

**UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI**

**FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD**

Ústav radiologických metod

Veronika Malaiová

**Radioterapie karcinomu prostaty**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Yvona Klementová

Olomouc 2022

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

Olomouci 30. dubna 2022

.....

Podpis

Mé poděkování patří MUDr. Yvoně Klementové za cenné rady a připomínky při tvorbě bakalářské práce.

## **ANOTACE**

**Typ závěrečné práce:** Bakalářská práce

**Téma práce:** Léčba karcinomu prostaty

**Název práce:** Radioterapie karcinomu prostaty

**Název práce v AJ:** Radiotherapy for prostate cancer

**Datum zadání:** 2021-11-30

**Datum odevzdání:** 2022-04-30

**Vysoká škola, fakulta, ústav:** Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav radiologických metod

**Autor práce:** Malaiová Veronika

**Vedoucí práce:** MUDr. Yvona Klementová

**Oponent práce:** MUDr. Zuzana Vlachová, Ph.D.

### **Abstrakt v ČJ:**

Tato bakalářská práce se zabývá problematikou karcinomu prostaty. První část této práce je zaměřena na epidemiologii karcinomu prostaty, rizikové faktory podílející se na jeho vzniku a dále popisuje symptomy onemocnění. Dále jsou zde rozebrány možnosti jeho diagnostiky od metod vyšetření per rectum, laboratorních testů na zjištění hladiny PSA až po diagnostiku pomocí zobrazovacích metod. Druhá část bakalářské práce se zaměřuje na samotnou léčbu jednotlivých stádií tohoto onemocnění. Zaměřuje se zejména na léčbu zářením, ale samozřejmě nejsou opomenuty ani jiné léčebné modalitty jako chirurgická, hormonální léčba nebo chemoterapie.

### **Abstrakt v AJ:**

This bachelor thesis deals with the issues of prostate cancer. The first part of the thesis is focused on epidemiology of prostate cancer, risk factors involved in its formation, and then it describes symptoms of the disease. Then options of its diagnostics are examined, from methods of rectal examination, laboratory tests for indicating the level

of PSA, to diagnostics by medical imaging techniques. The second part of the thesis deals with the treatment of individual stages of this disease. It is focused particularly on radiation therapy, but it mentions other treatment modalities as well, such as surgical treatment, hormonal treatment, or chemotherapy.

**Klíčová slova v ČJ:** karcinom prostaty, diagnostika, léčba, radioterapie

**Klíčová slova v AJ:** prostate cancer, diagnosis, treatment, radiotherapy

**Rozsah:** 39 stran / 0 příloh

## Obsah

Úvod.....	7
Popis rešeršní činnosti .....	9
1 Karcinomy prostaty.....	10
1.1.Diagnóza.....	12
2 Léčba .....	18
2.1 Radikální prostatektomie .....	20
2.2 Radioterapie .....	20
2.2.1 Konformní radioterapie – 3D-CRT .....	24
2.2.2 Radioterapie s modulovanou intenzitou – IMRT.....	25
2.2.3 Radioterapie řízená obrazem – IGRT.....	27
2.2.4 Brachyterapie .....	28
2.2.5 Nežádoucí účinky radioterapie.....	30
2.3 Kombinace radioterapie s hormonální léčbou .....	32
2.4 Chemoterapie .....	33
Závěr .....	34
Referenční seznam .....	35
Seznam zkratk.....	38
Seznam tabulek.....	39

## Úvod

Celosvětově je karcinom prostaty nejčastější malignitou mužské populace. Z hlediska výskytu se dlouhodobě drží na prvním místě a mortalita se staví hned na druhé místo. (Král a Kudláčková, 2019, str. 48) Incidence za posledních 10 let strmě narůstá. Incidence karcinomu prostaty v roce 2007 byla 100,2/100 000 mužů a mortalita 28,4/100 000 mužů. (Balík a Brodák, 2011, str. 105) Zatím co incidence v roce 2017 (v ČR) byla 151/100 000, mortalita 30/100 000 mužů. (BÜCHLER, 2020, str. 118) V poslední době můžeme sledovat postupný nárůst incidence při relativně stabilní mortalitě. Tento vývoj časově odpovídá zlepšení diagnostických metod, hlavně tedy zavedením screeningových metod pomocí PSA. (Balík a Brodák, 2011, str. 105) Výskyt rakoviny prostaty výrazně stoupá s vyšším věkem muže. Nejčastěji se setkáváme s muži trpícími tímto onemocněním ve věku 65 let, výjimkou však nejsou ani muži kolem 45 let. Dále mají velký význam etnické vlivy. U Afroameričanů je incidence nejvyšší, naopak u Asiatů a indiánů nejnižší. Mezi další rizikové faktory se řadí rodinná anamnéza. Muži, kteří jsou nositeli genu BRCA1 anebo BRCA2 je riziko vyšší a mnohdy je průběh onemocnění agresivnější. (BÜCHLER, 2020, str. 118).

Z počátku této nemoci bývají tyto nádory asymptomatické. Většina karcinomů prostaty vzniká především z periferní zóny prostaty, raná fáze karcinomu tudíž nepůsobí mikční problémy, ty nastávají až ve chvíli nárůstu zhoubného nádoru. Zvětšený nádor pak způsobuje nykturie, protahování mikce anebo slabý proud moči. V pozdějších stádiích se setkáváme například s bolestmi kostí či patologickými zlomeninami, jelikož tyto karcinomy často metastazují do kostí. (Adam, 2010, str. 150)

Cílem bakalářské práce bylo sumarizovat dohledané publikace týkajících se karcinomu prostaty a jeho léčby.

- I. Předložení dohledaných poznatků o karcinomech prostaty jejich histologie a diagnostika.
- II. Sumarizace dohledaných poznatků o možnostech radioterapie karcinomu prostaty a další možnosti jeho léčby

### **Použitá vstupní literatura:**

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

HRADIL, David, Vladimír ŠTUDENT, Milan KRÁL a Vladimír ŠTUDENT. Diagnostika a staging karcinomu prostaty. *Onkologie*. 2014, **8**(1), 15-18. ISSN 1802-4475. Dostupné také z: <http://www.onkologiecs.cz/archiv.php>

ODRÁŽKA, Karel, Martin DOLEŽEL a Jaroslav VAŇÁSEK, 2010. Moderní metody zevní radioterapie v léčbě karcinomu prostaty. *Česká urologie*. **14**(2), 81-91. ISSN 1211-8729. Dostupné také z: <https://www.czechurol.cz/pdfs/cur/2010/02/03.pdf>

SOUMAROVÁ, Renata, 2018. Brachyterapie karcinomu prostaty ve světle nových doporučení. *Onkologie*. **12**(2), 64-67. ISSN 1802-4475. Dostupné také z: <http://www.onkologiecs.cz/archiv.php>

ŠLAMPA, Pavel, 2014. *Radiační onkologie v praxi*. Čtvrté aktualizované vydání. Brno: Masarykův onkologický ústav. ISBN 978-80-86793-34-4.



## Popis rešeršní činnosti

V následujícím textu je popsána rešeršní činnost, podle které došlo k dohledávání zdrojů pro tvorbu této bakalářské práce.

### VYHLEDÁVACÍ KRITÉRIA:

Klíčová slova v ČJ: karcinom prostaty, diagnostika, léčba, radioterapie

Klíčová slova v AJ: prostate cancer, diagnosis, treatment, radiotherapy

Jazyk: český, anglický

Období: 2010-2021

Další kritéria: recenzovaná periodika

### DATABÁZE:

MEDVIK, GOOGLE SCHOLAR

**NALEZENO:** 1603 článků

### VYŘAZUJÍCÍ KRITÉRIA:

Duplicitní články

Články, které neodpovídaly cílům práce

Kvalifikační práce

### SUMARIZACE VYUŽITÝCH DATABÁZÍ A DOHLEDANÝCH DOKUMENTŮ

MEDVIK – 15

GOOGLE SCHOLAR – 1

Pro tvorbu bakalářské práce bylo použito 16 dohledaných dokumentů a 7 knižních zdrojů.

# 1 Karcinomy prostaty

Jedná se o maligní nádory ze žlázového epitelu prostaty, nádorové buňky vyrůstají především z periferní zóny prostaty. Z histologického hlediska se v 98 % jedná o adenokarcinomy. Malobuněčné karcinomy, uroteliální karcinomy a sarkomy se vyskytují méně často. Pro adenokarcinomy prostaty je typický lokálně invazivní růst a schopnost tvořit metastázy (BÜCHLER, 2020, str. 118). Adenokarcinom se projevuje hormonální dependencí, která se však dá využít v léčebných postupech, především u léčby v pokročilých stádiích (Adam, 2010, str. 150). Důležitý fakt pro diagnostiku je to, že zhoubné nádorové buňky produkují onkomarker PSA (prostatický specifický antigen). PSA vyjadřuje senzitivní a specifický marker nemoci (BÜCHLER, 2020, str. 118). Týká se to především mužů ve věku 65 let a více, ale nejsou výjimkou ani muži kolem 45 let. Z makroskopického hlediska jsou karcinomy prostaty velmi těžko odlišitelné od hyperplastických změn v prostatické tkáni. Někdy je tumor viditelný především v periferních oblastech jako tužší ložisko solidní bílé, někdy žluté barvy. Nekrózy ani hemoragie nejsou kolem tumoru prostaty časté. Z histologického hlediska se jedná o acinární adenokarcinom, pro který je typické absence bazilárních buněk a přítomnost pouze jedné vrstvy buněk. Občas mají nádorové buňky mírnou jadernou pleomorfii, mohou být přítomna i hyperchromní jádra. Často jsou viditelná větší jádra, někdy se zřetelnými nukleoly. Adenokarcinom se objevuje hned v několika histologických formách. U mikroskopického vyšetření prostatické tkáně můžeme nalézt formu atrofickou, pěnovou, koloidní, pseudohyperplastickou nebo na formu tvořenou prstencovými buňkami, onkocytárními a sarkomatoidními (Kurfürstová a Král, 2013, str. 157-158).

