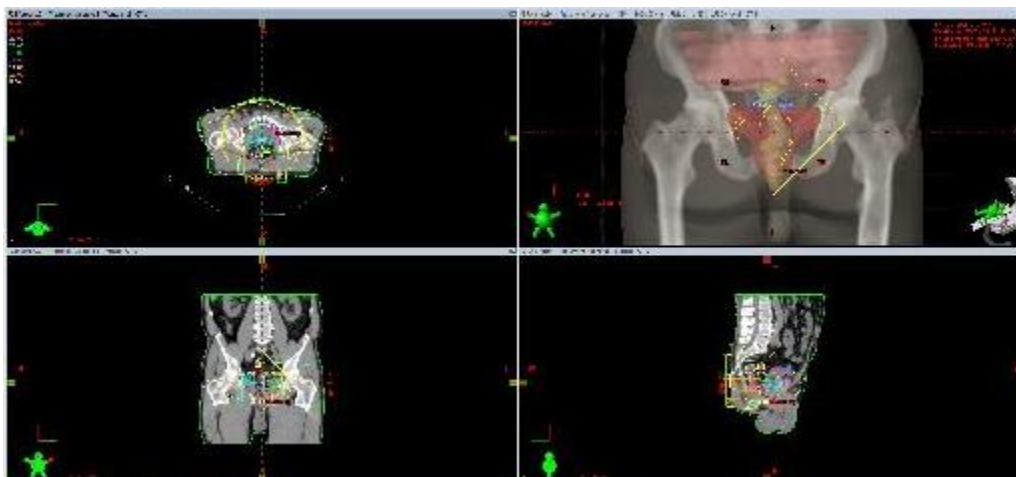
Z důvodu snížení anorektální toxicity je možno zavést endorektální balónky. Endorektální balónky (ERBS) jsou používány v radioterapii pro imobilizaci prostaty a oddálení rektální stěny. V roce 1979 byl poprvé použit EBRS aplikace u RT prostaty (Smeenk, Teh, Butler et al, 2010, s. 277). Dnes jsou popsány čtyři hlavní typy ERBS, tři přejaté z rentgenové diagnostiky a jeden speciálně vyvinutý pro účely RT. Ozařování s EBRS může probíhat v pronační i supinační poloze. Náplň těchto EBRS se pohybuje od 60 do 100 ml nafouknutého vzduchu, výsledné průměry balónků se pohybují od 4-6 cm (Smeenk, Teh, Butler et al, 2010, s. 278). Použití EBRS není v radioterapii standardní a široce rozšířenou metodou, proto jsou stále podrobovány výzkumům z hlediska přínosu ve vysoce moderní přesné radioterapii a tolerance pacienta. Celkově jsou endorektální balónky dobře snášeny a při plánování léčby se snižují anorektální dávky (Smeenk, Teh, Butler et al, 2010, s. 277). D'Amico et. al. vyhodnotil, že endorektální balónek redukuje maximální interferenční pohyb prostaty ze 4 mm pod 1 mm (D'Amico, Manola, Loffredo et al, 2001, s. 1429-1430). Minimalizace pohybu prostaty během ozáření umožňuje menší velikost lemu CTV-PTV a tím snížení dávky na anorektální komplex. Nicméně 74% nádorových ložisek se nachází v okrajové zóně v blízkosti konečníku a proto je třeba dbát, aby nedocházelo k poddávkování nádoru. Každodenním vložením endorektálního balónku lze velikost lemu snížit. Druhým důvodem pro ERBS aplikaci je její šetřící účinek na rektální stěnu tím, že tlačí konečník pryč z oblasti středních a vysokých dávek (Smeenk, Teh, Butler et al, 2010, s. 277). Tyto dávky jsou prediktivními faktory k pozdnímu rektálnímu krvácení a snížení pozdní toxicity (Smeenk, Teh, Butler et al, 2010, s. 279). Van Lin et. al. udává u souboru 48 pacientů signifikantní snížení toxicity stupně 2 a 3 při použití ERBS (Van Lin, Hoffmann, Van Kollenburg et al, 2005, s. 570-571).

