



Zdravotně  
sociální fakulta  
Faculty of Health  
and Social Sciences

Jihočeská univerzita  
v Českých Budějovicích  
University of South Bohemia  
in České Budějovice

## **Hodnocení přínosu použití zlatých zrn při radioterapii karcinomu prostaty**

# **BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

Studijní program: SPECIALIZACE VE ZDRAVOTNICTVÍ

**Autor: Iva Karchutňáková, DiS**

**Vedoucí práce: Ing. Anna Kindlová**

České Budějovice 2017

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci s názvem Hodnocení přínosu použití zlatých zrn při radioterapii karcinomu prostaty jsem vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejich internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby bakalářské práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé bakalářské práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích dne 2.5.2017

.....

(jméno a příjmení)

## **Poděkování**

Na tomto místě bych chtěla poděkovat své vedoucí práce Ing. Kindlové za cenné rady a připomínky. Dále děkuji celému zdravotnickému týmu ozařoven Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol za ochotu a poskytnutí potřebných podkladů pro vytvoření práce.

# Hodnocení přínosu použití zlatých zrn při radioterapii karcinomu prostaty

## Abstrakt

Cílem mé bakalářské práce bylo kvantitativně zhodnotit přínos aplikace zlatých zrn do procesu radioterapie karcinomu prostaty u pacientů léčených na Onkologické klinice 2. Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice v Motole. Kvantitativní zhodnocení spočívá jednak ve stanovení odchylek každodenního nastavení pacientů se zavedenými zlatými zrny, jednak v dozimetrickém zhodnocení pomocí analýzy dose-volume histogramů.

Do výzkumu bylo zařazeno 50 pacientů s karcinomem prostaty, kteří podstoupili radioterapii technikou IMRT. Jednalo se o prvních padesát pacientů, jimž byla před zahájením radioterapie provedena implantace zlatých zrn do prostaty za účelem zpřesnění zaměření prostaty při každodenním ozařování. U všech pacientů byla vyhodnocena stabilita polohy zrn po dobu ozařování. V 80 % případů se zrna nacházela ve stabilní pozici, odchylka jejich vzájemné polohy při první a poslední ozařovací frakci byla menší než 2 mm.

Kontrola ozařovací polohy pacientů byla prováděna denně pomocí dvojice planárních ortogonálních snímků, které byly porovnány se snímky referenčními získanými na simulátoru. Korekce polohy pacienta byla provedena na základě registrace snímků pomocí zlatých zrn. Na základě denních odchylek byla vyhodnocena celková systematická nepřesnost (1 mm v laterálním, 1,2 mm ve vertikálním a 1,5 mm v longitudinálním směru) a náhodná nepřesnost nastavení (3,3 mm v laterálním, 4,2 mm ve vertikálním a 5 mm v longitudinálním směru).

U 10 pacientů bylo provedeno srovnání registrace na zrna s registrací na kostní struktury. Průměrné rozdíly mezi oběma typy registrací byly 1 mm v laterálním směru, 2,2 mm ve vertikálním směru a 2,4 mm v longitudinálním směru.

U 5 pacientů bylo provedeno dozimetrické zhodnocení přínosu aplikace zlatých zrn na základě přepočtu původního ozařovacího plánu na nový plán s posunem isocentra do polohy, v níž by bylo ozáření provedeno, pokud by bylo aplikováno bez korekce nastavení pomocí zlatých zrn. Byly hodnoceny jak dávky na cílový objem, tak dávky na kritické orgány.

## Klíčová slova

karcinom prostaty; radioterapie; zlatá zrna; IGRT

# **Evaluation of the benefit of fiducial markers in the prostate cancer radiotherapy**

## **Abstract**

Purpose of the thesis is to make a quantitative evaluation of the impact of marker-based position verification of prostate cancer radiotherapy in patients treated at the Oncology Department of the University Hospital Motol, Prague. The quantitative evaluation consists of determination of deviation in the daily setup of patients with implanted fiducial gold markers, and estimation of delivered dose using dose-volume histograms.

The study included 50 prostate cancer patients treated with IMRT. Those were the first 50 prostate patients who were implanted the gold fiducial markers prior to radiotherapy for better accuracy of prostate targeting in daily treatment. In all patients, the stability of markers position during radiotherapy was evaluated. In 80 % cases the position was stable – the deviation of markers' mutual distance between the first and the last radiotherapy session was less than 2 mm.

Prostate position was verified daily using two orthogonal planar images which were matched to the reference simulator images. Patient position correction was based on fiducial marker matching. Based on the daily setup deviations, the overall systematic setup error (1 mm in lateral, 1.2 mm in vertical and 1.5 mm in longitudinal directions) and random setup error (3.3 mm in lateral, 4.2 mm in vertical and 5 mm in longitudinal directions) were calculated.

In 10 patients the marker matching was compared to an off-line bony structure matching. The mean differences between the two types of matching were 1 mm in lateral, 2.2 mm in vertical and 2.4 mm in longitudinal directions.

In 5 patients the dosimetric evaluation was performed based on the re-calculation of the original plan to a new plan including an isocentre shift representing the setup error which would result from no setup correction applied. The re-calculated plans were evaluated relative to the original plan with respect to both target volume dose coverage and doses to the organs at risk.

## **Key words**

Prostate cancer; Radiotherapy; Fiducial markers; IGRT

## Obsah

1	TEORETICKÁ ČÁST .....	8
1.1	Anatomie prostaty .....	8
1.2	Karcinom prostaty .....	11
1.2.1	Diagnostika karcinomu prostaty.....	14
1.2.2	Léčba lokalizovaného karcinomu prostaty.....	17
1.2.3	Zevní radioterapie karcinomu prostaty .....	19
1.3	Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) .....	20
1.4	Obrazem řízená radioterapie (IGRT) .....	22
1.4.1	2D IGRT .....	22
1.4.2	3D IGRT .....	24
1.4.3	Zlatá zrna.....	24
1.5	Objemy a nepřesnosti v radioterapii .....	25
2	PRAKTICKÁ ČÁST .....	28
2.1	Vybavení Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol .....	28
2.2	Soubor pacientů a technika radioterapie .....	29
2.2.1	Zavedení zlatých zrn .....	29
2.2.2	Postup při zevní radioterapii prostaty.....	30
3	CÍL PRÁCE A HYPOTÉZA .....	35
3.1	Cíl práce .....	35
3.2	Hypotéza .....	35
4	METODIKA.....	36
4.1	Ověření stability polohy zlatých zrn .....	36
4.2	Odchyly nastavení pacientů .....	36
4.3	Srovnání odchylek při registraci obrazů na zrna a na kosti .....	37
4.4	Dozimetrické hodnocení na základě srovnání DVH.....	37
5	VÝSLEDKY.....	39
5.1	Ověření stability polohy zlatých zrn .....	39
5.2	Odchyly nastavení pacientů .....	40
5.3	Srovnání odchylek při registraci obrazů na zrna a na kosti .....	44
5.4	Dozimetrické hodnocení na základě srovnání DVH.....	45
6	DISKUZE .....	50
6.1	Ověření stability polohy zlatých zrn .....	50
6.2	Odchyly nastavení pacientů .....	50
6.3	Srovnání odchylek při registraci obrazů na zrna a na kosti .....	51
6.4	Dozimetrické hodnocení na základě srovnání DVH.....	51
7	ZÁVĚR.....	53
	SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ .....	55
	SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK .....	58
	PŘÍLOHY .....	62

## ÚVOD

Karcinom prostaty představuje od roku 2005 nejčastější malignitu mužské populace v České republice. Toto onemocnění je obvykle diagnostikováno již v časném stadiu s poměrně příznivou prognózou. Radioterapie je jednou z léčebných metod karcinomu prostaty a u lokalizovaných stadií představuje jednu z metod první volby. Radioterapie vyžaduje provedení precizní přípravy před zahájením ozařování pacienta a správného ozáření. K tomu je nutné zajistit přesné a reprodukovatelné nastavení a fixaci pacienta při každé ozařovací frakci.

Radioterapie s modulovanou intenzitou záření (IMRT) se stala standardem pro zevní radioterapii karcinomu prostaty. Společně se zavedením IMRT se uplatňuje radioterapie řízená obrazem, při níž dochází ke kontrole a zpřesnění nastavení pacienta těsně před ozářením. Široce dostupnou technikou se stala aplikace kovových zrn do prostaty umožňující přesnější zaměření prostaty. Výhodou nastavení pacienta pomocí zlatých zrn je rychlost procesu a provedení radiologickým asistentem bez přítomnosti lékaře. Tím lze zpřesnit dodání předepsané dávky do cílového objemu a šetření okolní zdravé tkáně a kritických orgánů.

Ve své práci se zaměřuji na kvantitativní zhodnocení přínosu použití zlatých zrn při radioterapii prostaty u pacientů léčených na Onkologické klinice 2. Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice v Motole pomocí lineárních urychlovačů ozařovací technikou s modulovanou intenzitou svazku. Kvantitativní zhodnocení spočívá jednak ve stanovení odchylek každodenního nastavení pacientů se zavedenými zlatými zrny, jednak v analýze dose-volume histogramů získaných přepočtem původního ozařovacího plánu s posunem isocentra do polohy, v níž by bylo ozáření provedeno, pokud by bylo aplikováno bez korekce nastavení pomocí zlatých zrn.

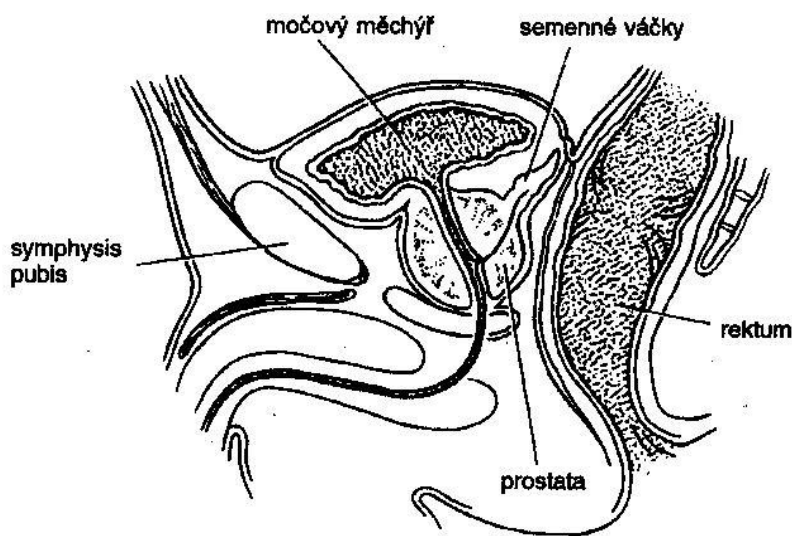
Praktickou část jsem vypracovala na Onkologické klinice 2. LF UK a Fakultní nemocnice v Motole, která je vybavena třemi lineárními urychlovači Clinac, simulátorem Acuity EX a plánovacím systémem Eclipse firmy Varian a CT simulátorem Brilliance Big Bore firmy Philips.

# 1 TEORETICKÁ ČÁST

## 1.1 Anatomie prostaty

Předstojná žláza (latinsky prostata) je žlázový nepárový orgán a významná část mužského pohlavního systému. Tato přídatná pohlavní žláza má tvar předožadně zploštělého komolého kužele a velikost je někdy přirovnávána k velikosti jedlého kaštanu. Je uložena na začátku močové trubice, těsně pod močovým měchýřem (viz Obr. 1). Kraniálně má prostata bázi - **basis prostatae**, těsně přiléhající k močovému měchýři. Hrot prostaty – **apex prostatae** míří ventrokaudálně. Mezi bází prostaty a jejím vrcholem probíhá močová trubice. Podle polohy vůči močové trubici lze rozlišit preurethrální a retrourethrální část prostaty.

Před prostatou je prostor vyplněný řídkým tukovým vazivem se žilní pletení, za prostatou je frontálně orientovaný vazivový list – **septum rectovesicale**, oddělující předstojnou žlázu od přední plochy rekta. Také v tomto prostoru je vazivo se žilní pletení. Vzájemný vztah obou orgánů umožňuje vyšetřování prostaty per rectum (Čihák, 2002).



Obr. 1: Sagitální řez pánví znázorňující vztah prostaty k okolním tkáním

(zdroj: Dobbs, Barrett, Ash, 1992, str. 221)

Povrch prostaty kryt je vazivovým obalem, zvenku naléhá žilní pleteň, pánevní facie pak zaobaluje prostatu i s pletení a vytváří další obal a fixuje ji k okolí. Normální váha prostaty se pohybuje okolo 20 – 40 gramů.