## Epidemiologie

Nádory prostaty jsou celosvětově nejrozšířenějšími nádorovými onemocněními u mužů. Incidence za posledních 10 let strmě narůstá. Výskyt je spojován se stárnutím populace. Incidence karcinomu prostaty v roce 2007 byla 100,2/100 000 mužů a mortalita 28,4/100 000 mužů (Balík a Broďák, 2011, str. 105). Zatím co incidence v roce 2017 (v ČR) byla 151/100 000 mužů, mortalita 30/100 000 mužů (BÜCHLER, 2020, str. 118). V poslední době můžeme sledovat postupný nárůst incidence při relativně stabilní mortalitě. Velký skok můžeme také sledovat i směrem k nižším klinickým stádiím a nižšímu věku pacienta. Tento vývoj časově odpovídá zlepšení diagnostických metod, hlavně tedy zavedení screeningových metod pomocí PSA.

Z epidemiologických studií lze vyčíst, že nejvyšší incidence karcinomu prostaty je mezi Afroameričany v USA, dále pak mezi bělochy, a to zejména v Severní Americe a Skandinávii, naopak nejnižší incidence karcinomu prostaty se vyskytuje v jihovýchodní Asii (Balík a Broďák, 2011, str. 105).

### **Etiologické faktory**

Výskyt rakoviny prostaty výrazně stoupá s vyšším věkem muže. Dále mají velký význam etnické vlivy, u Afroameričanů je incidence nejvyšší, naopak u Číňanů a indiánů nejnižší. Dále je důležitá pozitivní rodinná anamnéza. Muži, kteří jsou nositeli genu BRCA1 nebo BRCA2 je riziko vyšší a mnohdy je průběh onemocnění agresivnější, mluvíme o 5-10 % pacientů (BÜCHLER, 2020, str. 118). Dalšími rizikovými faktory jsou stravovací návyky, vliv prostředí, životní styl, profesionální vystavení škodlivinám, sexuální aktivita, vazektomie, kouření či fyzická aktivita. Hned několik studií potvrdilo, že muži s pozitivní rodinnou anamnézou mají vyšší riziko výskytu karcinomu prostaty již v mladším věku než muži, u kterých se tento rodinný výskyt nepotvrdil. U mužů jejichž otec či bratr měli rakovinu prostaty je riziko třikrát vyšší než u nezatížené populace. Pokud rakovinou prostaty trpěli dva, tři příbuzní v prvním pokolení, riziko se zvyšuje pětkrát až jedenáctkrát. Mužům s pozitivní rodinnou anamnézou se doporučuje screeningové vyšetření již od čtyřiceti let na rozdíl od běžné populace (od padesáti let). Analýza 91 studií vykazuje vyšší riziko vzniku karcinomu prostaty u mužů s nadměrným kalorickým příjmem. Jedná se hlavně o konzumaci tuků pocházejících z hovězího, vepřového a skopového masa, ale i rostlinných tuků, mléka a vajec. Primární prevencí v tomto případě je tedy snížení příjmu tuků s vysokým obsahem nasycených mastných kyselin (Bujdák a Cuninková, 2005, str. 143). Zhoubné buňky adenokarcinomu prostaty jsou závislé na testosteronu, jen ojediněle se nádor prostaty vyskytne u kastrovaného muže. Činnost nádorových buněk pak má za následek snížení hladiny testosteronu nebo zablokování jeho receptoru (BÜCHLER, 2020, str. 118).

### **Symptomy nemoci**

Z počátku nemoci často bývají tyto nádory asymptomatické (Rawla, Prashanth, 2019). Jelikož nádor vzniká především z periferní zóny prostaty, raná fáze karcinomu nepůsobí mikční problémy, ty nastávají až ve chvíli nárůstu zhoubného nádoru. Zvětšený nádor pak způsobuje nykturie, protahování mikce, slabý proud moči. Prvními příznaky bývají hematurie, hemospermie, zadržování moči (neschopnost vymočít se).

V pozdějším stadiu se můžeme setkávat s bolestmi kostí či patologickými zlomeninami v důsledku metastazování karcinomu do kostí. Dále se mohou objevovat otoky dolních končetin což odpovídá o postižení lymfatických uzlin v pánvi (Adam, 2010, str. 150).

## **1.1. Diagnóza**

Zhoubné nádory prostaty lze prokázat vyšetřením per rectum, stanovením hladiny PSA, transrektální sonografií, biopsií prostaty. Další vyšetření jako ultrasonografie, magnetická rezonance, scintigrafie skeletu a výpočetní tomografie slouží k určení rozsahu onemocnění (Adam, 2010, str. 150). Důležité jsou i screeningové programy, které doporučují vyšetření PSA a prostaty per rectum a to jednou ročně od věku 50ti let, u mužů s rodinným výskytem se doporučuje chodit na tyto vyšetření již od 40ti let. Screeningová vyšetření vedou ke snížení specifické mortality (BÜCHLER, 2020, str. 118).

### **Vyšetření per rectum**

Vyšetření per rectum by mělo být součástí každého vyšetření u mužů nad 50 let. Jakákoliv odchylka od elasticity, jakýkoliv tuhý uzel, nehomogenita či nerovnost povrchu prostaty, které nelze vysvětlit jinak, je indikací k biopsii prostaty (Balík a Broďák, 2011, str. 105). Je nutné si uvědomit, že palpačně nelze vyšetřit celý povrch žlázy, pouze jednu třetinu (Adam, 2010, str. 150).

### **Vyšetření PSA**

Prostatický specifický antigen je jeden z nejvýznamnějších nádorových markerů karcinomu prostaty. Vyšetření hladiny PSA využíváme ke správnému stanovení diagnózy. Jedná se o glykoprotein uložený na 19. chromozomu. Funkcí tohoto hormonu je zkapalnění spermatu. Jeho koncentrace ve spermatu je velmi vysoká (0,2-0,5 mg/ml). PSA proniká do krevního oběhu přes bazální membránu, zvýšení propustnosti této membrány způsobuje narušení struktury žlázek, například karcinomem, traumatem nebo zánětem (Adam, 2010, str. 150). Zvýšená hladina PSA nemusí vždy značit nádorové onemocnění, může být zvýšená v důsledku zánětu prostaty, benigní hyperplazii prostaty, při akutní retenci moči, po některých urologických manipulacích, dokonce i po pohlavním styku. Pokud se jedná o zvýšené PSA v důsledku retence moči, dojde během 24 hodin od zaléčení k poklesu o 50 % hladiny PSA. Zvýšené hodnoty PSA při akutní prostatitidě se po vyléčení vrací k normálním hodnotám v průběhu 6-8 týdnů. Vyšší hladina PSA má nejspíše spojitost s narušením bazální membrány epitelu a s kontaktem obsahu prostatických tubulů

s krevním řečištěm. Jako podezřelé hodnoty PSA byly uvedena 2,5 ng/ml a více (Hradil a Študent, 2014, str. 15).

### **Transrektálně sonograficky navigovaná biopsie prostaty**

Jedná se o invazivní diagnostické vyšetření, které je prováděno za účelem odběru histologického vzorku prostaty. Odebírá se buď cíleně v suspektním ložisku nebo minimálně 10 vzorků z celé prostaty. Počet vzorků je dán velikostí prostaty každého pacienta (10 až 16 vzorků). Re-biopsie se provádí pokud byl histologický nálezn negativní nebo pokud i nadále stoupá hladina PSA. Transrektálně sonograficky navigovaná biopsie se vykonává v lokální anestezii nebo v analgosedaci. Je nutné předejít infekčním komplikacím, a to podáním antibiotické profylaxe (Hradil a Študent, 2014, str. 17).

### **Standing a grading**

Jestliže je karcinom prostaty histologicky u pacienta prokázán, je nutné pro stanovení prognózy a optimální léčby určit standing. Standing vyjadřuje stádium onemocnění. K hodnocení velikosti tumoru, rozsahu postižení regionálních mízních uzlin a průkazu vzdálených metastáz využíváme TNM klasifikace. T udává velikost tumoru, N určuje rozsah postižení mízních uzlin a M přítomnost metastáz. Gleasonova skóre používáme k posouzení histopatologického stupně diferenciace. Toto skóre popisujeme při punkční biopsii prostaty jako grade (Hradil a Študent, 2014, str. 17).