5. Ozařovací přístroje moderní technologie v radioterapii karcinomu prostaty

5. 1 Fotonová terapie karcinomu prostaty

Lineární urychlovač nové generace TrueBeam

Tento lineární urychlovač se zařadil na zatím nejvyšší stupeň vývojové řady lineárních urychlovačů od firmy Varian. Pomocí nových konstrukčně řešených prvků tvorby svazků záření (urychlovací struktura, energy switch, karusel pro homogenizační filtry, folie, bending magnety) je umožněn výběr z většího počtu ozařovacích energií, aplikaci dávkových příkonů o 40-140% vyšších než jsou u klasických lineárních urychlovačů a tím i zkrácení ozařovacího času až na polovinu. Další výhodou tohoto lineárního urychlovače je přesnost zaměření a dodání dávky do izocentra, ta se pohybuje v menších hodnotách než je 1 mm. Na rozdíl od klasických lineárních urychlovačů TrueBeam již disponuje bezpečnostními výkonnými systémy proti kolizi a funkcí „Dry Run“, která kontroluje bezpečnost plánovaných pohybů stolu a lineárního urychlovače před počátkem vlastního ozáření (Klaclová, 2011, s. 1). Novinkou je u tohoto moderního lineárního urychlovače systém Developer Mode, který umožňuje testovat nestandardní ozařovací a zobrazovací techniky bez pacienta (Klaclová, 2011, s. 2).