Prostatu tvoří 30 - 50 tuboalveolárních žláz ústících do části močové trubice procházející prostatou. Žlázy jsou vystlány jednořadým a víceřadým epitelem. Uvnitř prostaty se nachází vazivové přepážky, které ji dělí na dva laloky – pravý a levý - **lobus dexter et sinister**. Oba laloky jsou vzájemně propojeny klínem tkáně (Rokyta, 2008).

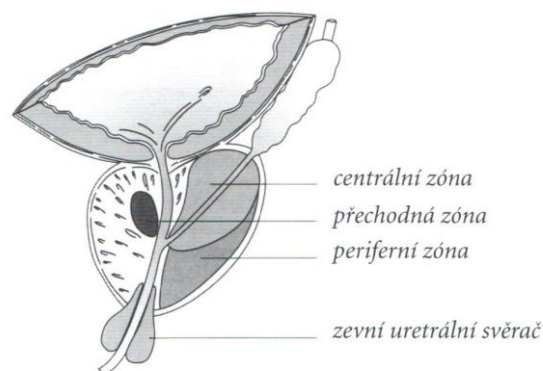
V prostatických žlázkách vzniká sekret, který tvoří 15 – 30 % objemu tekutiny ejakulátu a ten je vypuzován při ejakulaci do urethry. Sekret obsahuje řadu významných látek (prostaglandiny, spermin, kyselinu citronovou, zinek), které zvyšují pohyblivost spermií a stimulují děložní svalovinu.

Prostata je zásobena cévami – arteria rectalis media, arteria vesicalis inferior, arteria pudenda interna a drobnými větvemi z arteria obturatoria. Žilní pleteň, která se podílí na jednom z obalů prostaty (capsula periprostatica), se nazývá plexus venosus prostaticus, má spojení s plexus vesicalis a odtud odtéká krev do vena illiaca interna.

**Semenný váček** (vesicula seminalis) je párová přídatná žláza mužského pohlavního systému, která svým sekretem zajišťuje největší část objemu ejakulátu. Semenný váček muže je asi 4 – 5 cm dlouhý orgán s hrbolatým povrchem. Sekret obsahuje fruktózu, prostaglandiny a řadu bílkovin. Sekrece je závislá na testosteronu (Čihák, 2002; Naňka, 2009).

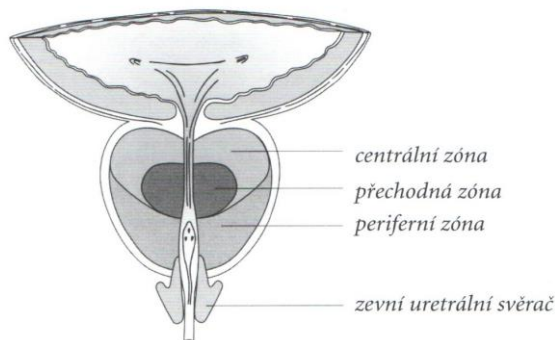
Kromě deskriptivní anatomie prostaty se často uplatňuje také **zonální anatomie**, která místo laloků popisuje zóny: periferní, centrální a tranzitorní (viz

Obr. 2, Obr. 3).



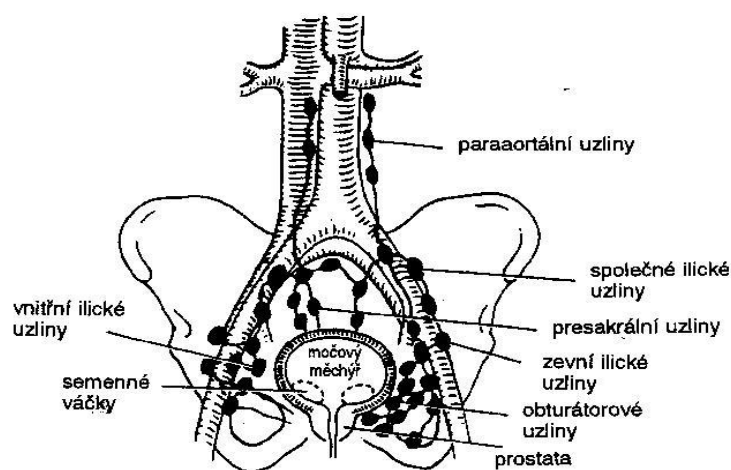
Obr. 2: Zonální anatomie prostaty – sagitální řez (zdroj: Fiala et al., 2001, str. 42)

**Periferní zóna** je největší a tvoří u normální prostaty asi 65 % objemu. Nachází se posterolaterálně ve směru od apexu k bazi prostaty. **Centrální zóna** je druhou největší oblastí v prostatě. Má kuželovitý tvar a zabírá asi 25 % objemu prostaty. Nejmenší oblastí je **tranzitorní zóna**, která u dospělých tvoří asi 5 – 10 % objemu prostaty.



Obr. 3: Zonální anatomie prostaty – frontální řez  
(zdroj: Fiala et al., 2001, str.42)

**Spádové lymfatické uzliny** zahrnují obturátorové, presakrální, vnitřní a zevní ilické uzliny, které ústí do společných ilických a paraaortálních uzlin (Obr. 4).

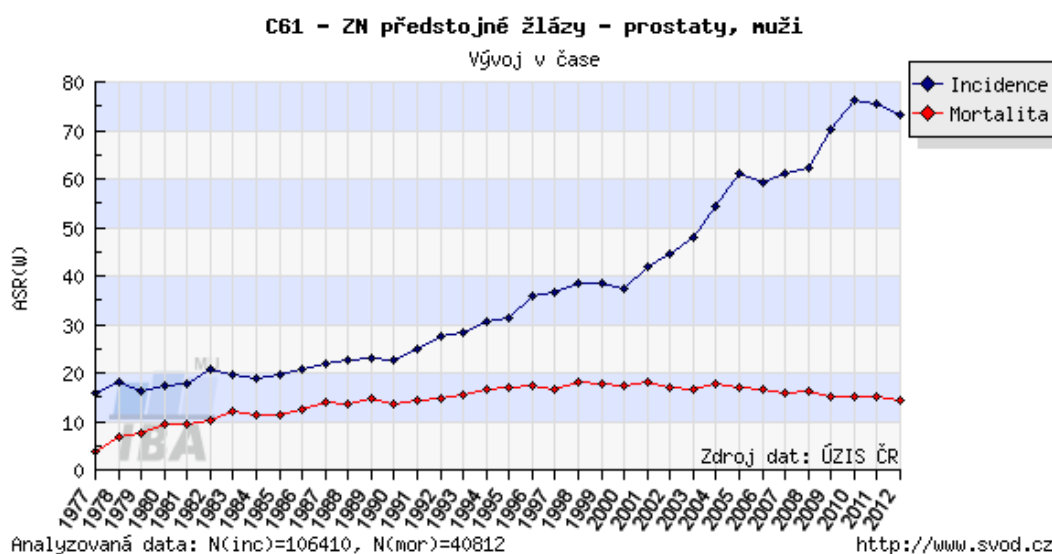


Obr. 4 : Lymfatická drenáž prostaty  
(zdroj: Dobbs, Barrett, Ash, 1992, str. 221)

## 1.2 Karcinom prostaty

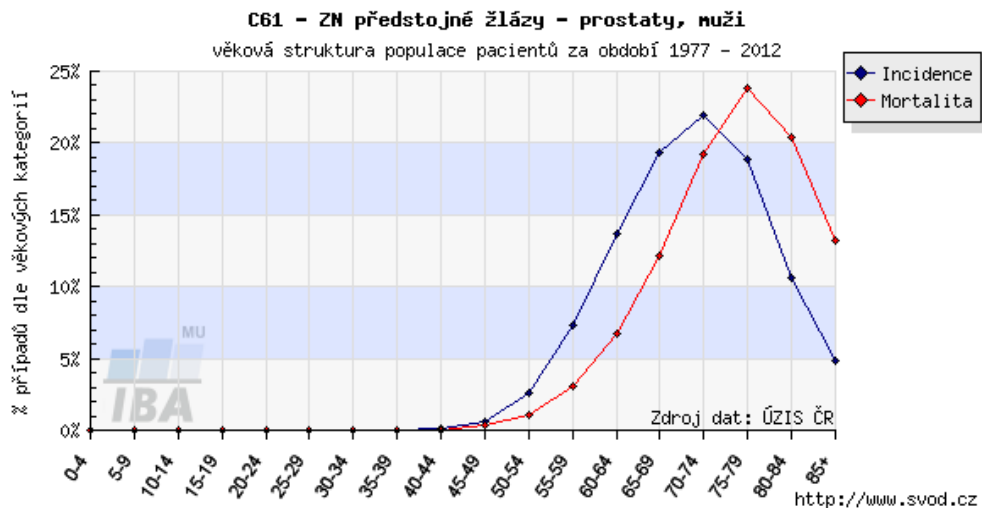
Zhoubný nádor prostaty představuje od roku 2005 nejčastější malignitu mužské populace v České republice, nepočítáme-li zhoubné nádory kůže. V roce 2011 bylo hlášeno 6964 nových případů karcinomu prostaty, zatímco v roce 1980 to bylo pouze 1244 nových případů a v roce 2000 bylo zaznamenáno 2874 nových případů. Incidence karcinomu prostaty má stoupající tendenci, zatímco vzestup mortality je velmi pozvolný (viz Obr. 5).

Rapidní nárůst incidence karcinomu prostaty je v ČR pozorován od začátku 90. let, přičemž po roce 2000 nárůst ještě akceleroval. Vyšší výskyt nádorů prostaty je vysvětlován jednak stárnutím populace, jednak nárůstem rutinního preventivního vyšetřování hodnot prostatického specifického antigenu (PSA) u starších mužů. Díky tomu jsou častěji odhalena i časná stadia karcinomu, klinicky dosud nemá, která by se za jiných okolností ještě nezjistila (Novotvary, 2011).



Obr. 5 : Vývoj incidence a mortality u zhoubných nádorů prostaty v ČR v letech 1977-2012 (zdroj: <http://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>)

V grafu na obr. 5 je zobrazen časový vývoj hrubé incidence (počet nových případů na 100000 osob) a hrubé mortality (počet úmrtí na diagnózu na 100000 osob) pro zhoubné nádory prostaty v ČR v letech 1977 až 2012.



Obr. 6 : Věková struktura pacientů s karcinomem prostaty v ČR v letech 1977-2012  
(zdroj: <http://www.svod.cz/report.php?diag=C61#>)

Graf na obr. 6 zobrazuje aktuální věkovou strukturu pacientů s karcinomem prostaty v ČR a zemřelých na zhoubný nádor prostaty. Věková struktura ukazuje procentuální zastoupení věkových skupin mezi pacienty (popř. zemřelými na diagnózu). Nejvyšší incidence je u mužů ve věku 70 - 74 let, nejčastější úmrtnost na nádor prostaty je ve věkové skupině 75 - 79 let (Epidemiologie zhoubných nádorů, 2015).

Nejčastějším typem zhoubného nádoru prostaty je **adenokarcinom** vycházející z acinárních buněk, který tvoří více než 95 % zhoubných nádorů prostaty. U mužů starších padesáti let představuje 16 % všech nádorů. Přibližně 70 % adenokarcinomů vzniká v periferní zóně žlázy, 20 % v přechodné zóně a 10 % v zóně centrální. Histopatologický grading adenokarcinomu se stanovuje na konvenční stupnici G1 - G4. V současné době má však přednost Gleasonův skórovací systém. Podle stupně diferenciacce nádoru se stanovuje stupeň 1-5. **Gleasonovo skóre (GS)** je součtem dvou nejvíce zastoupených stupňů a nabývá hodnot 2 - 10 (Šlampa et al., 2007; Šlampa, 2014).