Tabulka 1 - TNM klasifikace, klinická stádia onemocnění

<b>T1</b>	<b>Klinicky nezjistitelný nádor, který není palpovatelný</b>	
	T1a	nádor zjištěn náhodně, přítomen v <5 % bioptického vzorku
	T1b	nádor zjištěn náhodně, přítomen v >5 % bioptického vzorku
	T1c	nádor zjištěn při punkční biopsii, při podezření na karcinom prostaty
<b>T2</b>	<b>Nádor je palpovatelný, je omezen jen na prostatu</b>	
	T2a	nádor postihuje polovinu jednoho laloku nebo i méně
	T2b	lalok postihuje více než jednu polovinu jednoho laloku, nepostihuje však oba
	T2c	nádor postihuje oba laloky prostaty
<b>T3</b>	<b>Nádor se šíří přes pouzdro prostaty</b>	
	T3a	extraprostatické šíření včetně mikroskopického poškození hrdla močového měchýře
	T3b	nádor postihuje semenný váček, nebo oba semenné váčky
<b>T4</b>	<b>Nádor postihuje okolní struktury, jiné než semenné váčky jako: zevní sfinkter, stěnu pánve, rektum ...</b>	
<b>N</b>	<b>regionální mízní uzliny</b>	
	NX	regionální uzliny nelze hodnotit
	N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
	N1	metastázy v regionálních uzlinách (2 cm velké nebo menší)
	N2	metastázy v lymfatických uzlinách velké do 5 cm
	N3	metastázy v lymfatických uzlinách nad 5 cm
<b>M</b>	<b>Vzdálené metastázy</b>	
<b>M0</b>	<b>Bez metastáz</b>	
<b>M1</b>	<b>vzdálené metastázy</b>	
	M1a	jiná než regionální uzlina či uzliny
	M1b	kosti
	M1c	jiná či jiné lokalizace

(BÜCHLER, 2020, str. 11)

Tabulka 2 - Gleasonovo skóre, stádia diferenciace nádoru

<b>GX</b>	Diferenciaci karcinomu nelze stanovit
<b>G1</b>	Dobře diferencovaný karcinom
<b>G2</b>	Středně diferencovaný karcinom
<b>G3</b>	Špatně diferencovaný karcinom
<b>G4</b>	Nediferencovaný karcinom
<b>G5</b>	Vysoce nediferencovaný karcinom

(Hynková a Šlampa, 2012)

### **Magnetická rezonance**

Magnetická rezonance je považována v současné době za nejpřesnější metodu umožňující detailní zobrazení prostaty i periprostatických tkání (Hradil a Študent, 2014, str. 17). I když je magnetická rezonance přesnější, zlatým standardem v diagnostice nádorů prostaty je stále transrektálně sonograficky navigovaná biopsie prostaty. Tato metoda je finančně i časově nenáročná, bohužel senzitivita tohoto vyšetření je relativně nízká vzhledem k možné nepřesnosti (až 70 %) zacílení ložiska a tudíž možnému nepřesnému odběru vzorku. Nejčastěji se pro diagnostiku ložisek karcinomu prostaty využívá multiparametrická magnetická rezonance. Multiparametrická magnetická rezonance poskytuje jak zobrazení anatomické (T1 a T2 vážené obrazy) tak i funkční vyšetření (DCE a DWE). Kombinace těchto dvou metod nám poskytne informace morfologické, molekulární a metabolické. Jsme schopni odlišit benigní léze od maligních. Nevýhodou magnetické rezonance je to, že není dostatečně citlivá pro odhalení malých lézí (Kudláčková a Zařura, 2017, str. 69).

### **Metody nukleární medicíny**

Metody nukleární medicíny slouží hlavně k určení postižení skeletu v případě metastazování karcinomu do kostí. Provádí se scintigrafie skeletu pomocí <sup>99m</sup>Tc značených difosfonátů a CT vyšetření. Toto vyšetření provádíme ve chvíli, kdy je PSA > 20 ng/ml, nebo u nízké diferencovaných karcinomů a lokálně pokročilého karcinomu. Scintigrafie skeletu ani CT vyšetření nejsou však příliš senzitivní, proto je možné provést vyšetření na hybridních zařízeních jako SPECT/CT s difosfonáty, které mají vyšší senzitivitu. Další metodou nukleární medicíny, jak vyšetřit pacienty s karcinomem prostaty je v dnešní době PET a PET/CT. K zobrazení karcinomu prostaty se v dnešní době používá <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglukóza (FDG). Dražší ale senzitivnější možností je

konvenční scintigrafie skeletu, na přístroji PET/CT s využitím Na<sup>18</sup>F (Ptáčnick a Kubinyi, 2016, str. 146).

**<sup>18</sup>F-fluoromethylcholin** je derivát cholinu, prekursoru fosfatidilcholinu, který je nejvíce zastoupen v buněčných membránách. Jeho zvýšené zadržování v nádorových buňkách karcinomu prostaty je vysvětlováno změnami v transportním systému pro cholin a také zvýšenou aktivitou enzymu cholinkináza. Metodu PET/CT s <sup>18</sup>F-cholinem (FCH) je možné využít hned v několika situacích jako je relaps onemocnění, detekce metastáz a iniciální standing. Relaps neboli opakovaný návrat aktivity onemocnění vede k opakovanému vyšetření v průběhu léčby a je nejčastější indikací k vyšetření FCH PET/CT. Cílem tohoto opakovaného vyšetření je lokalizovat místo relapsu. Metoda je senzitivnější u pacientů, kteří mají vyšší PSA (tím myslíme hodnoty nad 2 ng/ml), dále rychlejším vzestupem hladiny PSA nebo nižší diferenciací primárního nádoru. Pokud vyšetření slouží k detekci metastáz, pak je senzitivita FCH PET/CT vyšší než při použití jiných zobrazovacích metod jako CT nebo scintigrafie skeletu. Metoda je senzitivnější hlavně v případě, jedná-li se o vyšetření, které provádíme k detekci kostních metastáz. Dále je možné využít tuto citlivou neinvazivní metodu k detekci uzlinových metastáz, lze odhalit i drobná ložiska kdy uzlina ještě nemusí být zvětšená. V benigních lézích intenzita akumulace FCH v čase poměrně rychle klesá. Pokud si lékař není jist, zda se opravdu jedná o benigní lézi, je možné provést opakovaný snímek s časovým odstupem a následně porovnat intenzitu akumulace FCH ve vyšetřované lokalizaci na časném a pozdním snímku. Iniciální standing, FCH PET/CT vyšetření provádíme zejména abychom prokázali kostní a uzlinové metastázy u pacientů, kteří mají hodnoty PSA vyšší než 10 ng/ml, nebo lze toto vyšetření provést k ověření lokalizace nádoru prostaty pokud nebyl karcinom spolehlivě prokázán jinou metodou (Ptáčnick a Kubinyi, 2016, str. 147).

**<sup>18</sup>F-NaF** je osteotropní radiofarmakum. Lze jen použít namísto difosfonátů pro vyšetření metabolismu kostí. Jde o výrazně senzitivnější metody oproti klasické scintigrafii skeletu či SPECT/CT vyšetření. Nevýhodou jsou finanční náklady, které jsou v porovnání se scintigrafií prostaty 10x vyšší, proto se <sup>18</sup>F-NaF běžně nevyužívá pro detekci kostních metastáz u pacientů s karcinomem prostaty (Ptáčnick a Kubinyi, 2016, str. 148).



**<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglukóza** je radioaktivní fluorem značenou glukóza. Akumulace tohoto radiofarmaka odráží intenzitu glukózového metabolismu. FDG se akumuluje zejména v maligních nádorech (více v nízce diferencovaných) nebo zánětech. Karcinom prostaty roste pomalu a je relativně dobře diferencovaný, tudíž se FDG v těchto nádorech vycytává minimálně a obecně není doporučováno FDG používat pro jeho zobrazení (Ptáčnick a Kubinyi, 2016, str. 148).

## 2 Léčba

Základní modalitou léčby lokalizovaného karcinomu prostaty (do stadia T2, N0, M0) je radikální prostatektomie (RAPE). Alternativou k radikální prostatektomii je radioterapie (Binarová, 2010, str. 226). V případě pokročilejších stádií (od T3) je radioterapie vyhovující léčebnou metodou. Radioterapie se využívá ve třech základních indikacích – kurativní, pooperační (adjuvantní a záchranná) a paliativní radioterapie. Z technického hlediska lze radioterapie rozdělit na zevní a vnitřní (brachyterapie) (Dvořák, 2014, str. 19). Brachyterapie využívá dvou léčebných postupů, buď permanentní aplikaci zdroje záření ve formě zrn nebo intersticiální aplikaci. Další modalitou léčby může být chemoterapie, která se využívá u diseminovaného onemocnění za účelem zlepšení kvality života pacienta. Jelikož až 80 % karcinomů prostaty je hormonálně závislých, nabízí se tedy možnost hormonální léčby (Binarová, 2010, str. 226). Kromě klasických léčebných modalit jako prostatektomie, radioterapie, chemoterapie a hormonální léčba, se jeví jako další možná perspektiva léčby karcinomu prostaty imunoterapie (Podrazil a Špíšek, 2016, str. 264). Volba léčebného postupu závisí na prognostických faktorech jako jsou rozsah onemocnění, Gleasonovo skóre, hodnoty PSA, předpokládané délka dožití, přítomnost či absence příznaků, celkový stav pacienta (Šlampa a Pavel, 2014, str. 194).