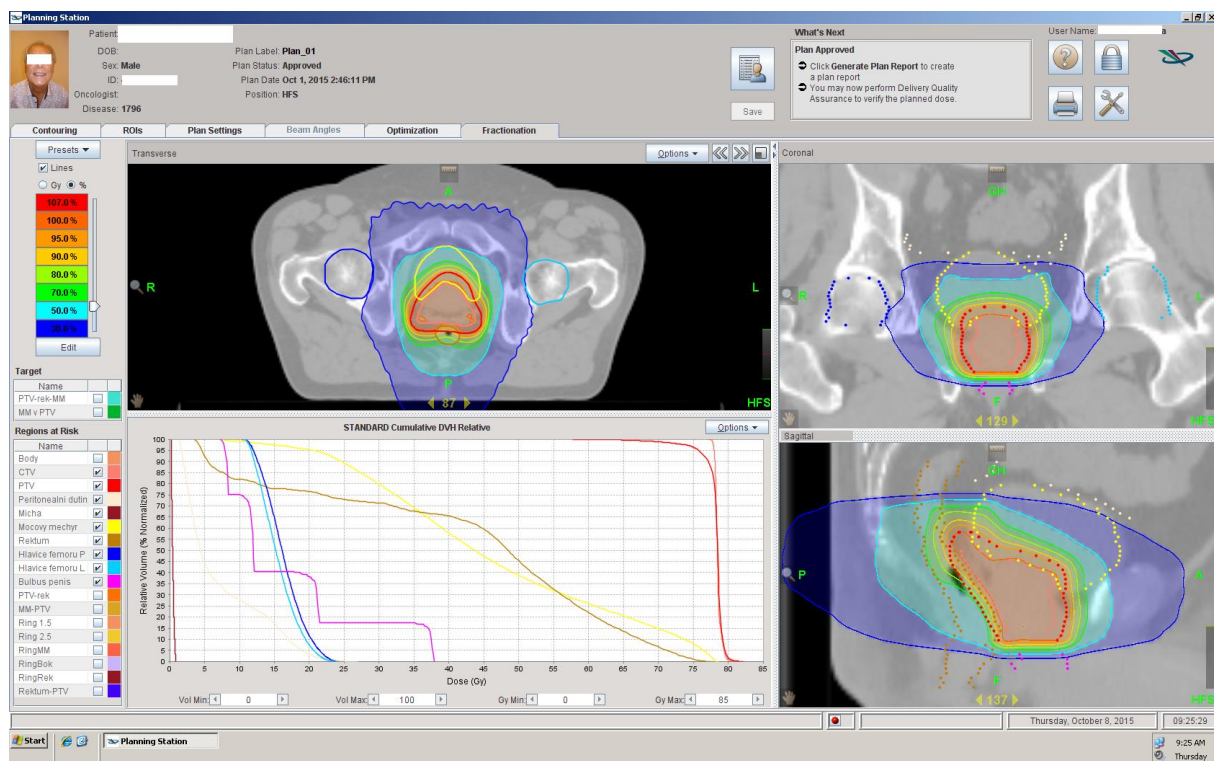


Obr. 4 Plán vytvořený pro ozařovač TrueBeam, ozáření kyvem (žlutý kruh) (Zdroj: Archiv Nemocnice Nový Jičín).

Tomoterapie

Ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze byl na jaře roku 2015 zprovozněn první ozařovač pro radioterapii pomocí tomoterapie Tomo Therapy TomoHD od firmy Accuray. Vývoj této technologie počal již v 90. letech 20. století v USA, schválena byla v roce 2002. Tomoterapie je jinou metodou fotonové terapie využívající technologii image guided radioterapy (IGRT) na základě megavoltážních CT snímků umožňujících přesnou kontrolu nastavení pacienta během ozáření. Na rozdíl od lineárního urychlovače má menší rozměry, nemůže zde docházet ke vzájemným kolizím součástí přístroje, generuje méně rozptýleného ionizujícího záření a po menších stavebních úpravách ho lze umístit do ozařoven po kobaltovém ozařovači. U tohoto ozařovače je zdroj ionizujícího záření umístěn na CT gantry, tak lze využít obě modalit CT zobrazování i radiační léčbu. Tenký paprsek rotuje kolem pacienta v rozsahu 360° a současně se pohybuje i lůžko s pacientem. Energie fotonů je fixní 6 MeV a je zde využívám opět multileaf collimátor. Ozařování probíhá buď po jednotlivých řezech - systém TomoHelical, který je vhodný pro ozáření komplexně tvarovaných nádorů umístěných v těsné blízkosti kritických struktur. Dále má k dispozici systém TomoDirect umožňující provádět IMRT nebo 3D CRT technologie, kdy ozáření probíhá již z několika samostatných úhlů s pohybem stolu a pomocí dynamického kolimátoru, ne po jednotlivých řezech. Tento systém je vhodný pro tvarově jednodušší nádory. U těchto obou systému je zde technologie TomoEDGE, která umožní snížení dávky v okolních strukturách a strmý spád dávky do okolí cílového objemu. Z hlediska plánování využívá nejnovější plánovací systém s technologií VoLO (Voxel Less Optimization), pomocí kterého lze vytvořit složité ozařovací plány za několik minut. Tento přístroj disponuje verifikační metodou pro denní zobrazení dávkového rozložení, které je porovnáno s plánovanou dávkou a výsledně je zvažena modifikace léčby ke korekci chyb, které mohou být způsobeny změnou anatomických struktur (zmenšení nádoru, otok, změna hmotnosti pacienta atd.). Tomoterapie nachází uplatnění zejména v řešení radioterapie již při předchozím opakovaném ozáření, pro ozařování vícečetných metastáz, ale i nádorů hlavy, krku, prostaty, ale představuje i šanci u pacientů s pokročilým hepatocelulárním karcinomem a s karcinomem slinivky břišní (Pechačová, Petruželka, Honová a Zemanová, 2015, s. 1). Při ozařování prostaty má velký význam v oblasti šetření kritických orgánů (močový měchýř, tenké střevo, rektum)

a i zde mohou být implantovány do prostaty zlatá zrna (Pechačová, Petruželka, Honová a Zemanová, 2015, s. 2).