- G1      dobře diferencovaný karcinom (Gleason 2 - 4)
- G2      středně diferencovaný karcinom (Gleason 5 - 6)
- G3-4    nízce diferencovaný / nediferencovaný karcinom (Gleason 7 - 10)

**TNM klasifikace karcinomu prostaty** (UICC: TNM klasifikace zhoubných nádorů, 7. vydání, 2009; česká verze 2011)

### **T Primární tumor**

Tx	primární tumor nelze hodnotit
T0	nejsou známky primárního nádoru
T1	klinicky neprůkazný nádor, nehmatný, nezobrazitelný
T1a	náhodný histologický nález v 5 % nebo méně resekované tkáně
T1b	náhodný histologický nález ve více než 5 % resekované tkáně
T1c	tumor zjištěný jehlovou biopsií
T2	tumor ohraničený na prostatu
T2a	tumor postihující polovinu jednoho laloku nebo méně
T2b	tumor postihující více než polovinu jednoho laloku, ale ne oba laloky
T2c	tumor postihující oba laloky
T3	tumor přesahující pouzdro prostaty
T3a	extrakapsulární šíření (jednostranné nebo oboustranné) včetně mikroskopického postižení hrdla močového měchýře
T3b	tumor prorůstá do jednoho nebo obou semenných váčků
T4	Tumor je fixovaný nebo prorůstá do okolních struktur (kromě semenných váčků): hrdla močového měchýře, zevního svěrače, zdvihačů dna pánevního, rekta, pánevní stěny

### **N - regionální lymfatické uzliny**

NX	regionální lymfatické uzliny nelze hodnotit
N0	metastázy v regionálních lymfatických uzlinách nejsou přítomny
N1	přítomnost metastáz v regionálních lymfatických uzlinách

### **M - vzdálené metastázy**

MX	přítomnost vzdálených metastáz nelze hodnotit
M0	vzdálené metastázy nejsou přítomny
M1	přítomnost vzdálených metastáz
M1a	metastázy jiných než regionálních mízních uzlin
M1b	kostní metastázy
M1c	metastázy v jiných orgánech

### **Rozdělení do stadií (Šlampa, 2014)**

Stadium I	T1, T2a	N0	M0
Stadium II	T2b, T2c	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
Stadium IV	T4	N0	M0
	jakékoli T	N1	M0
	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

## **Příčiny karcinomu prostaty a rizikové faktory**

Příčiny vzniku nádorů prostaty jsou dosud nejasné. Ačkoliv je známo, že mužské pohlavní hormony - androgeny hrají roli v karcinogenezi prostatické tkáně, mechanismus vzniku karcinomu není znám. Utlumením androgenního vlivu na prostatu se oddálí progresse karcinomu prostaty.

Hlavními rizikovými faktory rozvoje karcinomu prostaty jsou věk a pozitivní rodinná anamnéza. Je-li nemocí postižený přímý příbuzný v první linii (otec nebo bratr), riziko se zdvojnásobí. Při onemocnění dvou nebo více příbuzných vzrůstá riziko postižení 5 - 11krát.

Existuje řada dalších faktorů, které jsou považovány za rizikové vzhledem ke vzniku nádorového bujení - kouření, alkohol, špatná životospráva a především strava s vyšším obsahem živočišných tuků. Příjem tuků v potravě může zvýšit hladinu androgenů v séru, čímž dochází k nárůstu rizika nádoru prostaty (Šlampa et al., 2007).

## **Příznaky**

Karcinom prostaty nemusí vykazovat žádné typické příznaky řadu let. Asymptomatický průběh je podmíněný pomalým růstem tumoru a jeho převážně excentrickou lokalizací v parenchymu prostaty. Pokud roste centrálním směrem, vyvolá symptomy obstrukce močení. V případě prorůstání do trigona močového měchýře se objevují symptomy podrážděného močového měchýře. Hematurie je pozdním příznakem onemocnění. V mnoha případech se nádor primárně projeví až vzdálenými metastázami ve skeletu, proto známkou pokročilých nádorů bývá nejčastěji bolest kostí, zad, kyčlí a končetin.

### **1.2.1 Diagnostika karcinomu prostaty**

Mezi základní diagnostické metody patří vyšetření per rectum, určení hladiny prostatického specifického antigenu (PSA) v séru a transrektální ultrasonografie (TRUS). Určení stadia onemocnění (staging) je stanoveno na základě dalších vyšetření: scintigrafie skeletu, RTG plic, CT pánve, UZ jater, MR a PET/CT.

### ***Vyšetření per rectum***

Vyšetření per rectum (digital rectal examination – DRE) je zhodnocení povrchu prostaty pohmatem. Jedná se o doplňkové vyšetření, ale není bolestivé a pro ucelenou diagnostiku je nezbytné. Až u 18 % pacientů je karcinom prostaty zjištěn pouze na základě tohoto vyšetření a některé typy nádorů prostaty vůbec nezvyšují hladinu PSA v krvi. Nádor prostaty je při pohmatu až kamenně tvrdý a hrbolatý a je tak odlišitelný od hladkého povrchu zvětšené prostaty (Bělohlávek a Jarolím, 2012).

### ***Prostatický specifický antigen (PSA)***

Prostatický specifický antigen (PSA) je glykoprotein složený z 237 aminokyselin, který produkuje každá prostata, neboť je nutný k normální funkci spermatu. Při poškození buněk a žlázek prostatické žlázy se PSA dostává do krve ve vyšší míře a může tak upozornit na patologické změny v prostatě. Zvýšená hodnota PSA nemusí nutně znamenat přítomnost karcinomu, vyskytuje se například i při horečnatých infekcích a akutním zánětu prostaty. Normální hodnota PSA je do 4 ng/ml. Při hodnotě PSA větší než 4 ng/ml následuje punkční biopsie prostaty, která je nutná pro histologickou verifikaci karcinomu prostaty. Rozmezí 4 - 10 ng/ml se nazývá šedá zóna. Platí to především pro muže s normálním palpačním nálezem. Proto byly zavedeny další sledované veličiny, jejichž účelem je zvýšit přínos PSA v diagnostice karcinomu prostaty:

1. PSA denzita - poměr mezi hladinou PSA a objemem prostaty získaným pomocí TRUS. Doporučená hodnota je 0,15.
2. PSA velocita - vyjadřuje rychlost vzestupu PSA v čase. Doporučená hodnota je 0,75 ng/ml/rok.
3. Věkově specifické referenční hodnoty PSA - ve věku 40 - 49 let je hodnota PSA 0 - 2,5ng/ml, v každém dalším desetiletí věku se jeho hodnota zvyšuje o 1 ng/ml.
4. Podíl volného (FPSA) a vázaného PSA - hodnoty pod 20 % svědčí pro karcinom, při poměru větším než 20 % se jedná nejspíše o benigní prostatickou hyperplazii.
5. PSA doubling time - PSADT je čas, během kterého dojde ke zdvojnásobení koncentrace PSA v séru. Je využíván zejména při monitorování recidivy karcinomu prostaty po definitivní terapii.

### ***Transrektální ultrasonografie***

Transrektální ultrasonografie (TRUS) pomocí vysokofrekvenční transrektální sondy je standardním diagnostickým postupem. Počáteční stadia karcinomu prostaty se většinou vyvíjejí jako hypoechogenní ložisko v periferní zóně prostaty, ale až 40 % nádorových lézí je izoechogenních. Hyperechogenní léze jsou vzácné. Ložiskové změny však nemají specifický sonografický obraz, takže pouze ze změny echogenity nelze karcinom prostaty diagnostikovat. Rozhodujícím kritériem je výsledek biopsie prostaty pod ultrasonografickou kontrolou (Fiala et al., 2001).

### ***Biopsie prostaty***

Biopsie pod kontrolou transrektální ultrasonografie je nutným vyšetřením pro potvrzení histologie karcinomu prostaty. Odebírá se 6 - 12 vzorků z obou laloků prostaty. Pokud je třeba, je indikována rebiopsie v odstupu 3 - 7 měsíců.

### ***Počítačová tomografie***

CT vyšetření neumožňuje stanovit jemný rozdíl mezi lokálně ohraničeným a lokálně pokročilým tumorem, není tedy vhodné ke stanovení T klasifikace nádorů prostaty. CT se využívá k vyšetření pánevních uzlin, a tedy ke stanovení N stadiu. (Fiala et al., 2001; Šlampa, 2014)

### ***Magnetická rezonance***

Magnetická rezonance patří v současné době mezi nejlepší zobrazovací metody k posouzení rozsahu onemocnění. Dokáže zobrazit zonální anatomii prostaty a lymfatické uzliny. Může se díky svému prostorovému a kontrastnímu rozlišení uplatňovat při lokálním stadiu (Seidl, 2012).

### ***Scintigrafické vyšetření skeletu***

Scintigrafie skeletu se využívá pro zjištění kostních metastáz. Vzhledem k nízkému riziku kostních metastáz u pacientů s časným stádiem karcinomu prostaty je výtěžnost z kostního skenu nízká, pokud je PSA nižší než 20 ng/ml (Mikulajová, 2011).



### ***PET/CT vyšetření 18F cholinem***

Cholin je bioaktivní látka, která se dříve řadila mezi vitamíny B. Cholin je důležitou součástí buněčných membrán a u buněk karcinomu prostaty dochází ke změně jeho metabolismu. Cholin se vychytává v játrech, slinných žlázách, pankreatu, nadledvinách, ledvinách. Patologicky se vychytává v karcinomu prostaty a jeho metastázách, primárních plicních tumorech, dále v adenomech nadledvin a adenomech příštítných tělísek.

Z hlediska diagnostického využití v oblasti nukleární medicíny se využívají v PET/CT vyšetření 2 varianty radiofarmak – 18F-cholin (poločas rozpadu  $^{18}\text{F}$  je 109,8 min) a 11C-cholin (poločas rozpadu  $^{11}\text{C}$  je 20,4 min.). Příprava pacienta spočívá v 4hodinovém lačnění před vyšetřením a pacientovi je zavedena flexila pro zajištění. Jako první se snímá dynamicky oblast pánve ihned po aplikaci radiofarmaka. Snímání trvá 8 minut a s odstupem cca 45 minut po aplikaci následuje celotělové PET/CT snímání s aplikací kontrastní látky i.v. (Ďulíková, Kučera, 2004).

#### **1.2.2 Léčba lokalizovaného karcinomu prostaty**

Volba léčebného postupu závisí na prognostických faktorech, mezi něž patří především:

- rozsah onemocnění – klinické stadium (staging)
- Gleasonovo skóre
- iničiální hladina hodnoty PSA a eventuelně dynamika změn PSA
- předpokládaná doba života (life expectancy)

Na základě prognostických faktorů je zvolena buď okamžitá radikální léčba či konzervativní léčebná strategie „watchful waiting“ (odložení léčby dokud se neobjeví symptomy u pacientů, kteří nejsou kandidáti pro radikální léčbu nebo ji odmítli) nebo „active surveillance“ (odložení léčby u pacientů s nízkým rizikem, s periodickým přešetřováním stavu pacienta, každoročním prováděním biopsie a zahájením léčby při progresi) (Šlampa, 2014).

Podle stadia postižení, velikosti Gleasonova skóre a hladiny PSA se pacienti dělí do tří prognostických skupin: skupina pacientů s příznivou prognózou, tj. s nízkým rizikem recidivy (low risk), pacienti s intermediární prognózou, tj. se středním rizikem (intermediate risk) a skupina pacientů s nepříznivou prognózou, tj. s vysokým rizikem (high risk).

### Rizikové skupiny (Šlampa 2014)

riziko	T		PSA [ng/ml]		Gleasonovo skóre
nízké	T1-2a	a	< 10	a	< 7
střední	T1-2a	a	10 - 20	a/nebo	= 7
	T2b – T2c	a	≤ 20 ng/ml	a	≤ 7
vysoké	T3a	nebo	> 20	nebo	≥ 8

Pacienti s lokálně pokročilým stadiem T3b - T4 tvoří skupinu s velmi vysokým rizikem.

U lokalizovaného karcinomu prostaty se uplatňuje terapie s kurativním záměrem, která zahrnuje radikální prostatektomii nebo radioterapii, a to buď zevní radioterapii nebo brachyterapii nebo jejich kombinaci. U pacientů s vyšším rizikem recidivy se může též uplatnit hormonální terapie.

#### **Radikální prostatektomie (RAPE)**

Radikální prostatektomie je nejstarší metodou. Do praxe byla zavedena roku 1905. Tento zákrok se provádí u pacientů s nádorem, kteří mají předpokládané přežití více než 10 let. Prostatektomie se provádí více způsoby, nejvíce se využívá retropubický přístup. Další možností je přístup perineální. Mezi moderní metody se řadí laparoskopická prostatektomie.

Radikální prostatektomie je odstranění prostaty a popřípadě uzlin. Operace může trvat 2 - 4 hodiny. Po odstranění prostaty zůstává malý otvor na spodní části močového měchýře. Na močovou trubici a hrdlo se aplikují stehy, do močového měchýře se zavede katétr. Před vytažením katetru se provádí cystografie (Brod'ák et al., 2011).