*Tabulka 3 – Rizikové skupiny*

<b>Rizikové skupiny</b>					
<b>rizikové skupiny</b>	<b>T</b>		<b>PSA</b>		<b>Gleason skóre</b>
<b>nízké</b>	T1-T2a	a	<10	a	<7
<b>střední</b>	T1-T2a	a	X.20	a/nebo	7
	T2b-T2c	a	≤20	a	≤7
<b>vysoké</b>	T3a	nebo	>20	a/nebo	≥8
<b>velmi vysoké</b>	T3b-T4		/		/
<b>metastatické onemocnění</b>	jakékoliv T, N1 nebo jakékoliv T, jakékoliv N, M1				

(Šlampa a Pavel, 2014, str. 199)

## **Strategie léčby**

### **Nízké riziko**

Předpokládané dožití pod 10 let:

- aktivní sledování
- radikální radioterapie IMRT

Předpokládané dožití nad 10 let:

- aktivní sledování nebo radikální RT IMRT
- radikální prostatektomie

### **Střední riziko**

Předpokládané dožití pod 10 let:

- aktivní sledování
- radikální RT IMRT s neoadjuvantní nebo konkominantní blokádou
- kombinace radikální RT IMRT a brachyterapie s neoadjuvantní nebo konkominantní androgenní blokádou nebo prostatektomie

Předpokládané dožití nad 10 let:

- radikální prostatektomie
- radikální RT IMRT s neoadjuvantní nebo konkominantní androgenní blokádou
- kombinace radikální RT IMRT a brachyterapie s neoadjuvantní nebo konkominantní androgenní blokádou
- kombinace radikální radioterapie IMRT a brachyterapie s neoadjuvantní nebo konkominantní androgenní blokádou

### **Vysoké riziko**

- Radikální RT IMRT s neoadjuvantní nebo konkominantní/adjuvantní androgenní blokádou
- Kombinace radikální RT IMRT s neoadjuvantní nebo konkominantní/adjuvantní androgenní blokádou
- Radikální prostatektomie s pánevní lymfadenektomií u vybraných pacientů

## **Velmi vysoké riziko**

- Radikální RT IMRT s neoadjuvantní nebo konkominantní/adjuvantní androgenní blokádou
- Kombinace radikální RT IMRT a brachyterapie s neoadjuvantní nebo konkominantní/androgenní blokádou
- Trvalá androgenní blokáda – individuálně dle stavu, věku komorbidit pacienta

## **Metastatický karcinom**

### **N1:**

- Trvalá androgenní blokáda /radioterapie IMRT s trvalou androgenní blokádou

### **M1:**

- Trvalá androgenní blokáda +/- radioterapie prostaty jako prevence symptomů z lokální progresy choroby (preferován akcelerovaný režim 60 Gy/20 frakcí)

(Protokol pro léčbu karcinomu prostaty, 2020)

## **2.1 Radikální prostatektomie**

Radikální prostatektomie je vhodnou léčebnou metodou lokalizovaných forem nádoru prostaty (T1, T2). Tato léčba spočívá v odstranění žlázy i s pouzdrém. Tuto léčebnou metodu lze provést dvěma různými způsoby. Chirurg většinou dává přednost radikální retropubické prostatektomii, která poskytne lepší přehled o operačním poli se současnou možností lymfadenektomie. Druhý způsob, tedy radikální perineální prostatektomii lékař volí spíše u starších pacientů, neboť je na ně kladena menší operační zátěž. Nově se mluví o laparoskopické perineální prostatektomii, jedná se však o metodu technicky a ekonomicky náročnou. U lokálně pokročilých nádorů prostaty je možné k ošetření provést kryochirurgii, jedná se o transuretrální zavedení sondy naplněné tekutým dusíkem. U pacientů s pokročilým onemocněním s obstrukční symptomatologií lze provést paliativní výkon, a to transuretrální resekci prostaty. Jinak se u pokročilých onemocnění chirurgická léčba neuplatňuje (Neuwirth, 2018, str. 457).

## **2.2 Radioterapie**

Radioterapie se využívá ve třech základních indikacích – kurativní, pooperační (adjuvantní a záchranná) a paliativní radioterapie. **Cílem kurativní** radioterapie je

vyléčení tumoru. Aplikujeme maximální dávku záření, tak abychom co nejvíce zamezili závažným komplikacím (Šlampa, 2007, str. 61). Kurativní radioterapie je využívána k léčbě pacientů ve stádiích T1a-T2c, N0, M0 (pacientů u kterých nelze provést radikální prostatektomii z jakékoliv příčiny). U lokálně pokročilých nádorů T3, T4, zejména s vyšším PSA a nízkou diferenciací indikujeme zevní radioterapii v kombinaci s hormonální léčbou. U těchto nádorů (vysokého rizika) vykazuje kombinace radioterapie a hormonální léčby lepší výsledky než radioterapie samotná (Šlampa, 2014. str. 195). **Pooperační radioterapii** lze rozdělit na adjuvantní a záchrannou. Adjuvantní radioterapie je indikována u pacientů, kteří mají pozitivní chirurgický okraj nebo u pacientů s patologickým stádiem T3b a vyšším. Výhodou časně adjuvantní radioterapie je prodloužení celkového přežití pacienta a také prodloužení doby vzniku metastáz. Adjuvantní radioterapie by měla být zahájena do 3 měsíců od radikální prostatektomie, dávka záření se pohybuje v rozmezí 70 Gy konvenční frakcionací (Balík a Brodák, 2011, str. 108). Záchranná radioterapie je zahájena u pacientů s biochemickým relapsem po radikální prostatektomii. Biochemický relaps je definován jako vzestup PSA na hodnotu vyšší než 0,2 ng/ml, která je prokázána dvěma po sobě následujícími vyšetřeními. Pokud je hodnota PSA nižší než 0,5 ng/ml v době od zahájení radioterapie, je v léčbě dosahováno optimálních výsledků. **Paliativní radioterapie** je jednou z nosných pilířů paliativní léčby v onkologii. Paliativní léčba se zahajuje v případě, kdy pacient nereaguje na léčbu kurativní. Nejdůležitějším aspektem této léčby je tedy léčba bolesti a dalších symptomů, stejně jako řešení psychických, sociálních a duchovních problémů. Paliativní radioterapie je zahájena v případě, kdy nemůžeme onemocnění kurativně ovlivnit. Primárními cíli této radioterapie jsou zlepšení kvality života pacienta a odstranění symptomů nemoci nebo alespoň zmírnění těchto symptomů. Sekundárními cíli jsou prodloužení doby přežití a regrese nádoru. Na základě prognostických a prediktivních faktorů stanovíme, jestli se jedná o paliativní radioterapii pro pacienta s přežitím delší než rok nebo o pacienta s prognózou přežití pár měsíců. U paliativní radioterapie pacientů s dlouhodobým přežitím jsou aplikované dávky záření vyšší než u paliativní radioterapie s krátkodobým záměrem. Při paliativní radioterapii u pacientů s krátkou dobou přežití volíme metody, které co nejméně pacienta zatíží a které budou mít co nejmenší akutní nežádoucí účinky (Šlampa, 2007, str. 61-62). Paliativní radioterapii indikujeme u pacientů s metastatickým onemocněním, zejména u těch, kteří mají kostní postižení

anebo individuálně u uzlinového postižení. Paliativní radioterapie je základem léčby pacientů s nádorem T4, N0, M0 s trvalou ablací androgenů (Šlampa, 2014, str. 197).

### **Příprava pacienta před plánováním radioterapie a při radioterapii**

Dva dny před provedením plánovacího CT (případně MR) a poté dva dny před zahájením radioterapie pacient užívá večer jednu tabletu MgSO<sub>4</sub>. Následně pak pacient užívá tuto tabletu po celou dobu ozařování. Dále je důležité, aby pacient dodržoval dietní opatření ke snížení plynatosti. Na plánovací CT (případně MR) vyšetření musí být pacient řádně připraven, měl by mít přiměřeně naplněný močový měchýř a vyprázdněné rectum. Pacient se vymočí asi 40-60 minut před zahájením vyšetření a poté vypije asi 0,5 l nesyčené tekutiny. Takto připravený pacient dochází pokaždé i na samotné ozáření. Během CT vyšetření leží pacient ve stejné poloze jako u vlastního ozáření (poloha: na zádech, fixace dolních končetin, ruce na hrudníku) (Šlampa, 2014, str. 201).