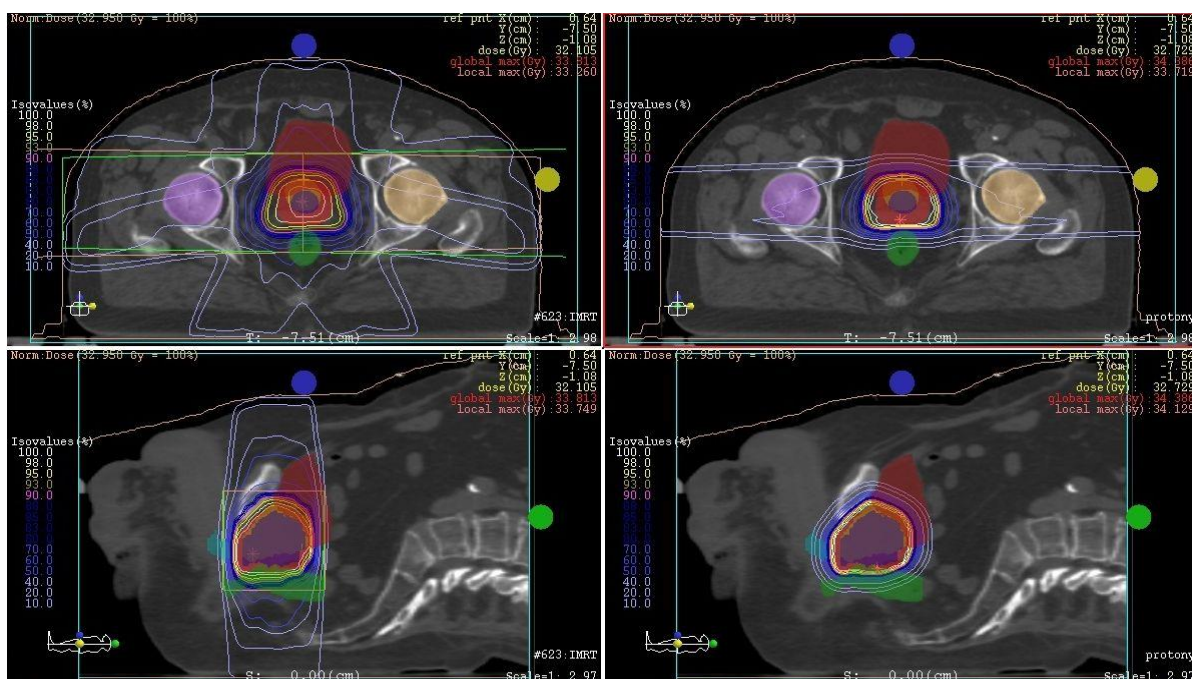


Obr. 5 Plán vytvořený pro tomoterapii včetně výsledného dose-volume histogramu. PTV červeně, oblast vysoké dávky barevně (Zdroj: Archiv Všeobecná fakultní nemocnice Praha).

CyberKnife

Zařízení CyberKnife je robotický ozařovač, který pracuje se submilimetrovou přesností a je schopen dodat několikanásobně vyšší dávku během jedné frakce oproti konvenční radioterapii se současným šetřením okolní zdravé tkáně. Je tedy vhodný pro stereotaktickou radioterapii (SBRT) a je zde možno zkrátit dobu celé léčby radioterapie pro pacienta na pouhých 4 až 5 frakcí. Základem tohoto přístroje jsou dvě robotická ramena, na jednom je zavěšen lineární urychlovač a druhé rameno nese ozařovací stůl. Rameno s lineárním urychlovačem má na výběr přes 3000 poloh tzv. uzlů, ze kterých může zamířit do požadované oblasti. Rameno s ozařovacím stolem je schopno provádět nejen klasické pohyby jako standardní lineární urychlovač v osách x, y, z, ale také ještě ve 3 dalších rotacích. CyberKnife má ještě významné podsystémy jako jsou 2 diagnostické rentgenky, které jsou umístěny u stropu ozařovny a pořizují snímky pacienta z oblasti tumoru zprava

doprovázena menší dávkou záření do několika okolních zdravých tkání (sval, kost, cévy, tuk naléhající na samotnou prostatu). Tyto tkáně, ale obvykle nejsou spojeny s nežádoucími účinky u pacientů s radioterapií prostaty a jsou relativně rezistentní k radiačnímu poškození a tak snížení dávky na tyto tkáně neznamena pro pacienta výrazný léčebný přínos. Prospektivní studie kvality života mezi protonovou léčbou a IMRT léčbou neprokázala žádné rozdíly v močové inkontinenci, střevních a sexuálních nežádoucích účincích mezi oběma metodami (Georg, Hopfgartner, Gora et al, 2015, s. 53).