#### **Brachyterapie (BRT)**

Brachyterapie časných stadií nádorů prostaty se uplatňuje buď jako **permanentní implantace radioaktivních zrn** nebo jako **dočasná intersticiální aplikace**. Pro permanentní implantaci jsou používány nejčastěji izotopy jódu  $^{125}\text{I}$  nebo paladia  $^{103}\text{Pd}$ . Pro dočasné intersticiální aplikace se používají afterloadingové přístroje pro brachyterapii s vysokým dávkovým příkonem (HDR) s vysokoaktivním radionuklidovým zářičem iridium  $^{192}\text{Ir}$ . Oba typy aplikací se provádějí v litotomické

poloze pacienta v lumbální anestezii pod kontrolou transrektální ultrasonografie (TRUS). Při permanentní implantaci je zavedena aplikační jehla s radioaktivními zrny do předem naplánované pozice pod US kontrolou. Po inzerci zrn je aplikační jehla vyjmuta a pozice zrn je zkontrolována jak sonograficky, tak RTG přístrojem. Při dočasné aplikaci jsou zaváděny do prostaty duté jehly pomocí šablony (templatu) pod US kontrolou. Pozice jehel jsou zkontrolovány RTG přístrojem a poté jsou jehly připojeny k jednotlivým kanálům HDR afterloadingového přístroje. Ozáření spočívá v tom, že vysokoaktivní zdroj setrvává v naplánovaných pozicích v každé z implantovaných jehel po naplánovanou dobu. Po skončení ozařování jsou jehly odstraněny (Soumarová a Homola, 2006).

### 1.2.3 Zevní radioterapie karcinomu prostaty

Volba cílových objemů a předepsané dávky pro radioterapii karcinomu prostaty se liší podle rizikové skupiny, do níž pacient spadá.

**Klinický cílový objem** (CTV) u skupin s nízkým a středním rizikem zahrnuje prostatu nebo prostatu a bazi semenných váčků, u skupiny s vysokým rizikem prostatu a semenné váčky a případně i regionální pánevní lymfatické uzliny. Neexistuje všeobecný konsensus, zda je nutno při vysokém riziku postižení zahrnovat do cílového objemu regionální pánevní lymfatika.

Radioterapie karcinomu prostaty je obvykle aplikována standardní normofrakcionací 5 frakcí týdně, 1 frakce denně, dávka na frakci 1,8 až 2 Gy. Celková aplikovaná dávka je pro skupinu s nízkým rizikem 70 Gy, pro skupiny se středním a vysokým rizikem 75 – 80 Gy.

Základními kritickými orgány při zevní radioterapii prostaty jsou rektum, močový měchýř a hlavice femuru. Doporučené toleranční dávky vycházejí ze studie QUANTEC a jsou uváděny ve vztahu k velikosti objemu, který maximálně může uvedenou dávku obdržet (Marks, 2010).

**Dávky na kritické orgány** (Šlampa, 2014)

#### **rektum**

75 Gy	méně než	15 % objemu
70 Gy	méně než	20 % objemu
65 Gy	méně než	25 % objemu
60 Gy	méně než	35 % objemu
50 Gy	méně než	50 % objemu

### močový měchýř

80 Gy	méně než	15 % objemu
75 Gy	méně než	25 % objemu
70 Gy	méně než	35 % objemu
65 Gy	méně než	50 % objemu

### hlavice femuru

50 Gy	méně než	5 % objemu
-------	----------	------------

Jako alternativní frakcionační režim lze u karcinomu prostaty aplikovat také **hypofrakcionovanou akcelerovanou radioterapii (HART)**, při níž je aplikována denní dávka vyšší než 2 Gy. V tomto případě je třeba provést přepočítání dávky na cílový objem a na kritické orgány pomocí lineárně kvadratického modelu.

**Příklady biologicky ekvivalentních dávek (BED) pro karcinom prostaty (Šlampa, 2014)**

BED	hypofrakcionovaná akcelerovaná radioterapie		
	5x2,3Gy / týden	5x2,5Gy / týden	5x3,0Gy / týden
70 Gy (5 x 2Gy/týden)	64,4 Gy (28x)	60,0 Gy (24x)	54,0 Gy (18x)
72 Gy (5 x 2Gy/týden)	66,7 Gy (29x)	62,5 Gy (25x)	
74 Gy (5 x 2Gy/týden)		65,0 Gy (26x)	57,0 Gy (19x)
76 Gy (5 x 2Gy/týden)	69,0 Gy (30x)		
78 Gy (5 x 2Gy/týden)	71,3 Gy (31x)	67,5 Gy (27x)	60,0 Gy (20x)
80 Gy (5 x 2Gy/týden)	73,6 Gy (32x)	70,0 Gy (28x)	63,0 Gy (21x)

V současnosti se standardní ozařovací technikou při léčbě karcinomu prostaty stala radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (Intensity modulated radiotherapy – IMRT).

### 1.3 Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT)

Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) představuje pokročilou formu konformní radioterapie (3D conformal radiotherapy – 3DCRT), při níž je pacient ozařován svazky s proměnnou fluencí. Technika IMRT je používána především u cílových objemů konkávního tvaru, ležících v těsné blízkosti kritických orgánů. Mezi takové cílové objemy patří právě prostata, která se nachází v těsné blízkosti rektu.

Na lineárním urychlovači je IMRT realizována pomocí vícelamelového kolimátoru (multi-leaf collimator - MLC). IMRT lze provádět buď **s fixní polohou gantry** nebo **při rotaci gantry** (Králová, 2007).

Při fixní poloze gantry je pacient ozařován několika ozařovacími poli z různých úhlů, kdy během ozařování se gantry nepohybuje. Používají se dvě metody modulace svazku. Při dynamické metodě „klouzajících“ polí - **Sliding Window** - se lamely MLC v průběhu ozáření kontinuálně pohybují napříč svazkem záření, přičemž ozáření pole probíhá bez přerušení záření. Metoda mnoha statických segmentů (multiple-static-segments, MSS), v praxi označovaná jako **Step and Shoot**, je prováděna tak, že při přesunu lamel kolimátoru mezi jednotlivými segmenty je svazek záření vždy vypnut a po dosažení požadované polohy je záření znovu spuštěno.

Při rotační IMRT technice, která se nazývá **VMAT** – Volumetric Modulated Arc Therapy se při ozařování otáčí gantry urychlovače a zároveň se dynamicky pohybují lamely MLC.

Při přípravě plánu pro IMRT se využívá inverzního plánování, které je založeno na stanovení požadovaného rozložení dávky s definicí limitů a jejich závažnosti pro hodnoty dávky v cílovém objemu a kritických orgánech. Výpočet probíhá tak, že optimalizační algoritmus navrhuje takové parametry ozařovacích polí, které co nejlépe vyhovují požadovanému rozložení dávky.

Díky modulaci fluence záření lze pomocí IMRT současně ozařovat více objemů různými dávkami. To se využívá při ozařování primárního nádoru a regionálních lymfatických uzlin, kdy se oblast nádoru, případně nádorového lůžka ozařuje vyšší dávkou než oblast regionálních lymfatických uzlin. Toto současné ozařování více objemů různými dávkami se nazývá simultánní integrovaný boost – **SIB**.

Cílem IMRT je co nejpřesnější ozáření definovaného cílového objemu. Nezbytnou podmínkou realizace IMRT je dodržení správné polohy pacienta. Vysoce konformní charakter IMRT vyžaduje spolehlivou imobilizaci pacienta a kontrolu polohy a pohybů cílového objemu a kritických orgánů. Proto u IMRT mají zobrazovací systémy a metody na lineárních urychlovačích výrazně vyšší význam než u konvenčních technik radioterapie (Šlampa et al., 2007).

## 1.4 Obrazem řízená radioterapie (IGRT)

Obrazem řízená radioterapie (Image Guided Radiotherapy – IGRT) znamená využití zobrazovacích metod ke kontrole polohy pacienta v průběhu radioterapie. Zobrazovací systémy umožňují zjistit případné odchylky v poloze pacienta a informace o aktuálních anatomických poměrech použít ke zvýšení přesnosti ozáření (Šlampa, 2014).

K provádění IGRT se využívají různé zobrazovací technologie a postupy, z nichž nečastější jsou metody radiografické, existuje však i řada metod neradiografických. Jejich základní výhodou je fakt, že nevyužívají ionizující záření, a proto nezatěžují pacienta přídatnými dávkami. Jejich použití není tedy časově omezeno, sledování polohy pacienta může být prováděno kontinuálně a personál může být přítomen v ozařovně. Mezi systémy nevyužívající ionizující záření patří optické, infračervené, radiofrekvenční a ultrasonografické systémy (Kašarová, 2014).

Radiografické metody IGRT se rozdělují podle typu zobrazení na dvojrozměrné – planární (2D) a trojrozměrné – objemové (3D) nebo dle typu použitého zdroje záření a detektoru na kilovoltážní (kV) a megavoltážní (MV).

IGRT metody slouží nejen k okamžité korekci polohy pacienta při ozařování, ale také k vyhodnocování systematických odchylek nastavení pacientů (set-up errors), které jsou jedním ze zdrojů celkové nepřesnosti v radioterapii (Spurný a Šlampa, 1999).

### 1.4.1 2D IGRT

Pro 2D zobrazení se používá buď portálové nebo kilovoltážní zobrazení.

**Portálové zobrazení** pacienta v ozařovací poloze využívá k tvorbě obrazu megavoltážní (MV) svazek produkovaný přímo ozařovačem. Systém pro portálové zobrazení (Electronic Portal Imaging Device – EPID) je tvořen panelem s detektorem záření a softwarem pro následné zpracování obrazu. Panel EPID je pootočen o 180° vůči hlavici ozařovače a je připevněn ke gantry urychlovače pomocí robotického ramene umožňujícího optimální nastavení detektoru vůči pacientovi. Detektor megavoltážního záření z amorfního silikonu se vyznačuje vysokou rozlišovací schopností.

Po nastavení pacienta do ozařovací polohy se vysune panel s detektorem a provede se krátká expozice pomocí jedné či velmi malého počtu monitorovacích jednotek. Výsledkem je dvojrozměrný portálový snímek. K umožnění prostorové rekonstrukce anatomie pacienta se provádí projekce ze dvou, nejčastěji kolmých úhlů. (Šlampa, 2014). Aktuální obraz se porovnává s referenčním obrazem na základě kostěných struktur nebo RTG kontrastních značek. Jako referenční obraz může sloužit buď digitálně rekonstruovaný radiogram (digitally reconstructed radiogram – DRR), který byl vygenerován v plánovacím systému z transverzálních CT řezů použitých pro výpočet ozařovacího plánu, nebo simulační snímek nebo portálový snímek pořízený před prvním ozářením pacienta.

**Kilovoltážní zobrazení** se provádí pomocí rentgenového zařízení, které je instalováno v ozařovně (ceiling/floor-mounted, room-mounted), na gantry urychlovače (gantry-mounted) nebo je pohyblivé, většinou umístěné na kolejnicích (rail-track-mounted). IGRT systémy spojené s ozařovnou (room-mounted) jsou tvořeny nejméně dvěma zobrazovacími jednotkami rentgenka – detektor umístěnými proti sobě na stropě, podlaze nebo zdech v úhlech, jejichž osy se protínají v místě izocentra urychlovače. Z mobilních IGRT systémů je nejčastější variantou systém CT-on-rails, který se skládá z konvenčního lineárního urychlovače a diagnostického CT skeneru ve společné ozařovně. Přístroje jsou propojeny pomocí stolu, který se přemísťuje z ozařovací polohy do polohy skenování otočením o 180°. Z důvodu zajištění stability stolu s pacientem se CT skener při skenování pohybuje po kolejnicích, zatímco stůl s pacientem se při skenování nepohybuje (Kašarová, 2014).

V klinické praxi nepoužívanější jsou kV systémy spojené s gantry lineárního urychlovače (gantry-mounted). Rentgenka a detektor jsou připevněny ke gantry tak, že pootočený o 90° vůči hlavici ozařovače a protilehlému panelu portálového zobrazovače. Osa zobrazení je tedy kolmá na osu terapeutického svazku, s nímž sdílí stejné izocentrum. Detektorem je obdobný flat panel s amorfním křemíkem (aSi) jako v případě EPID. Nevýhodou tohoto systému je potenciální kolize detektoru či rentgenky s ozařovacím stolem nebo samotným pacientem. Zobrazení může probíhat v radiografickém, fluoroskopickém i tomografickém režimu.