### **Cílový objem**

Cílový objem je oblast, do níž potřebujeme aplikovat co nejvyšší dávku záření, za účelem destrukce nádorových buněk. Cílový objem zahrnuje jak samotný nádor, tak i oblast obklopující primární nádor. V oblasti obklopující primární nádor lze předpokládat třeba i minimální populaci nádorových buněk, přesto je vhodné tuto oblast do cílového objemu zahrnout. Cílový objem zahrnuje bezpečnostní lemy, ty zahrnují takovou oblast nádoru, která se vlivem fyziologických pochodů pohybuje. Tyto bezpečnostní lemy zajistí, že se nádor vlivem fyziologických pohybů bude i nadále nacházet v ozařovaném poli. Dle doporučení organizace ICRU 50 lze definovat tři základní objemy – GTV, CTV, PTV. GTV je tzv. oblast vlastního nádoru. CTV vyjadřuje klinický cílový objem, který zahrnuje GTV tak i lem. PTV vyjadřuje plánovaný cílový objem, ten zahrnuje klinický cílový objem s bezpečnostním lemem. Bezpečnostní lem počítá i s chybným nastavením pacienta a fyziologickými pohyby nádoru. Rozsah GTV bezpečně určíme pomocí zobrazovacích metod. CTV lze nazvat jako okraj GTV do něhož by mohl mikroskopicky prorůst nádor, který nelze diagnostickými metodami prokázat. Dále se v dnešní době k CTV přidává bezpečnostní lem, který dělíme na vnitřní lem a lem pro nastavení. Vnitřní lem bere v úvahu fyziologické pohyby jako dýchání, pohyb srdce, peristaltika, polykání a také pozici CTV v průběhu ozařování.

Lem pro nastavení bere v úvahu nepřesnosti ve vymezení ozařovacího pole ale i v nastavení pacienta (Binarová, 2010, str. 26-27).

### **Frakcionace**

V dnešní době nelze aplikovat dávku záření pouze do nádorového ložiska, aniž bychom neozářili i zdravou tkáň. Z tohoto důvodu je nutné tuto dávku záření rozdělit do desítek menších částí neboli frakcí. Rozdělením dávky záření zamezíme poškození okolních kritických orgánů. Tak zvýšíme toleranci nádorových buněk, proto je nutné zvýšit celkovou nádorovou dávku. Frakcionace vyjadřuje vztah mezi dávkou jednotlivou, celkovou a jejím časovým rozdělením. Mezi frakcemi probíhají různé biologické procesy, které označujeme jako 4R – reparace, repopulace, reoxygenace, redistribuce. Nově jsme ke 4R začali přiřazovat radiosenzitivitu. Radiosenzitivita vyjadřuje citlivost tkání na záření (má přímý vztah k dávce záření). Radiosenzitivnější nádorová tkáň potřebuje nižší dávku záření k jejímu zničení a naopak. Mezi radiosenzitivní tkáně řadíme tkáně rychle rostoucí a málo diferencované, zatímco mezi radiorezistentní tkáně patří pomalu rostoucí a dobře diferencované tkáně. Co se týče standartní radioterapie aplikujeme 25-35 frakcí v průběhu 5-7 týdnů. Tak můžeme snižovat nádorovou populaci na nulu a ponechat dostatečné množství normálních buněk k zachování funkce normální zdravé tkáně. Také získáme prostor k repulaci kmenových buněk zdravé tkáně (Šlampa, 2006, str. 32,44).

Tabulka 4 - způsoby frakcionace

	technika	dávka
<b>PRIMÁRNÍ RT</b>		
nízké riziko	3D-CRT/IMRT-IGRT	75,6-79 Gy (NCCN)
		≥ 74 Gy (EAU)
střední riziko	IMRT-IGRT	78 až ≥80 Gy (NCCN)
		78-80 Gy (EAU)
vysoké riziko	IMRT-IGRT	78 až ≥80 Gy (NCCN)
<b>POOPERAČNÍ RT</b>		
pT3, pozitivní okraj	3D-CRT/IMRT	60-66 Gy
pN1	3D-CRT/IMRT	45-50 Gy pánev
		60-66 Gy lůžko prostaty
<b>ZÁCHRANNÁ RT</b>		
optimální při PSA 0,5-1,0	3D-CRT/IMRT	60-70 Gy

(Odrážka, 2010, str. 89)

U pacientů s karcinomem prostaty ve věku nad 65 let lze aplikovat tzv. hypofrakcionovanou akcelerovanou radioterapii. Pokud je pacientovi indikována HART je vhodné do ozařovacího schématu vložit 1-2 volné dny, abychom redukovali akutní toxicitu. Kvůli vysokým jednotlivým dávkám se každodenně provádí kontrola polohy cílového objemu pomocí IGRT. V prvním týdnu ozařování bývá aplikována dávka 20x3,0 Gy a cílovým objemem je prostata (Šlampa, 2014, str. 204).

### 2.2.1 Konformní radioterapie – 3D-CRT

Konformní radioterapie nebo také trojrozměrná konformní radioterapie. Jedná se o ozařovací techniku, při níž je hranice cílového objemu odpovídající trojrozměrnému zobrazení tvaru a objemu karcinomu. Již v 60. letech v Takahishi proběhly první pokusy o jednoduchou konformní radioterapii, avšak tato ozařovací technika je spojována až se zavedením CT do klinické praxe (Šlampa, 2007, str. 56). Radioterapeutické metody, které dnes využíváme vedou k distribuci vyšší dávky v cílovém objemu a snížení dávky na okolní zdravé tkáně a orgány. Velikost a tvar ozařované oblasti je možné přizpůsobit i nepravidelnému objemu nádorového ložiska. Distribuce dávky může být přizpůsobena nádorovým ložiskům různých tvarů, včetně situace kdy např. nádorové ložisko leží v blízkosti či částečně obklopuje kritické orgány a tkáně. Díky možnosti modulace ozařovaného svazku je možné částečně vykrýt určité



úseky cílového objemu, které se vzájemně prolínají s kritickým orgánem. Dávka záření je v cílové tkáni poté vyrovnána silnějším zářením z dalších polí. Takto dosáhneme dostatečného a prakticky homogenního ozáření nádorového ložiska, zároveň dosáhneme maximálního šetření okolních kritických orgánů (Binarová, 2010, str. 92).

Plánování radioterapie pomocí CT umožňuje lemovat cílový objem a rizikové orgány na jednotlivých transverzálních řezech a následně z těchto řezů provést 3D rekonstrukci. Důležitou součástí plánovacího CT jsou imobilizační pomůcky, pomocí kterých docílíme stejné polohy, ve které bude pacient ozařován. U plánovacího CT karcinomu prostaty používáme imobilizační pomůcky dolních končetin ty omezují pohyby pánve. Transverzální řezy jsou zaneseny do plánovacího systému a následně je provedena objemová rekonstrukce a konturování cílového objemu a rizikových orgánů. K zakreslování prostaty je vhodné použít i MRI jelikož na T2 vážených obrazech je definice prostaty přesnější než na CT. Plánovací systém dokáže umožnit fúzi CT a MRI, kde se zakreslené kontury automaticky přenesou (Odrážka, 2010, str. 82-83). Plánovací systém porovnává a přepisuje stupně šedi jednotlivých tkání, které jsou vyjádřené Housfieldovými jednotkami na elektronovou denzitu a přihlíží tak k nehomogenitě tkání (kost, měkká tkáň, vzduch, tekutina). Taktéž umožňuje zakreslovat cílový objem, kritické orgány, vybrat nejvhodnější ozařovací techniku i energii záření a stanovit tak modifikaci svazku např. použitím filtrů, klínu, tvarování polí. BEV neboli Beam's Eye View vyjadřuje oblast svazku záření, ta slouží k ověření pozice pacienta. V zrekonstruovaném obraze se zobrazí celá oblast zájmu podle CT vyšetření ale i přesný tvar ozařovaného pole, v tomto ozařovaném poli se zobrazí i struktury, které se pak zobrazují při vlastní verifikaci pacienta na ozařovně. Důležitou součástí každého ozařovacího plánu je objemový histogram, který slouží jako statistický výpočet minimální ( $D_{min}$ ), maximální ( $D_{max}$ ) a průměrné ( $D_{mean}$ ) dávky v konkrétních strukturách vyjádřených v procentech jejich objemu. Tyto výpočty jsou zaneseny do grafu, kde na osu x se nanáší dávka v Gy a na osu y objem orgánů v procentech. Z histogramu lze vyčíst, zda byl cílový objem ozářen předepsanou dávkou v celém rozsahu (Binarová, 2010, str. 94,96).