Obr. 7 Srovnání ozařovacího plánu pro IMRT (vlevo) a protonovou terapií (vpravo) (Zdroj: archiv Proton Therapy Center Czech, Praha).

Závěr

Ve své práci jsem se snažila shrnout problematiku karcinomu prostaty od epidemiologie přes diagnostiku a možné léčebné metody. Jelikož je karcinom prostaty velmi častým onkologickým onemocněním u mužů, je třeba se tímto tématem zabývat a publikovat nové poznatky. Tato bakalářská práce je zaměřena především na radioterapii tohoto onemocnění, jelikož u lokalizovaného karcinomu prostaty je radioterapie metodou první volby. Zejména jsou zde popsány moderní radioterapeutické metody a ozařovací přístroje, které umožňují eskalaci dávky záření v prostatě a tím zvyšují pravděpodobnost vyléčení současně s omezením nežádoucích účinků.

Tato práce může sloužit jako komplexní souhrn o problematice radioterapie karcinomu prostaty s využitím současných moderních ozařovacích metod a ozařovacích přístrojů, bez kterých bychom se již v léčbě tohoto onemocnění neobešli.

Seznam použité literatury

1. ŠLAMPA, P., J. PETERA a et al. *Radiační onkologie: Karcinom prostaty*. První. Praha 5: Galén, 2007, 449 s. ISBN 978-80-7262-469-0.
2. DOLEŽEL, M. *Cílená radioterapie karcinomu prostaty*. První. Hradec Králové: Nucleus HK, 2011, 100 s. ISBN 978-80-87009-81-9.
3. BALÍK, M. a M. BROŽÁK. Lokalizovaný karcinom prostaty-diagnostika a léčba. *Urologie pro praxi*: 2011, **12** (2), s. 105-110. ISSN 1213-1768.
4. BUJDÁK, P. a M. CUNINKOVÁ. Karcinóm prostaty-trendy výskytu a rizikové faktory. *Urologie pro praxi*: 2004, **4**, s. 169-171. ISSN 1213-1768.
5. DUBINSKÝ, P. Rádioterapia karcinómu prostaty. *Onkologie*: 2008, **2** (4), s. 239-245. ISSN 1802-4475.
6. KOCÁK, I., I. KOCÁKOVÁ a S. ŠPALDA. Karcinom prostaty a možnosti ovlivnění přežití. *Acta Medicinæ*: 2015, **4** (7), s. 56-58. ISSN 1805-398X.
7. MALEC, V. Rádioterapia karcinomu prostaty. *Onkológia* [online]. 2006, **1** (4), s. 231-232 [cit. 2015-11-24]. ISSN 1339-4215. Dostupné na http://www.solen.sk/index.php?page=pdf_view&pdf_id=1136&magazine_id=10
8. SOUMAROVÁ, R. Brachyterapie karcinomu prostaty. *Onkologie*. 2010, **4** (2), s. 75-78. ISSN 1802-4475.
9. ODRÁŽKA, K. *Trojrozměrná konformní radioterapie karcinomu prostaty*. První. Praha 5: Galén, 2002, 67 s. ISBN 80-7262-157-2.
10. ZÁMEČNÍK, J. *Radioterapie*. Druhé. Praha 1: Avicenum, 1990, 480 s. ISBN 80-201-0051-2.
11. ODRÁŽKA, K., M. DOLEŽEL a J. VAŇÁSEK. Zevní radioterapie karcinomu prostaty. *Postgraduální medicína* [online]. 2012, 2015-11-24, s. 1-13 [cit. 2015-11-24]. ISSN 1212-4184. Dostupné na <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/zevni-radioterapie-karcinomu-prostaty-464728>
12. SOUMAROVÁ, R., H. PERKOVÁ, T. BLAŽEK et al. Možnosti radioterapie karcinomu prostaty. *Urologie pro praxi*. 2012, **13**(5): 192-198. ISSN 1213-1768.
13. KLACLOVÁ, T. TrueBeam-nová generace lineárních urychlovačů Varian. *Linkos* [online]. 2015-11-24, s.1-2. [cit. 2015 1124]. Dostupné na <http://www.linkos.cz/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/abstrakta/cislo/4333/>
14. PECHAČOVÁ, Z., L. PETRUŽELKA, H. HONOVÁ a M. ZEMANOVÁ. V Česku začne fungovat první ozařovač pro tomoterapii. *Technický týdeník* [online]. 2015-11-24, s. 1-3 [cit. 2015-11-24]. ISSN 2336-4181. Dostupné na http://www.technickytydenik.cz/rubriky/archiv-medicinska-technika/v-cesku-zacne-fungovat-prvni-ozarovac-pro-tomoterapii_30926.html