Nejčastějším použitím planárního zobrazení jsou dva snímky v kolmé projekci. Tyto snímky jsou srovnány s referenčními snímky stejným postupem jako u portálových

snímků. Na základě srovnání aktuálních a referenčních snímků se zkoriguje interfrakční pohyb cílového objemu. Korekce nastavení pacienta se provádí pomocí posunů ozařovacího stolu.

### 1.4.2 3D IGRT

Kilovoltážní systém připevněný k rameni lineárního urychlovače lze použít v dynamickém režimu, kdy při snímkování rotuje gantry ozařovače a rentgenový paprsek kuželového tvaru při jedné rotaci gantry vytvoří několik stovek projekcí, z nichž je zrekonstruován trojrozměrný CT obraz – **cone-beam CT (CBCT)**. Řezy z CBCT se porovnávají s referenčními řezy z plánovacího CT buď automaticky, nebo manuálně.

### 1.4.3 Zlatá zrna

Kontrola polohy pacienta těsně před ozářením se nejčastěji provádí porovnáním skeletu a kostěných struktur pánve na referenčním a aktuálním snímku. Poloha prostaty vůči kostěným strukturám pánve však není neměnná, a proto je přesnější porovnávat snímky na základě RTG kontrastních značek – markerů (fiducial markers) zavedených přímo do prostaty.

Před zahájením radioterapie jsou pacientovi implantována do prostaty tři zlatá zrna - markery ve tvaru válečku o rozměrech 1,2 x 3 mm (viz Obr. 31). Zrna jsou na povrchu rýhovaná, aby se zabránilo jejich posunu v tkáni. Implantaci zrn provádí urolog pod kontrolou transrektálního ultrazvuku. Zrna se aplikují do prostaty transrektálně pomocí zaváděcí jehly, podobné bioptické jehle, o průměru 17 G a délce 20 cm. V jehle je vloženo zlaté zrno společně s kostním voskem za účelem zamezení krvácení. Zrno je společně s voskem vysunuto z duté jehly do tkáně. Dvě zrna jsou umístěna do baze prostaty, jedno vlevo a druhé vpravo, a třetí zrno je umístěno do apexu prostaty (Nekulová, 2013).

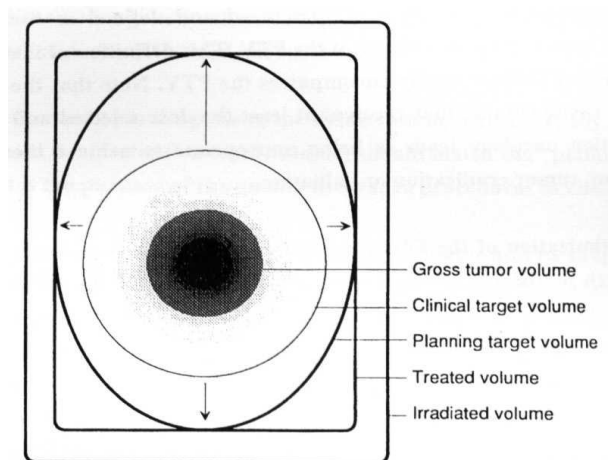
Výhodou metody je dobrá viditelnost zrn na plánovacím CT i na rentgenových a portálových snímcích. Nevýhodou je invazivní implantace zrn do prostaty.

Zlatá zrna se používají také při IGRT jiných orgánů – slinivky břišní, jater a plic, např. při stereotaktické radiochirurgii pomocí robotického systému Cyberknife.

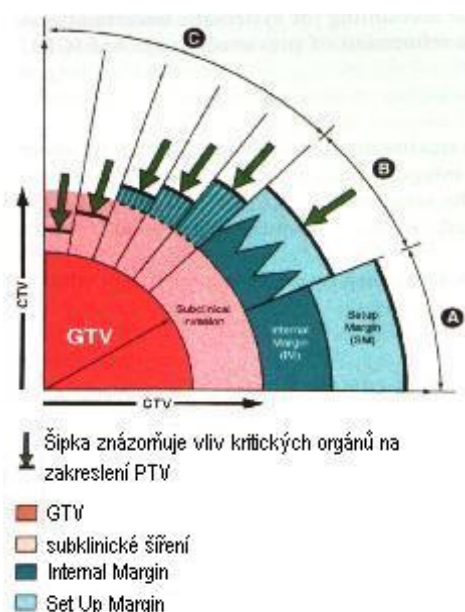


## 1.5 Objemy a nepřesnosti v radioterapii

Definice jednotlivých cílových objemů (viz Obr. 7) a předepisování dávky v radioterapii vychází z mezinárodního doporučení ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) : ICRU Report 50 : Předepisování, zaznamenávání a vykazování radioterapie fotonovými svazky (ICRU Report 50, 1993) a jeho dodatku ICRU Report 62 (ICRU Report 62, 1999). Pro konformní radioterapii má zásadní význam koncepce cílových objemů, jednotné předepisování dávky a vyjadřování nehomogenity dávkové distribuce v plánovacím cílovém objemu.



Obr. 7: Definice ozařovaných objemů podle ICRU50  
(zdroj: ICRU Report 50, 1993)



Obr. 8: Definice ozařovaných objemů a bezpečnostních lemmů dle ICRU62  
(zdroj: ICRU Report 62, 1999)

Pro účely radioterapie jsou v ICRU Report 50 definovány tyto objemy:

**Nádorový objem - Gross Tumour Volume – GTV:** nádorový objem, který je viditelný, hmatný či prokazatelně určený diagnostickými zobrazovacími metodami.

**Klinický cílový objem – Clinical Target Volume – CTV:** objem tkáně obsahující makroskopicky prokazatelný nádor (GTV) a/nebo oblast mikroskopického (subklinického) šíření nemoci, které nelze zjistit dostupnými diagnostickými metodami.

**Plánovací cílový objem – Planning Target Volume – PTV:** objem CTV s přidáním bezpečnostním lemem.

V ICRU Report 62 jsou tyto lemy podrobněji definovány a diferencovány podle typu zdroje nepřesností (viz Obr. 8):

**Internal Margin – IM** zohledňuje nepřesnost způsobenou fyziologickými pohyby a změnou velikosti, tvaru a polohy CTV v průběhu radioterapie (dýchání, náplň močového měchýře či konečníku, polykání, akce srdeční, střevní peristaltika) i celého pacienta.

**Set-Up Margin – SM** zohledňuje nepřesnosti při nastavení pacienta a nepřesnosti ve vymezení svazku záření (ICRU Report 62, 1999; Králová, 2007).

Plánovací cílový objem je definován jako CTV + IM + SM.

Na rozdíl od GTV a CTV, které označují tkáňový objem, je PTV geometrický pojem, jehož definování je nutné k volbě vhodné velikosti a uspořádání ozařovacích svazků. Požadavkem je, aby celý PTV byl ozářen předepsanou dávkou.

Velikost bezpečnostního lemu pro expanzi CTV na PTV se určuje na základě stanovení celkové nepřesnosti radioterapie. K celkové geometrické nepřesnosti radioterapie přispívají dva typy chyb (odchylek) - **systematické chyby** (systematic errors) a **náhodné chyby** (random errors). Systematické chyby vznikají při přípravě ozařování (nazývají se *treatment preparation errors*) a ovlivňují celou sérii radioterapie, tj. všechny ozařovací frakce, zatímco náhodné chyby vznikají při vlastním ozařování pacienta a ovlivňují vždy pouze danou ozařovací frakci (nazývají se *treatment execution errors*) (Van Herk, 2000). Následující seznam obsahuje nejčastější systematické a náhodné odchylky (chyby) přispívající k celkové geometrické nepřesnosti radioterapie. Systematické chyby jsou označeny  $\Sigma$  (velká sigma) s indexem charakterizujícím typ chyby, náhodné chyby jsou označeny  $\sigma$  (malá sigma) také s indexem popisujícím, o jakou chybu se jedná.

<b>Systematické chyby</b>	<b>Standardní odchylka</b>
Chyba v zakreslení cílového objemu lékařem	$\Sigma_{\text{doctor}}$
Poloha a tvar cílového objemu při plánovacím CT	$\Sigma_{\text{motion}}$
Systematická chyba nastavení	$\Sigma_{\text{set-up}}$

## Náhodné chyby

Chyby při denním nastavení pacienta (interfrakční odchylky)	$\sigma_{\text{set-up}}$
Poloha a tvar orgánů během ozařování (intrafrakční pohyb orgánů a cílového objemu)	$\sigma_{\text{motion}}$

Celková kombinovaná systematická chyba  $\Sigma$  se stanoví jako odmocnina součtu druhých mocnin dílčích systematických standardních odchylek. Analogicky kombinovaná náhodná chyba  $\sigma$  se vypočte jako odmocnina součtu kvadrátů dílčích náhodných standardních odchylek.

Na základě kombinované systematické a kombinované náhodné chyby lze vypočítat bezpečnostní lem mezi CTV a PTV podle vzorce (Van Herk, 2000):

$$\text{Velikost lemu (CTV – PTV)} = 2.5\Sigma + 1.64\sigma$$

## 2 PRAKTICKÁ ČÁST

### 2.1 Vybavení Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol

Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol je vybavena třemi lineárními urychlovači Clinac, radioterapeutickým simulátorem Acuity EX (viz Obr. 27) a plánovacím systémem Eclipse od firmy Varian a CT simulátorem od firmy Philips (viz Obr. 32). Dva lineární urychlovače Clinac 2100C/D (viz Obr. 28) poskytují škálu terapeutických svazků, zahrnujících jednak fotonové svazky 6 a 18 MV, jednak elektronové svazky o energiích 6, 9, 12, 16 a 20MeV, třetí urychlovač Clinac 600 C/D poskytuje fotonové svazky o energii 4MV. Všechny tři urychlovače jsou vybaveny vícelamelovým kolimátorem (MLC) Millenium120 se 120 lamelami, který umožňuje přesné tvarování ozařovacích polí a ochranu kritických orgánů (viz Obr. 29) a elektronickým portálovým zobrazovacím systémem (EPID) PortalVision, který slouží pro verifikaci polohy pacienta těsně před ozářením (viz Obr. 30). Jeden z urychlovačů Clinac 2100 C/D je vybaven přídatným kilovoltážním zobrazovacím systémem OBI – On-Board Imager (viz Obr. 28). Plánování radioterapie se provádí na plánovacím systému Eclipse, který umožňuje plánování 3D konformní radioterapie na základě prostorového znázornění těla pacienta a jednotlivých orgánů a tkáňových objemů. Tento plánovací systém umožňuje také plánování radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) pomocí inverzního plánování.

Plánovací systém Eclipse je součástí onkologického informačního systému (OIS) Aria, který plní funkci integrovaného radioterapeutického síťového systému - slouží jako verifikační systém pro verifikaci správného nastavení ozařovacích parametrů při každém ozáření pacienta, jsou do něj začleněny plánovací systémy jak pro zevní radioterapii (Eclipse), tak pro brachyterapii (BrachyVision), umožňuje vyhodnocení portálových obrazů z ozařovače (Offline Review) a zároveň plní funkci archivu všech údajů a parametrů léčby a veškeré obrazové dokumentace pacienta. Obrazová dokumentace - snímky ze simulátoru, z plánovacího CT a portálové obrazy z urychlovačů jsou pořizovány v digitální podobě. Do systému lze nahrát i obrazy z externích zobrazovacích zařízení, která nejsou propojena s onkologickým informačním systémem, obrazy z MR, PET nebo ultrazvuku.

Urychlovače Clinac 2100 C/D byly instalovány roku 2006 a od roku 2008 se na nich používá technika s modulovanou intenzitou (IMRT). V září 2013 bylo zahájeno zavádění zlatých zrn do prostaty u pacientů ozařovaných radikálně pro karcinom

prostaty za účelem zpřesnění zaměření prostaty při radioterapii (Místní radiologický standard pro radioterapii prostaty, 2016).