### **2.2.2 Radioterapie s modulovanou intenzitou – IMRT**

Tato metoda je založena na principu modulace intenzity napříč svazkem záření. Dávka záření je rozložena tak aby přesně odpovídala tvaru nádoru v dané lokaci a zároveň maximálně šetřila zdravé tkáně. Tato ozařovací technika využívá kombinace hned

několika ozařovacích polí. Svazek ionizujícího záření je rozdělen na dílčí pixely ty mají rozdílnou intenzitu záření díky naprogramovanému pohybu lamel MLC během ozařování. Požadovaná dávka záření je zanesena do plánovacího cílového objemu (PTV). Mimo PTV dochází k prudkému poklesu dávky. Tato ozařovací technika je šetrnější ke zdravým tkáním a orgánům i v oblastech konkavit PTV oproti technice 3D-CRT. K optimálnímu rozložení aktivit ve svazcích používáme speciální plánování, k tomu slouží počítače se speciálním softwarem. Ten rozdělí dílčí svazky na pixely a zároveň v nich mění intenzitu do doby, než je proces optimalizován. Tudíž dokud není prostorová distribuce dávky záření vyhovující požadavkům lékaře. Ve chvíli, kdy najdeme optimální řešení, přeneseme relativní intenzity jednotlivých paprsků do pohybu lamel MLC. V klinické praxi se technika IMRT začala využívat ve 90. letech. Největší klinický přínos měla tato metoda u diagnóz jako právě nádory prostaty, krku, mozku, hlavy, gynekologických malignit a některé nádory baze lební. Podmínkou ozařování technikou IMRT je MLC, ten vytváří nepravidelný tvar pole podle ozařovacího plánu tak, abychom maximálně šetřili okolní zdravé tkáně. V průběhu ozáření se mění polohy dílčích lamel, tím dojde k modulaci intenzity svazku záření a tím i dávky v jednotlivých částech ozařované oblasti. Díky kombinaci těchto modulovaných polí z různých směrů dosáhneme optimálnějšího rozložení dávky záření, selektivního ozáření cílové tkáně při lepším šetření okolní tkáně (Binarová, 2010, str. 78).

Výhodou techniky IMRT je především možnost efektivně redukovat dávku záření v kritických orgánech při dodržení maximální dávky na nádorovou tkáň s cílenou nehomogenitou záření v závislosti na nádorovém postižení okolní tkáně. Velký vliv má na kvalitu života díky své šetrnosti ke zdravým tkáním a orgánům. Co se týká nádorů prostaty díky použití techniky IMRT dokážeme redukovat dávku záření v rektu a močovém měchýři. Tato metoda má však i své nevýhody, především technické požadavky na ozařovač a plánovací software umožňující inverzní plánování. Dále je tu nutnost přesné definice dílčích objemů v CT, MR, SPECT a PET obrazech (také programy potřebné k sloučení těchto obrazů v plánovacím systému). Pomůcky, které jsou nezbytné k zajištění přesné polohy během ozařování jsou také finančně nákladné (Binarová, 2010, str. 79).

Podle časového nastavení můžeme techniku IMRT rozdělit na dva režimy – step and shoot a sliding windows. V přerušovaném režimu (step and shoot) jsou lamely MLC

v pohybu pouze v přestávkách mezi jednotlivými úseky, intenzita mezi jednotlivými úseky je konstantní. Ve chvíli kdy je ozařování přerušeno, MLC vytvaruje ozařované pole, následně je pole vytvarováno a spustí se ozařovací režim. V kontinuálním režimu (sliding windows) se lamely kolimátoru kontinuálně přemísťují do požadovaného tvaru, během tohoto procesu nedochází k přerušení záření. Pohyb hlavičky, kolimátoru i jednotlivých lamel je řízen pomocí počítačového softwaru. Během synchronizace všech těchto pohybů zároveň dochází i ke kontinuální změně dávkového příkonu v průběhu ozařování. Tuto techniku IMRT lze označit i jako Intensity Modulated Arc Therapy (Binarová, 2010, str. 80-81).

### **2.2.3 Radioterapie řízená obrazem – IGRT**

Radioterapie řízená obrazem neboli imagine-guided radiation therapy je ozařovací technika, která využívá kombinaci IMRT se zobrazovací technikou. Tuto metodu ozařování lze označit jako 4D radioterapii jelikož kromě třetího rozměru disponuje i faktorem času. Přístroj, který využíváme pro IGRT musí poskytovat anatomické informace v reálném čase. Dále se musí umět přizpůsobit ozařovacím protokolům a umožnit tak dosažení vyšší přesnosti při nastavování pacienta a jeho následné ozáření. Použití ozařovacích protokolů je možné díky možnosti okamžitého přístupu k informacím o anatomických poměrech vzhledem k ozařovací poloze. Přístroj je opatřen rentgenovým zobrazovacím systémem, On-Board Imager Systém (tzv. OBI) nebo X-ray Volume Imaging (tzv. XVI), tento zobrazovací systém se využívá pro kontrolu pozice pacienta nebo cílové tkáně před zahájením vlastního ozáření nebo i v průběhu ozařování. Před zahájením ozáření se provede ověření správnosti nastavení pacienta širokým konickým svazkem RTG (tzv. cone beam CT), dále následuje fúze obrazu s CT skeny, které jsme získali před zahájením terapie při plánovacím CT vyšetření. Rentgenový objemový zobrazovač snímá a rekonstruuje data v celém objemu, nevznikají tedy řezy, které je nutné rekonstruovat stejně jako u klasického CT vyšetření. Použití cone beam CT není jedinou možností, lze využít verifikace pomocí statického RTG snímku. Jedná se o období portálového zobrazení s lepší verifikační schopností. Varianta pořízení statického rentgenového snímku je využívána u lineárních urychlovačů se systémem OBI a jako paralelní software u urychlovačů s mode cone beam CT (Binarová, 2010, str. 84-86).

IGRT můžeme docílit dvěma způsoby, off-line nebo on-line. Off-line záleží na způsobu převedení zjištěných změn v pacientově anatomii do provedení korekcí ozáření a

následném vytvoření nového ozařovacího plánu. Tento nový ozařovací plán obsahuje změny v nastavení ozařovací polohy, změny tvarovacích clon, jednotlivých polí nebo jejich zatížení. On-line způsob neboli iViewGT se provádí během ozařování, v případě že je očekávaný pohyb sledovaných struktur menší nebo nepředpokládaný. Tyto opravy pak zahrnují pouze translační pohyby stolu nebo modifikaci tvaru svazku užitím MCL. Jakmile jsou provedeny všechny potřebné korekce, může záření se zajištěním přesného cílení proběhnout. Technika IGRT je zcela nový efektivní způsob léčby v důsledku absolutně přesné lokalizace nádoru, díky tomu dokážeme zamezit škodlivým radiobiologickým účinkům působícím na okolní zdravé tkáně a orgány. IGRT může být vybavena i doplňujícím systémem pro kontrolu dýchacích pohybů (tzv. Respiratory Motion Technology nebo Real-Time Position Management). Tento systém umožňuje sledování změny polohy cílového objemu vzhledem k dýchacímu cyklu pacienta. Všechny tyto postupy se sjednocují do systému DART, tento systém umožňuje vyhodnocovat výsledky, které získáme při IGRT a na základě těchto výsledků operativně adaptovat parametry ozařovací procedury tak, aby distribuce dávky byla optimální. Systémy IGRT mohou být různé, většinou se liší v konstrukčních řešeních a principech vzniku verifikačního obrazu (Binarová, 2010, str. 84-86).

IGRT má řadu výhod. Zvyšuje spolehlivost a bezpečnost terapie, zajišťuje její kvalitu na vyšší úrovni. Dalším přínosem je to, že pokud ozařujeme karcinom prostaty přesněji, můžeme redukovat bezpečnostní lem kolem prostaty (jedná se o lem mezi klinickým a plánovacím cílovým objemem). Pokud redukuje bezpečnostní lem, ozáříme menší cílový objem a šetříme tak rektum a močový měchýř (Odrážka, 2010, str. 87).

#### **2.2.4 Brachyterapie**

Brachyterapie je metoda, která využívá metodu zavedení zdroje záření přímo do oblasti nádoru. Díky této technice dosáhneme zvýšení dávky záření v nádorové oblasti prostaty a nezatížíme okolní zdravé tkáně. Dávka záření klesá strmě s rostoucí vzdáleností (klesá s druhou mocninou). Léčebný efekt je umožněn díky gama záření (Dvořák, 2014, str. 20). Jedná se o relativně jednoduchou proceduru s brzkým zotavením a rychlým návratem k běžnému životu. Po zákroku pacient odchází ve velmi krátké době domů. V současné době medicína využívá permanentní nebo dočasnou brachyterapii (Soumarová, 2018, str. 65).