15. KUBEŠ, J. Protonová terapie v léčbě nádorových onemocnění. *Postgraduální medicína* [online]. 2013, 2015-11-25, **15** (3), s. 264-268 [cit. 2015-11-25]. ISSN 1212-4184. Dostupné na <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/protonova-terapie-v-lecbe-nadorovych-onemocneni-469562>
16. ODRÁŽKA, K., M. DOLEŽEL a J. VAŇÁSEK. Moderní metody zevní radioterapie v léčbě karcinomu prostaty. *Česká urologie*. 2010, **14** (2), s. 81-91. ISSN 1211-8729.
17. VYBÍRALOVÁ, M a D FELTL. Radioterapie řízená obrazem. *Postgraduální medicína* [online]. 2009, 2015-11-25, s. 1-9. [cit. 2015-11-25]. ISSN 1212-4184. Dostupné na <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/radioterapie-rizena-obrazem-414588>
18. KUBEŠ, J. Moderní trendy v radioterapii karcinomu prostaty. *Onkologie*. 2010, **4** (2), s. 79-83. ISSN 1802-4475.
19. KLEMENTOVÁ, Y. Radioterapie karcinomu prostaty-nežádoucí účinky léčby. *Urologie pro praxi*. 2011, **12** (1), s. 59-60. ISSN 1213-1768.
20. SOUMAROVÁ, R., H. PERKOVÁ, L. HOMOLA et al. Moderní radioterapie lokalizovaného karcinomu prostaty. *Česká urologie*. 2013, **17** (3), s. 154-165. ISSN 1211- 8729.
21. KAPLAN, O., K. BELEJ a O. KÖHLER. Současné trendy diagnostiky karcinomu prostaty. *Onkologie*. 2010, **4** (2), s. 68-71. ISSN 1802-4475.
22. BĚLOHLÁVEK, O. a J. LADISLAV. Zobrazení karcinomu prostaty metodami nukleární medicíny. *Česká urologie*. 2012, **16** (4), s. 205-213. ISSN 1211-8729.
23. SCHÖDER, H., K. HERRMANN, M. GÖNEN et al. 2-(18F)Fluoro-2-Deoxyglucose Positron Emission Tomography for the Detection of Disease in Patients with Prostate-Specific Antigen Relapse after Radical Prostatectomy. *Clin Cancor Res*. 2005, **11**: s. 4761-4769. DOI 10.1158 Dostupné na <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/11/13/4761.full.pdf+html>
24. STRASMAJEROVÁ, I. Hybridní zobrazovací přístroj PET/MRI v České republice. *Technický týdeník* [online]. 2015-11-25, s. 1-3 [cit. 2015-11-25]. ISSN 0040-1064. Dostupné na http://www.technickytydenik.cz/rubriky/medicina/hybridni-zobrazovaci-pristroj-pet-mri-v-ceske-republice_32748.html
26. HORÁK, M. Diagnostika patologií prostaty pomocí magnetické rezonance. *Amreview*. 2015, (21), s. 1-3. ISSN 2336-7326.
27. GEORG, D., J. HOPFGARTNER, J. GORA et al. Proton therapy. *Prostate cancer, NCCN Clinical Practice Guidetines in Oncology*, version 1.2015, 98 s. Dostupné na <file:///F:/nccn%20prostata.pdf>
28. BRACHMAN, DG., T. THOMAS, J. HYLBE and DC. BEYER. Brachytherapy, Prostate cancer, *NCCN Clinical Practice Guidetines in Oncology*, version 1.2015, 98 s. Dostupné na <file:///F:/nccn%20prostata.pdf>