## **2.2 Soubor pacientů a technika radioterapie**

Soubor je tvořen 50 pacienty s lokalizovaným karcinomem prostaty, kteří podstoupili radikální radioterapii prostaty na Onkologické klinice 2. LF UK a FN Motol v období od září 2013 do června 2015. Jedná se o prvních padesát pacientů, kterým byla zavedena do prostaty zlatá zrna za účelem zpřesnění zaměření prostaty při radioterapii. Z těchto 50 pacientů byla u 45 pacientů ozařována prostata a semenné vajíčky technikou IMRT se simultánním integrovaným boostem, kdy prostata byla ozářena celkovou dávkou 67.5 Gy (jednotlivá dávka 2.5 Gy/fr.) a zároveň semenné vajíčky dávkou 56.7 Gy (jednotlivá dávka 2.1 Gy/fr.) v 27 frakcích. U 5 pacientů byly spolu s prostatou a semennými vajíčky ozařovány také pánevní lymfatické uzliny. Tři z těchto pacientů byli ozařováni technikou IMRT se simultánním integrovaným boostem, kdy prostata byla ozářena dávkou 67.5 Gy, semenné vajíčky dávkou 56.7 Gy a pánevní uzliny dávkou 47.25 Gy (jednotlivá dávka 1.75 Gy/fr.) v 27 frakcích. U dvou pacientů bylo ozařování rozděleno na tři následné fáze, kdy byla nejdříve ozářena pánev s prostatou a semennými dávkou 45 Gy v 25 frakcích (jednotlivá dávka 1.8 Gy/fr.), poté prostata a semenné vajíčky dávkou 20 Gy v 10 frakcích (2 Gy/fr.) a nakonec samotná prostata dávkou 12 Gy v 6 frakcích (2 Gy/fr.).

Před zahájením samotné radioterapie byla pacientům provedena implantace zlatých zrn do prostaty. K verifikaci správného nastavení pacienta při každé ozařovací frakci byla použita metoda radioterapie řízené obrazem (IGRT). Nastavení pacienta bylo ověřeno pomocí dvojice ortogonálních snímků pacienta pořízených v ozařovací poloze pacienta na ozařovacím stole těsně před spuštěním vlastního ozáření. Aktuální snímky byly porovnávány s referenčními snímky ze simulátoru.

Jednotlivé kroky při radioterapii prostaty na Onkologické klinice včetně zavedení zlatých zrn jsou podrobně popsány v následujících odstavcích.

### **2.2.1 Zavedení zlatých zrn**

Na Onkologické klinice jsou používána zrna (značkovač tkáně) (viz Obr. 31) tvaru válečku o rozměrech 1,2 x 3mm.

Zavedení zrn se provádí několik dnů před plánovacím CT ambulantně na Urologické klinice FN Motol. Pacient je poučen o přípravě před výkonem. Večer před

výkonem aplikuje pacient dva glycerinové čípky, ráno jeden glycerinový čípek a vyprázdní se. 2 hodiny před výkonem a večer po výkonu si vezme 1 tabletu antibiotik, 3 dny před výkonem vysadí léky na ředění krve.

Pacientovi jsou zavedena do prostaty tři zlatá zrna, jedno zrno vlevo, druhé vpravo a třetí v apexu. Zrna jsou rozmístěna tak, aby se nepřekrývala na předozadním ani na bočním RTG snímku (viz Obr. 34, Obr. 35)

## **2.2.2 Postup při zevní radioterapii prostaty**

### ***Plánovací CT***

Příprava radioterapie začíná lokalizací a provedením plánovacího CT na CT simulátoru Brilliance Big Bore (viz Obr. 32). Standardní příprava pacienta před plánovacím CT spočívá ve vyprázdnění a standardní náplni močového měchýře. Půl hodiny před CT vyšetřením se pacient vymočí a poté během půl hodiny vypije 0,5 litru tekutiny. Stejnou přípravu provádí pacient před každou frakcí ozáření. Pokud na plánovacím CT přesáhne průměr rekta 5 cm, musí být CT opakováno.

Pacient je na vyšetřovacím stole CT uložen do ozařovací polohy: leží na zádech, pánev a dolní končetiny jsou fixovány v combifixu, ruce má na hrudi (viz Obr. 33). Proveďte se vyšetření v rozsahu od obratle L3 pod dolní okraje kostí stydkých. Tloušťka řezu je 5mm. Poté je na obrazovce CT skeneru ve zvoleném řezu stanovena poloha izocentra, které se umísťuje laterálně do středu pánve, kraniokaudálně na úroveň symfýzy, anteroposteriorně přibližně 5 cm dorzálně pod symfýzu. Souřadnice isocentra jsou odeslány do laserového systému LAP a pacient je nastaven pomocí automatického posunu vyšetřovacího stolu do polohy izocentra. Radiologický asistent zakreslí průměty isocentra na kůži pacienta (Místní radiologický standard pro CT simulátor, 2016).

CT řezy společně se souřadnicemi polohy izocentra se odesílají on-line do plánovacího systému.

### ***Zakreslení objemů a předpis dávky a frakcionace***

Radiologický asistent provede import CT obrazů do plánovacího systému Eclipse, vytvoří 3D rekonstrukci těla pacienta, zakreslí obrys těla a kostních struktur a kritických orgánů – močový měchýř, kyčelní kloub, případně endoprotézu kyčelního kloubu.

Radiační onkolog zakreslí zbývající kritické orgány – rektum, bulbus penisu, případně kličky tenkého střeva, a klinické cílové objemy – klinický cílový objem prostaty (CTV pr), semenných váčků (CTV sv) a případně pánevních uzlin (CTV N), je-

li indikováno jejich ozáření. Přidáním předepsaných lemů vytvoří lékař plánovací cílové objemy prostaty (PTV pr), semenných váček (PTV sv) a případně pánve (PTV N, PTV pánev).

Objemy pro plánování radikální radioterapie karcinomu prostaty jsou definovány následujícím způsobem (tab. 1).

Tabulka 1: Objemy pro plánování radioterapie

<b>CTV prostata</b>	= prostata
<b>CTV sv</b>	= semenné váčky
<b>CTV prostata+sv</b>	= CTV prostata + CTV sv
<b>CTV N</b>	= lymfatické uzliny v malé pánvi (obturatorní, hypogastrické, presakrální, zevní ilické)
<b>PTV prostata+sv</b>	= CTV prostata+sv + lem 1 cm post. 0,8 cm
<b>PTV prostata</b>	= CTV prostata + lem 1 cm, post. 0,8 cm, u pacientů se zavedenými zrny: CTV prostata + lem 0.8cm
<b>PTV N</b>	= CTV N + lem 0,7 cm
<b>PTV pánev</b>	= PTV N + PTV prostata+sv

zdroj: Místní radiologický standard pro radioterapii nádorů prostaty

Předpis dávek a frakcionace se řídí rizikovou skupinou, do níž pacient spadá. U skupiny s nízkým a středním rizikem je celková dávka při normofrakcionaci 76-78 Gy na prostatu a 60 Gy na semenné váčky. Jelikož jsou všichni pacienti spadající do těchto skupin ozařováni technikou IMRT, je u nich indikována hypofrakcionovaná akcelerovaná radioterapie (HART), při níž je aplikována denní dávka vyšší než 2Gy. Je používán simultánní integrovaný boost, při němž je současně ozařována prostata denní dávkou 2.5 Gy a semenné váčky dávkou 2.1 Gy. Celkový počet frací je 27, což představuje celkovou dávku na prostatu 67.5 Gy, odpovídající dávce při normofrakcionaci 77.1 Gy, a celkovou dávku na semenné váčky 56.7 Gy, odpovídající dávce při normofrakcionaci 58.3 Gy.

U pacientů s vysokým rizikem jsou ozařovány i pánevní uzliny. Buď jsou jednotlivé objemy ozařovány ve třech fázích následujících za sebou, přičemž jednotlivé objemy jsou ozářeny buď 3D konformní radioterapií nebo technikou IMRT, nebo je použit simultánní integrovaný boost.

Předepsané dávky na jednotlivé objemy v závislosti na rizikové skupině jsou shrnuty v následujícím přehledu (tab.2):

Tabulka 2: Předpis dávky na jednotlivé objemy a frakcionace v závislosti na rizikové skupině

<b>Skupina s nízkým rizikem</b> T1b-c, T2a,b + GS < 7 + PSA < 10 ng/ml	PTV		PTV prostata	PTV sv
	Dávka		67,5 Gy/2,5 Gy/den	56,7 Gy/2,1 Gy/den
	hypofrakcionovaná akcelerovaná radioterapie, technika IMRT SIB: 27 frakcí			
<b>Skupina se středním rizikem</b> T1b-c, T2a,b GS = 7 PSA 10–20 ng/ml	PTV		PTV prostata + baze sv (cca 1,5 cm sv)	PTV sv
	Dávka		67,5 Gy/2,5 Gy/den	56,7 Gy/2,1 Gy/den
	hypofrakcionovaná akcelerovaná radioterapie, technika IMRT SIB: 27 frakcí			
<b>Skupina s vysokým rizikem</b> T3, T4 event. N1 GS > 7 PSA > 20 ng/ml	PTV	PTV pánev	PTV prostata+sv	PTV prostata
	Dávka	45 Gy /1,8 Gy/ den	20 Gy /2Gy/den	10-14Gy/2Gy/den
	normofrakcionace: celková dávka na prostatu = 75 – 79 Gy NEBO			
	hypofrakcionovaná akcelerovaná radioterapie, technika IMRT SIB: 27 frakcí pánev 47,25Gy/1,75 Gy/den, sv: 56,7 Gy/2,1 Gy/den, prostata: 67,5 Gy/2,5 Gy/den			

zdroj: Místní radiologický standard pro radioterapii nádorů prostaty

### ***Plánování a technika radioterapie***

Po zakreslení objemů je vypočten ozařovací plán na plánovacím systému Eclipse. U IMRT plánů je použito 5 polí fotonového svazku 6 MV, s úhly gantry 260°, 310°, 45°, 100°, 180° (viz Obr. 36). Optimalizace plánu je provedena tak, aby byla splněna kritéria na homogenitu pokrytí cílového objemu v rozmezí 95% a 107% předepsané dávky a aby nebyly překročeny toleranční dávky na kritické orgány.

Pokud má pacient endoprotézu kyčelního kloubu, volí se úhly gantry tak, aby se ozařovací pole vyhýbala endoprotéze.

Přijatelnost ozařovacího plánu je vždy posouzena na základě dávkově-objemového histogramu (DVH), který znázorňuje dávku obdrženou v určitém objemu (v cm<sup>3</sup> nebo v procentech z celkového objemu orgánu) stanoveného orgánu (kritického



orgánu či cílového objemu či jakéhokoli jiné zakreslené struktury). Systém umožňuje porovnání různých ozařovacích plánů na základě DVH.

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

### ***Simulace ozařovacího plánu na radioterapeutickém simulátoru***

Pacient je uložen na vyšetřovací stůl simulátoru do předepsané ozařovací polohy, která se musí shodovat s polohou při lokalizaci na CT simulátoru. Pacient tedy leží na zádech, ruce zkřížené na prsou, s dolními končetinami fixovanými v combifixu.

Vyšetřovací stůl se nastaví do takové polohy, aby se značky zakreslené na pacientovi překrývaly s liniemi zaměřovacích laserů. Tím je docíleno nastavení polohy pacienta a zaměření polohy izocentra ve všech třech rovinách jako při lokalizaci na CT simulátoru.

Kontrola polohy pacienta a nastavení polohy izocentra se provede nejprve pomocí Setup snímků v AP projekci (gantry 0°) a poté v LL projekci (gantry 270° nebo 90° podle plánu). Poloha středu pole na simulačním snímku musí být identická s polohou středu na lokalizačním DRR snímku zrekonstruovaném z CT. Pomocí světelného dálkoměru se zkontroluje, zda SSD souhlasí s ozařovacím plánem (Místní radiologický standard pro simulátor, 2016).

Simulační snímky set-up polí následně slouží ke kontrole polohy pacienta při ozařování. (viz. Obr. 34, Obr. 35)

### ***Kontrola polohy pacienta a ozařování na lineárním urychlovači***

Na lineárním urychlovači je pacient uložen na ozařovací stůl do stejné polohy jako při lokalizaci a simulaci, za použití stejných fixačních pomůcek, tj. combifixu. Poté jsou provedeny verifikační snímky v předozadní projekci (AP set-up pole) a boční projekci (LL set-up pole). Získané snímky jsou porovnány s referenčními snímky ze simulátoru. Podle výsledku srovnání (matchingu) snímků radiologický asistent dorovná polohu pacienta pomocí posunu ozařovacího stolu (Místní radiologický standard pro lineární urychlovače, 2016).

Verifikace polohy pacienta se provádí buď pomocí elektronického portálového zobrazovacího systému (EPID), který je součástí obou urychlovačů Clinac 2100 C/D, nebo pomocí kilovoltážního přídavného systému (OBI), který je nainstalován pouze na jednom z urychlovačů (viz Obr. 28).