Permanentní implantaci radioaktivních zrn s nízkým dávkovým příkonem označujeme jako low dose rate (LDR). Pro permanentní brachyterapii jsou používány radioizotopy jodu  $I^{125}$  nebo paladia  $Pd^{103}$  (Dvořák, 2014, str. 20). Dávka záření se aplikuje postupným uvolňováním během několika týdnů až měsíců. Po aplikaci zrn do oblasti nádoru je radiační zátěž okolních struktur malá. Akutní nežádoucí účinky se mohou rozvíjet během několika měsíců. Dávková distribuce záření je závislá na počtu a rozmístění implantovaných zrn. Z teoretického hlediska je vhodné použít radioizotopy paladia pro rychle rostoucí nádory a radioizotopy jodu pro pomalu rostoucí nádory. Jedná se však pouze o předpoklady, žádné rozdíly ve výsledcích pacientů nebyly prokázány (Soumarová, 2018, str. 64). Permanentní LDR brachyterapie je indikována u pacientů s nízkým rizikem rekurence karcinomu prostaty. Dočasná HRD brachyterapie bývá indikována v kombinaci se zevní radioterapií, a to u nádorů T1b-T3b, PSA <100 ng/ml, jakékoliv Gleasonovo skóre, pokud je vyloučeno šíření nádoru do lymfatických uzlin a pokud nejsou prokázány žádné vzdálené metastázy. Jako samostatný způsob léčby je dočasná HRD brachyterapie indikována u pacientů s nádory T1-T2, PSA <10 ng/ml, GS ≤6. Kontraindikací brachyterapie může být objem prostaty >60 ml (zjištěný z transrektálního ultrazvuku), nemožnost litotomické polohy, transuretrální resekce prostaty před méně než 6 měsíci, vzdálenost rektum-prostata <5 mm na transverzálním řezu, přítomnost obstrukčních symptomů a kontraindikace anestézie (Šlampa, 2014, str. 197).

Dočasnou aplikaci vysokodávkového zdroje označujeme jako high dose rate (HDR). Jako zdroj pro vysokodávkovou dočasnou brachyterapii se využívá radioizotop iridia Ir-192. Dávka záření se aplikuje během několika minut. Po aplikaci není radiační zátěž okolních struktur žádná. Akutní nežádoucí účinky se mohou rozvíjet během několika týdnů. Dávková distribuce záření u dočasné brachyterapie je závislá na úpravě pozice zdrojů a časů (Soumarová, 2018, str. 65). Dále využíváme techniku automatického afterloadingu. Afterloading označuje metodu, pomocí které je do místa nádoru zaveden neaktivní aplikátor, po rekonstrukci v prostoru se vypočítá pozice jednotlivých radioaktivních zdrojů a doba ozařování. Poté dojde k automatickému zavedení zdrojů na příslušnou dobu záření. Zvýšené riziko vzniku nežádoucích účinků je u pacientů s příznaky močové obstrukce, u pacientů s objemnou nebo malou prostatou nebo pacientů s předchozí transuretrální resekcí. Výhodou brachyterapie je zkrácení léčby, kdy u permanentní BRT probíhá aplikace během jednoho dne, u dočasné BRT

opakovaně v několika sériích. Nevýhodou této metody je nutnost celkové anestezie k zavedení zrn a riziko akutní močové retence (Dvořák 2014, str. 19-22).

### **2.2.5 Nežádoucí účinky radioterapie**

Nežádoucí účinky radioterapie lze rozdělit do dvou skupin - účinky časné (akutní) a účinky pozdní (chronické). Akutní změny po radioterapii se mohou vyskytnout již v průběhu léčby, těsně po jejím ukončení nebo do tří měsíců od ukončení ozařování. Tyto časné změny buď spontánně odeznějí nebo přecházejí do chronické toxicity. Chronické změny se objevují po několika měsících či po několika letech od ukončení ozařování (obvykle do 2-3 let). Důsledkem akutních nežádoucích účinků je působení záření na rychle se dělící tkáň. V případě ozařování prostaty se nejčastěji jedná o sliznici močových cest a konečníku. Chronické nežádoucí účinky záření vznikají v důsledku poškození cév a vazivové tkáně, postupně dochází ke zjizvení, mohou se objevit také vředy, striktury, píštěle a obstrukce. Chronická toxicita je stále jedním z největších problémů, které komplikují životy pacientů po radioterapii karcinomu prostaty. Je několik stupnic, podle kterých můžeme hodnotit stupeň radiační toxicity. Nejčastěji se pro klinickou praxi používají RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and treatment of Cancer) kritéria toxicity. Tato stupnice rozděluje radiační toxicitu do několika stupňů. Za ještě únosné se považují komplikace do 2. stupně, pokud je radiační toxicita vyššího stupně považujeme ji za velmi závažnou (Čoupková, 2011, str. 293).

Tabulka 5 - Hodnocení akutních změn po ozáření podle RTOG/EORTC

<b>Hodnocení akutních změn po ozáření podle RTOG/EORTC</b>				
<b>Tkáň, orgán</b>	<b>Stupeň 1</b>	<b>Stupeň 2</b>	<b>Stupeň 3</b>	<b>Stupeň 4</b>
Dolní GIT včetně pánve	Nárůst četnosti či změna kvality činnosti střeva nevyžadující medikaci/rektální diskomfort	Průjem vyžadující parasymptolytika/slizniční sekrece nevyžadující užití vložky/rektální či břišní bolest vyžadující analgetika	Průjem vyžadující parenterální podporu/těžký hlenovitý průjem či krvavá sekrece	Akutní či subakutní obstrukce, fistula či perforace; krvácení z GIT vyžadující transfuzi
Močopohlavní systém	Dvojnásobná frekvence mikce či nykturie/dysurie, nucení na moč nevyžadující terapii	Močení méně často než 1× za hodinu; dysurie, urgentní nucení, spasmus močového měchýře vyžadující lokální anestetika	Močení častější než 1× za hodinu/dysurie, bolest v pánvi či spasmus močového měchýře vyžadující narkotika	Hematurie vyžadující transfuzi/akutní obstrukce močového měchýře, ulcerace či nekróza

(Klementová, 2011, str. 60)

Tabulka 6 - Hodnocení chronických změn po ozáření podle RTOG/EORTC

Hodnocení chronických změn po ozáření podle RTOG/EORTC				
Tkáň, orgán	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4
Tenké a tlusté střevo	Lehký průjem; mírné křeče stolice 5× denně; lehký rektální výtok či krvácení	Střední průjem či kolika; stolice >5× denně; nadměrná tvorba hlenu či intermitentní krvácení	Obstrukce či krvácení vyžadující chirurgický zákrok	Nekróza/perforace fistula
Močový měchýř	Lehká atrofie epitelu; drobné teleangiektázie (mikroskopická hematurie)	Středně časté močení; generalizované teleangiektázie; intermitentní makroskopická hematurie	Velmi časté močení a dysurie; těžké generalizované teleangiektázie (častá hematurie snížená kapacita měchýře (<150 ml))	Nekróza/kontrahovaný měchýř (kapacita <100 ml), těžká hemoragická cystitida

(Klementová, 2011, s. 60)

### 2.3 Kombinace radioterapie s hormonální léčbou

Radioterapie v kombinaci s hormonální léčbou je indikována jako neoadjuvantní hormonoterapie u karcinomu prostaty vysokého či středního rizika. Ve formě adjuvantní hormonoterapie je aplikována u pacientů s vysokým rizikem rekurence. Ideální doba podání hormonální léčby před zahájením kurativní radioterapie není stanovena. Nejčastěji doporučovaná délka trvání neoadjuvantní léčby je 6-8 měsíců, a to u nádoru vysokého rizika. Neoadjuvantní aplikací můžeme docílit zmenšení objemu prostaty. Adjuvantní hormonální terapii indikujeme u pacientů s lokálně pokročilým onemocněním, léčba trvá obvykle 2-3 roky. Přináší těmto pacientům prodloužení doby přežití bez biochemického a klinického relapsu. U pacientů se



středním rizikem zvažujeme krátkodobou neoadjuvantní, konkomitantní a adjuvantní hormonální terapii, celková doba této léčby bývá 4-6 měsíců. Dlouhodobou adjuvantní hormonální terapie mohou doprovázet i určité nežádoucí účinky jako gynekomastie, impotence, deprese, osteoporóza, inzulinová rezistence, změny lipidového metabolismu, obezita, vyšší riziko diabetu a kardiovaskulárních chorob (Šlampa, 2014, str. 198).

## **2.4 Chemoterapie**

Chemoterapie při léčbě karcinomů prostaty bývá indikována v případech ztráty citlivosti na hormonální léčbu. Citlivost těchto karcinomů na chemoterapii je však poměrně omezená. Dosud se nepodařilo dosáhnout odpovědi větší než 30 % na jakékoliv podané cytostatikum. Přijatelnou účinnost chemoterapie snižují vazivové změny po předchozí operaci či radioterapii, které zabraňují cytostatikům pronikat do nádorové tkáně. Mezi nejúčinnější cytostatika lze řadit alkylační látky (cyklofosfamid, cisplatina, mitomycin C), interkalační látky (doxorubicin, epirubicin, mitoxantron), inhibitory topoizomerázy II (etopozid) a inhibitory mikrotubulů (taxany, vinorelbin, estramustin). V monoterapii se estramustin nepoužívá nejčastěji. Toto cytostatikum se podává denně v dávce 300-600 mg intravenózně po dobu tří týdnů. Pokud nedojde k regresi nádoru, přeručíme léčbu, jestliže k regresi nádoru dojde pokračujeme v podávání cytostatika ještě několik měsíců v dávkách 250 mg 2krát týdně per os (Neuwirth, 2018, str. 459).