29. MASSON, S., R. PERSAD and A. BAHL. Brachytherapy , Prostate cancer, *NCCN Clinical Practice Guidetines in Oncology*, version 1.2015, 98 s. Dostupné na file:///F:/nccn%20prostata.pdf
30. D'AMICO, A., V. MANOLA, J. M. LOFFREDO et al. A practical method to achieve prostate gland immobilization and target verification for daily treatment. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2001, **51** (5), s. 1431-1436. ISSN 0360-3016
31. VAN LIN, EN., AL. HOFFMANN, P. VAN KOLLENBURG et al. Rectal wall sparing effect of three different endorectal balloons in 3D conformal and IMRT prostate radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2005, **63** (2), s. 565-576. ISSN 0360-3016
32. SMEENK, R. J., B. S. TEH and E. B. BUTLER. Is there a role for endorectal balloons in prostate radiotherapy? A systematic review. *Radiotherapy and Oncology*, 2010, **95** (3), s 277-282. ISSN 0167-8140
33. CVEK, J., L. Knybel, B. Otáhal a D. Feltl. Možnosti stereotaktického ozáření páteře a míchy přístrojem CyberKnife. *Onkologie*. 2011, **5** (2), s. 83–86. ISSN 1802-4475

Seznam použitých zkratek

PSA	prostatický specifický antigen
GS	gleasonovo skóre
TRUS	transrektální ultrasonografie
CT	počítačová tomografie
MRI	magnetická rezonance
RTG	zobrazení pomocí kilovoltážního rentgenového svazku
PET	pozitronová emisní tomografie
DHT	dihydrotestosteron
CRPC	kastračně rezistentní karcinom prostaty
LDR	low dose rate brachyterapie
HDR	high dose rate brachyterapie
Gy	Gray, jednotka absorbované dávky
¹²⁵ I	izotop jódu
¹⁰³ Pd	izotop palladia
¹⁹² Ir	izotop iridia
3D-CRT	trojrozměrná konformní radioterapie
IMRT	radioterapie s modulovanou intenzitou
MLC	multileaf collimator
DMLC	dynamický multileaf collimator
GU	genitourinární
GIT	gastrointestinální
IGRT	image quided radioterapie
VoLO	Voxel Less Optimization
SBRT	stereotaktická radioterapie
BP	braggův peak

EPID	portálové zobrazení
DRR	digitálně rekonstruovaný rentgenogram
kV	kilovoltážní oblast fotonového záření
CBCT	cone-beam CT
ICRU	International Commission on Radiation Units
GTV	gross tumour volume
CTV	clinical target volume
PTV	planning target volume, plánovací cílový objem
ASTRO	americká společnost pro radiační onkologii
ERBS	endorektální balónky
DWI	difuzně vážené obrazy
MRS	MR spektroskopie
SPECT	jednofotonová emisní tomografie
⁹⁹ Tc	izotop technécia
¹⁸ F	izotop fluoru
FDG	fluorodeoxyglukóza
¹¹ C	izotop uhlíku
FCh	fluormethylcholin
NaF	fluorid sodný