Odchytky polohy jsou vyhodnoceny a zkorigovány přímo na urychlovači těsně před ozáření pacienta. Tento způsob vyhodnocení polohy pacienta se nazývá on-line, na rozdíl od off-line metody, kdy je polohy pacienta zkontrolována a vyhodnocena až po ozáření pacienta pomocí programu Offline Review, který je součástí systému Aria.

## **3 CÍL PRÁCE A HYPOTÉZA**

### **3.1 Cíl práce**

Ve své práci se zaměřuji na kvantitativní zhodnocení přínosu použití zlatých zrn při radioterapii prostaty u pacientů léčených na Onkologické klinice 2. Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice v Motole pomocí lineárních urychlovačů ozařovací technikou s modulovanou intenzitou svazku. Kvantitativní zhodnocení spočívá jednak ve stanovení odchylek každodenního nastavení pacientů se zavedenými zlatými zrny, jednak v analýze dose-volume histogramů získaných přepočtem původního ozařovacího plánu s posunem isocentra do polohy, v níž by bylo ozáření provedeno, pokud by bylo aplikováno bez korekce nastavení pomocí zlatých zrn.

### **3.2 Hypotéza**

Korekce polohy pacientů s karcinomem prostaty se zavedenými zlatými zrny, kteří jsou léčeni radioterapií s modulovanou intenzitou svazku, přináší zpřesnění prováděné léčby.

## 4 METODIKA

### 4.1 Ověření stability polohy zlatých zrn

U všech pacientů v souboru byla vyhodnocena stabilita polohy zrn po celou dobu ozařování. Hodnocení bylo provedeno srovnáním vzájemné vzdáleností zrn při první a poslední ozařovací frakci. Na předozadním i bočním verifikačním snímku byly změřeny vzájemné vzdálenosti zrn: na předozadním snímku byly vzdálenosti označeny a, b, c, na bočním snímku byly označeny d, e, f (viz Obr. 37, Obr. 38). Byl vypočten rozdíl těchto šesti naměřených hodnot u první a poslední ozařovací frakce. Jako kritérium migrace byla zvolena hodnota rozdílu vzdáleností mezi první a poslední frakcí větší než 2 mm.

### 4.2 Odchyly nastavení pacientů

U celého souboru pacientů byly vyhodnoceny odchyly nastavení pacienta na základě matchingu na zrna ve třech osách, laterální (LAT) – osa **x**, vertikální (VRT) – osa **y**, longitudinální (LNG) – osa **z**.

Odchyly vyhodnocené on-line při nastavení pacienta na ozařovači a zaznamenané radiologickými asistenty byly zadány do tabulky v programu MS Excel. Byly vytvořeny tři tabulky pro každou ze tří posuvných os – **x** (laterální), **y** (vertikální) a **z** (longitudinální). Hodnoty odchylek pro každého pacienta jsou zadávány do sloupců, každá ze tří tabulek obsahuje tedy 50 sloupců odpovídajících 50 pacientům v souboru. Počet řádků představuje počet ozařovacích frakcí, který se pohyboval od 27 do 35.

Pro každý ze tří směrů posunu byla vypočtena maximální, minimální a průměrná odchylka z celého souboru dat. Pro každý z tří směrů byla vypočtena četnost odchylek spadajících do intervalů 0 – 1 mm, 2 – 3 mm, 3 – 5 mm, 6 – 10 mm, 11 – 20 mm, > 21 mm, a tyto četnosti byly vyneseny do grafu – histogramu odchylek.

Byl vypočten výsledný vektor posunu definovaný jako odmocnina součtu druhých mocnin průměrných hodnot posunů v laterálním (LAT), vertikálním (VRT) a longitudinálním (LNG) směru:

$$v = (\text{LAT}^2 + \text{VRT}^2 + \text{LNG}^2)^{1/2}$$

Pro každého pacienta (tj. pro každý sloupec v každé ze tří tabulek) byly stanoveny následující statistické hodnoty z odchylek v daném směru ze všech ozařovacích frakcí: maximální, minimální a průměrná hodnota, výběrová směrodatná

odchylka a rozptyl v daném směru pro daného pacienta. Směrodatná odchylka a rozptyl jsou mírou statistické disperze a vypovídají o tom, jak moc se od sebe hodnoty v souboru navzájem liší.

**Průměrná hodnota** souboru je definována vztahem:

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i$$

**Výběrová směrodatná odchylka** je definována vztahem:

$$s = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}$$

kde  $N$  je počet prvků v souboru  
 $x_i$  je hodnota  $i$ -tého prvku v souboru

**Rozptyl** (variance) je definovaný jako druhá mocnina směrodatné odchylky.

Na základě těchto hodnot bylo pak možno stanovit systematickou chybu  $\Sigma_{\text{set-up}}$  a náhodnou chybu nastavení  $\sigma_{\text{set-up}}$  pacientů ozařovaných pro karcinom prostaty se zavedenými zrny. Systematická chyba nastavení  $\Sigma_{\text{set-up}}$  je definována jako směrodatná odchylka z průměrných hodnot posunů u jednotlivých pacientů v souboru, náhodná odchylka  $\sigma_{\text{set-up}}$  je definována jako odmocnina z průměrné hodnoty rozptylů posunů u jednotlivých pacientů v souboru.

### 4.3 Srovnání odchylek při registraci obrazů na zrna a na kosti

U 10 pacientů byla provedena kromě registrace na zrna také registrace na kostní struktury a oba způsoby registrace (matchingu) byly porovnány. Registrace na kosti byla provedena až po ozáření pacientů v programu Offline Review. Byl vypočten rozdíl mezi odchylkami získanými oběma typy registrací v laterálním, vertikálním a longitudinálním směru.

### 4.4 Dozimetrické hodnocení na základě srovnání DVH

U vybraných pěti pacientů ze souboru byl vyhodnocen klinický dopad neprovedení korekce polohy pacienta při ozařování. Tito pacienti byli ozařováni na prostatu a semenné vajíčky technikou IMRT simultánním integrovaným boostem v 27 frakcích po 2,5 Gy denně na prostatu a 2,1 Gy denně na semenné vajíčky. Každá léčebná

frakce byla přepočtena tak, jak by byla aplikována bez nastavení pomocí zlatých zrn. tj. jako by byly ponechány zjištěné posuny izocentra bez následné korekce polohy.

Prakticky bylo toho vyhodnocení provedeno tak, že v plánovacím systému Eclipse byla provedena kopie původního plánu. V této kopii byly souřadnice izocentra posunuty o hodnotu zaznamenaných odchylek při každé jednotlivé ozařovací frakci ve všech třech směrech – v laterálním (souřadnice  $x$ ), ve vertikálním (souřadnice  $y$ ) a v longitudinálním – kraniokaudálním (souřadnice  $z$ ). U každého ze zvolených pěti pacientů bylo tedy vytvořeno 27 plánů s modifikovanou polohou izocentra pro každou jednotlivou frakci. Poté byl pro každého pacienta vytvořen sumační plán z 27 plánů s modifikovaným izocentrem. Sumační plán byl porovnán s plánem původním na základě komparace dávkově-objemových histogramů (DVH).

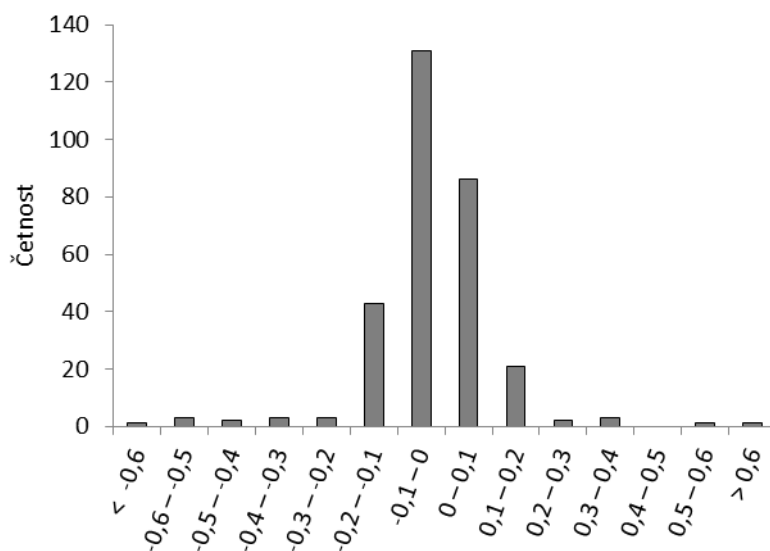
Hodnocenými parametry pro  $PTV_{\text{prostate}}$  a  $PTV_{\text{semenné v\u00e1čky}}$  byly minimální, maximální a průměrná dávka a objem pokrytý isodózami 95 % (V95%) a 100 % (V100%). Dále byly vyhodnoceny změny maximální a průměrné dávky v kritických orgánech: močovém měchýři, rektu, hlavici kyčelního kloubu a bulbu penisu a objemová kritéria pro močový měchýř (objem močového měchýře ozářený isodózou 65% - V65, 70% - V70 a 75% - V75) a rektum (objem rekta ozářený isodózou 50% - V50, 60% - V60 a 70% - V70).

## 5 VÝSLEDKY

### 5.1 Ověření stability polohy zlatých zrn

U každého pacienta bylo změřeno 6 vzájemných vzdáleností zlatých zrn zavedených do prostaty – tři v předozadním snímku a tři v bočním snímku. Následně byl vypočten rozdíl mezi odpovídající vzdáleností při první a poslední frakci. U každého pacienta bylo tedy získáno šest hodnot rozdílů vzdáleností zrn mezi první a poslední frakcí. V souboru 50 pacientů bylo takto získáno 300 hodnot rozdílů vzájemných vzdáleností zrn. Průměrná hodnota měřeného rozdílu ve vzdálenosti zrn mezi první a poslední frakcí je 0,89 mm, medián 0,7 mm a maximální pozorovaná odchylka 6,8 mm. U 40 pacientů (80 %) se zrna nacházela ve stabilní pozici - pozorovaná odchylka byla pro všechna měření menší než 2 mm. V 10 případech (20 %) byl pozorován posun zrna o více než 2 mm, z toho u 7 pacientů byl v některé ze šesti měřených vzdáleností rozdíl mezi první a poslední frakcí větší než 4mm, přičemž maximální pozorovaný rozdíl vzdáleností byl 6,8 mm.

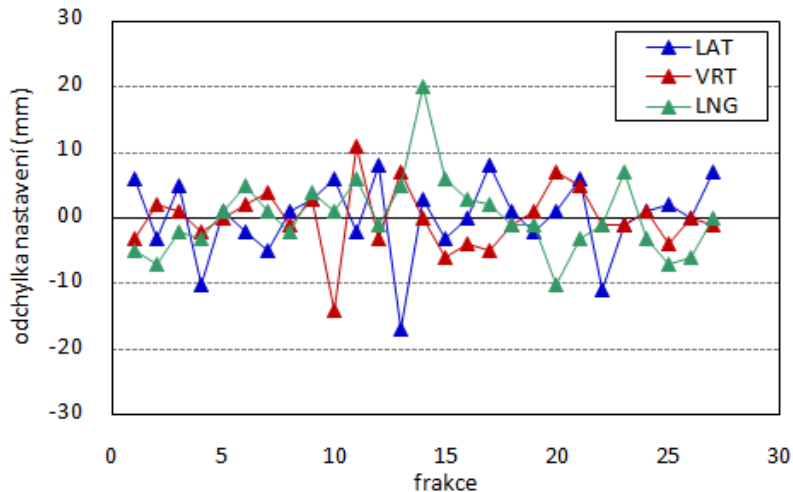
Histogram měřených rozdílů ve vzdálenosti zrn mezi první a poslední frakcí je uveden na Obr. 9.