## Závěr

Karcinom prostaty patří k nejvíce frekventovaným onemocněním mužské populace. Prvním zkoumaným problémem této bakalářské práce, byla právě charakteristika karcinomu prostaty a jeho diagnostika. Z uvedené práce vyplývá, že pro volbu léčebné strategie je bezprostředně nutná přesná diagnostika. Mezi hlavní diagnostická vyšetření řadíme vyšetření per rectum, laboratorní vyšetření PSA a transrektálně sonograficky navigovaná biopsie prostaty. V současné době řadíme mezi hlavní pilíře v diagnostice a lokalizaci karcinomu prostaty vyšetření pomocí magnetické rezonance a také metody nukleární medicíny.

Druhý cíl práce byl zaměřen na strategii léčby karcinomu prostaty. V této bakalářské práci jsem se zabývala zejména léčbou záření, ale i jinými léčebnými modalitami. Jsou zde popsány moderní metody ozařování, které nám umožňují eskalaci dávky záření v cílovém objemu, tím omezují vznik nežádoucích účinků a zvyšují pravděpodobnost úplného vyléčení. Základní léčebnou modalitou lokalizovaného karcinomu prostaty (do stádia T2, N0, M0) je radikální prostatektomie. V případě pokročilejších stádií je metodou první volby radioterapie, která je často indikována v kombinaci s hormonální léčbou, zejména u pacientů s karcinomem prostaty středního či vysokého rizika recidivy. Jelikož až 80 % nádorů prostaty je hormonálně závislých je radioterapie v kombinaci s hormonální léčbou lepší alternativou než chemoterapie. Chemoterapie je indikována v případě ztráty citlivosti na hormonální léčbu. Vzhledem kvůli narůstající incidenci karcinomu prostaty je velmi důležité dbát na prevenci a včasný záchyt onemocnění již v počátečních stádiích.

Hlavním cílem této bakalářské práce bylo seznámit se s problematikou karcinomu prostaty a sumarizovat dohledané informace. Dohledané poznatky využité ke tvorbě této práce mohou pomoci radiologickým asistentům studentů v rámci studia, dále by tato práce mohla pomoci laické veřejnosti dostat do povědomí problematiku karcinomu prostaty a více dbát na prevenci.

## Referenční seznam

ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK. *Speciální onkologie: příznaky, diagnostika a léčba maligních chorob*. Praha: Galén, c2010. ISBN 978-80-7262-648-9.

BALÍK, M. a M. BRODÁK. Lokalizovaný karcinom prostaty-diagnostika a léčba. *Urologie pro praxi*: 2011, 12 (2), s. 105-110. ISSN 1213-1768.

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

BÜCHLER, Tomáš. *Speciální onkologie*. 2. vydání. Praha: Maxdorf-Jessenius, [2020]. ISBN 978-80-7345-651-1.

BUJDÁK, Peter a Martina ONDRUŠOVÁ, 2005. Karcinóm prostaty - trendy výskytu a rizikové faktory. *Interní medicína pro praxi*. 7(3), 142-144. ISSN 1212-7299. Dostupné také z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2005/03/09.pdf>

ČOUPKOVÁ, Irena, 2011. Komplikace spojené s radioterapií karcinomu prostaty, jejich prevence a léčba. *Urologie pro praxi*. 12(5), 292-294. ISSN 1213-1768. Dostupné také z: <https://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2011/05/05.pdf>

DVOŘÁK, Jan, 2014. Radioterapie karcinomu prostaty. *Onkologie*. 8(1), 19-22. ISSN 1802-4475. Dostupné také z: <http://www.onkologiecs.cz/archiv.php>

HRADIL, David, Vladimír ŠTUDENT, Milan KRÁL a Vladimír ŠTUDENT. Diagnostika a staging karcinomu prostaty. *Onkologie*. 2014, 8(1), 15-18. ISSN 1802-4475. Dostupné také z: <http://www.onkologiecs.cz/archiv.php>

HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA, 2012. *Základy radiační onkologie*. Brno: Masarykova univerzita. ISBN 978-80-210-6061-6. Dostupné také z: <http://kramerius.medvik.cz/>

KLEMENTOVÁ, Yvona, 2011. Radioterapie karcinomu prostaty - nežádoucí účinky léčby. *Urologie pro praxi*. 12(1), 59-60. ISSN 1213-1768. Dostupné také z: <http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2011/01/12.pdf>

KRÁL, Milan a Šárka KUDLÁČKOVÁ, 2019. Karcinom prostaty - co bychom měli znát o diagnostice. *Medicína pro praxi*. **16**(1), 48-52. ISSN 1214-8687. Dostupné z: doi:10.36290/med.2019.007

KUDLÁČKOVÁ, Šárka, František ZÁŤURA a Zbyněk TŮDŮS. Cílená biopsie prostaty pomocí magnetické rezonance. *Urologie pro praxi*. 2017, **18**(2), 69-72. ISSN 1213-1768. Dostupné také z: <http://www.urologiepropraxi.cz/archiv.php>

KURFÜRSTOVÁ, Daniela a Milan KRÁL, 2013. Adenokarcinom prostaty a hodnocení stupně jeho diferenciací: změny v hodnocení Gleasonova skóre od jeho vzniku po současnost a jeho význam pro praxi patologa a urologa. *Urologie pro praxi*. **14**(4), 157-159. ISSN 1213-1768. Dostupné také z: <https://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2013/04/03.pdf>

NEUWIRTH, Jiří, Pavel FENCL a Daniel ZOUBEK, [2018]. *Kompendium onkologického zobrazování*. Praha: NEUW. ISBN 978-80-903322-9-4.

ODRÁŽKA, Karel, DOLEŽEL, Martin a VAŇÁSEK, Jaroslav. 2010. Moderní metody zevní radioterapie v léčbě karcinomu prostaty. *Česká urologie* [online]. 2010, roč. 14, č. 2, s. 81 – 91. ISSN 1211 – 8729 [2015-03-25]. Dostupné z: [http://www.czechurol.cz/dwnld/1002\\_81\\_91.pdf](http://www.czechurol.cz/dwnld/1002_81_91.pdf)

ODRÁŽKA, Karel, Martin DOLEŽEL a Jaroslav VAŇÁSEK, 2010. Moderní metody zevní radioterapie v léčbě karcinomu prostaty. *Česká urologie*. **14**(2), 81-91. ISSN 1211-8729. Dostupné také z: <https://www.czechurol.cz/pdfs/cur/2010/02/03.pdf>

PODRAZIL, Michal, Radek ŠPÍŠEK a Jiřina BARTŮŇKOVÁ, 2016. Imunoterapie karcinomu prostaty. *Urologie pro praxi*. **17**(4), 159-166. ISSN 1213-1768. Dostupné z: doi:10.36290/uro.2016.041

Protokol pro léčbu karcinomu prostaty, 2020. FN Hradec Králové, 15 s. Dostupné také z: <https://www.fnhk.cz/fs2477/karcinom-prostaty20.pdf>

PTÁČNÍK, Kubinyi, 2016. PET/CT vyšetření u pacientů s karcinomem prostaty. *Urologie pro praxi*, **17**(1), 7-10. DOI: 10.36290/uro.2016.002. Dostupné také z: <https://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2016/01/02.pdf>

Rawla, Prashanth. "Epidemiology of Prostate Cancer." *World journal of oncology* vol. 10,2 (2019): 63-89. doi:10.14740/wjon1191

SOUMAROVÁ, Renata, 2018. Brachyterapie karcinomu prostaty ve světle nových doporučení. *Onkologie*. **12**(2), 64-67. ISSN 1802-4475. Dostupné také z: <http://www.onkologiecs.cz/archiv.php>

ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA, 2007. *Radiační onkologie*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-469-0.

ŠLAMPA, Pavel, 2014. *Radiační onkologie v praxi*. Čtvrté aktualizované vydání. Brno: Masarykův onkologický ústav. ISBN 978-80-86793-34-4.

## **Seznam zkratek**

BRT – brachyterapii

CTV – clinical target volume

DART – Dynamic Adaptive Radiotherapy

DCE – dynamické kontrastní zobrazení

DWE – difúzní vážené zobrazení

EAU – European Association of Urology

FCH – <sup>18</sup>F-cholin

GTV – gross tumor volume

HART – hypofrakcionovaná akcelerovaná radioterapie

HDR – high dose rate

ICRU – International Commission on Radiation Units and Measurements

IMRT – radioterapie s modulovanou intenzitou

l – litr

LDR – low dose rate

MLC – multileaf collimator

NaF – fluorid sodný

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

ng/ml nanogram/mililitr

PSA – prostatický specifický antigen

PTV – planning target volume

RAPE – radikální prostatektomie

## Seznam tabulek

Tabulka 1 - TNM klasifikace, klinická stádia onemocnění.....	14
Tabulka 2 - Gleasonovo skóre, stádia diferenciacie nádoru.....	15
Tabulka 3 – Rizikové skupiny .....	18
Tabulka 4 - způsoby frakcionace.....	24
Tabulka 5 - Hodnocení akutních změn po ozáření podle RTOG/EORTC .....	31
Tabulka 6 - Hodnocení chronických změn po ozáření podle RTOG/EORTC .....	32