Obr. 9: Histogram měřeného rozdílu vzdálenosti zrn mezi první a poslední frakcí radioterapie

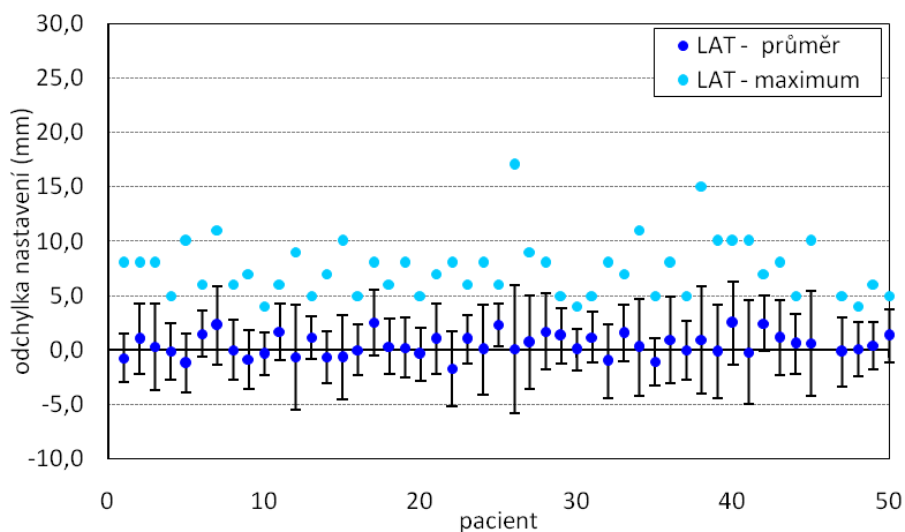
## 5.2 Odchyly nastavení pacientů

Z naměřených odchylek nastavení lze data pro každého pacienta vynést do grafu (Obr. 10) a posoudit, v jakých intervalech se hodnoty pohybují, ve kterém směru/pro jakou frakci jsou pozorovány největší posuny a zda při nastavení nedochází k systematické chybě.



Obr. 10: Graf odchylek nastavení pro vybraného pacienta při jednotlivých frakcích radioterapie ve směru – laterálním, vertikálním, horizontálním.

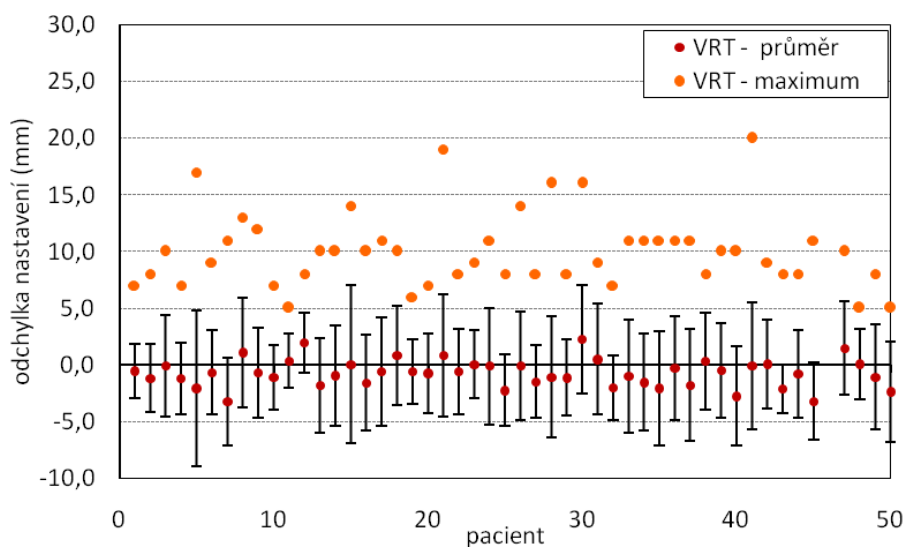
V následujících grafech (Obr. 11, Obr. 12, Obr. 13) jsou prezentovány průměrné a maximální hodnoty odchylek nastavení v daném směru pro soubor pacientů. Chybové úsečky znázorňují výběrovou směrodatnou odchylku, maximální hodnoty jsou znázorněny v absolutní hodnotě.



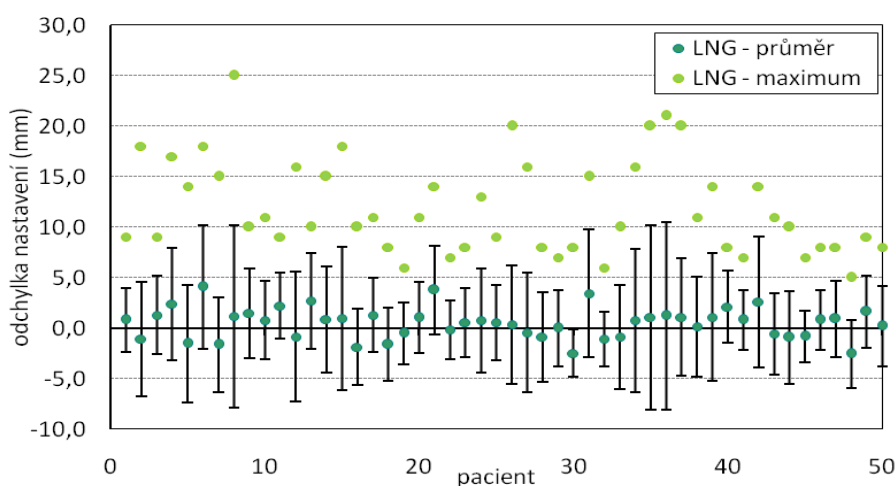
Obr. 11: Graf průměrných a maximálních odchylek nastavení pacienta v laterálním směru (LAT) – osa x.

Chybové úsečky znázorňují výběrovou směrodatnou odchylku.





Obr. 12: Graf průměrných a maximálních odchylek nastavení pacienta ve vertikálním směru (VRT) – osa y.  
Chybové úsečky znázorňují výběrovou směrodatnou odchylku.

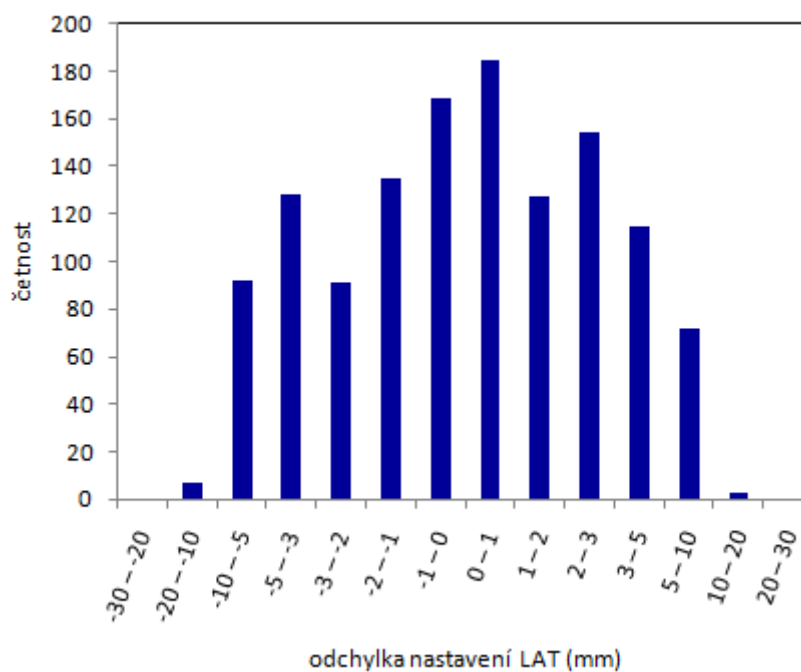


Obr. 13: Graf průměrných a maximálních odchylek nastavení pacienta v longitudinálním směru (LNG) – osa z.  
Chybové úsečky znázorňují výběrovou směrodatnou odchylku.

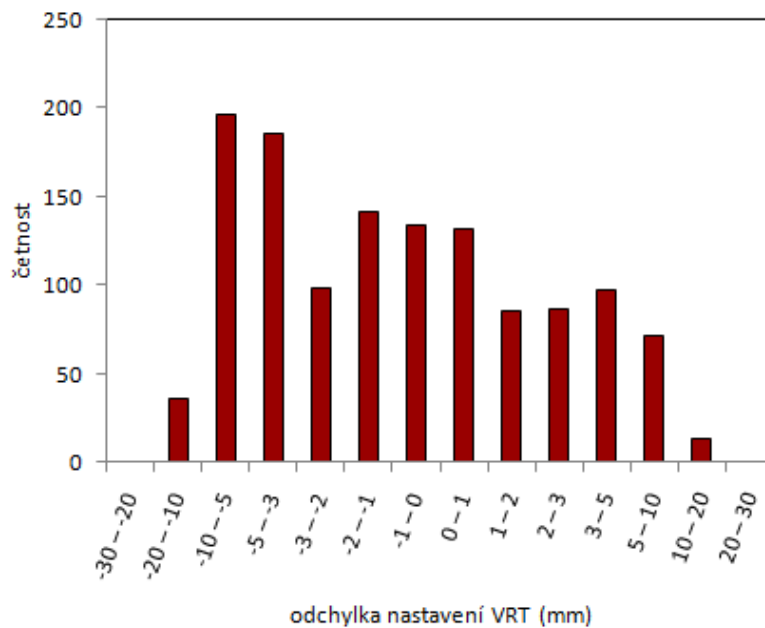
Četnost odchylek spadajících do intervalů 0 – 1 mm, 2 – 3 mm, 3 – 5mm, 6 – 10 mm, 11 - 20 mm a > 21 mm je shrnuta v tabulce (Tabulka 3) a znázorněna ve formě histogramů (Obr. 14, Obr. 15, Obr. 16). Do 3 mm bylo ze všech naměřených odchylek v laterálním směru 67,4 %, ve vertikálním směru 53,1 %, v longitudinálním směru 45,2 %. Do 5 mm pak 86,4 % v laterálním, 75,2 % ve vertikálním a 72 % v longitudinálním směru. Odchylky větší než 1 cm nepřekročily 5 % pro žádný z uvedených směrů.

Tabulka 3: Četnost odchylek nastavení v laterálním, vertikálním a longitudinálním směru

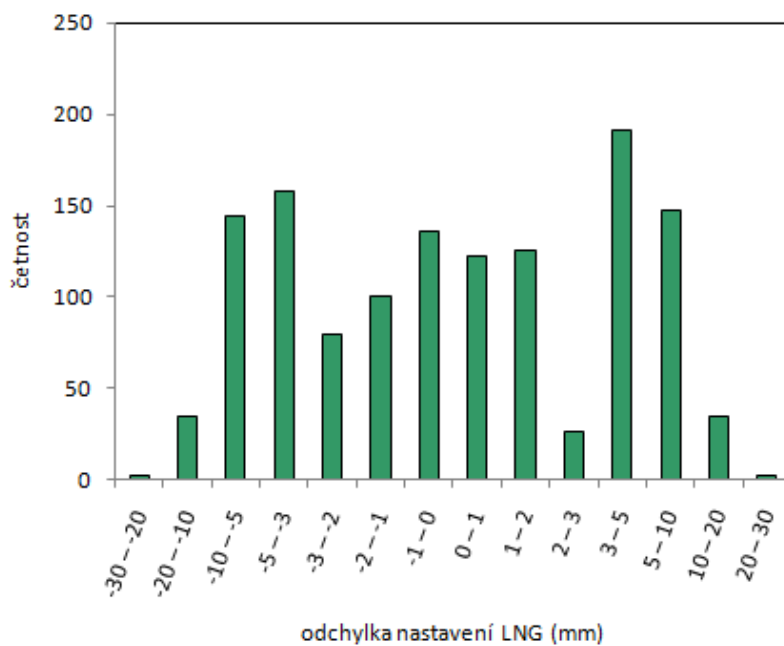
odchylka nastavení	četnost (%)		
	LAT	VRT	LNG
0 - 1 mm	27,7	20,9	19,8
1 - 2 mm	20,5	17,7	17,3
2 - 3 mm	19,2	14,4	8,1
3 - 5 mm	19,0	22,1	26,8
5 - 10 mm	12,8	21,0	22,4
10 - 20 mm	0,8	3,8	5,2
20 -30 mm	0,0	0,0	0,3



Obr. 14: Histogram četností odchylek nastavení pacienta v laterálním směru.



Obr. 15: Histogram četností odchylek nastavení pacienta ve vertikálním směru.



Obr. 16: Histogram četností odchylek nastavení pacienta v longitudinálním směru.

Systematická chyba a náhodná chyba nastavení byla vypočtena pro jednotlivé směry – laterální, vertikální a longitudinální.

Tabulka 4: Stanovená systematická chyba  $\Sigma_{\text{set-up}}$  a náhodná chyba nastavení  $\sigma_{\text{set-up}}$  pacientů ozařovaných pro karcinom prostaty se zavedenými zrny

<i>Systematická chyba a náhodná chyba nastavení (mm)</i>			
	LAT	VRT	LNG
$\Sigma_{\text{set-up}}$	1	1,2	1,5
$\sigma_{\text{set-up}}$	3,3	4,2	5

### 5.3 Srovnání odchylek při registraci obrazů na zrna a na kosti

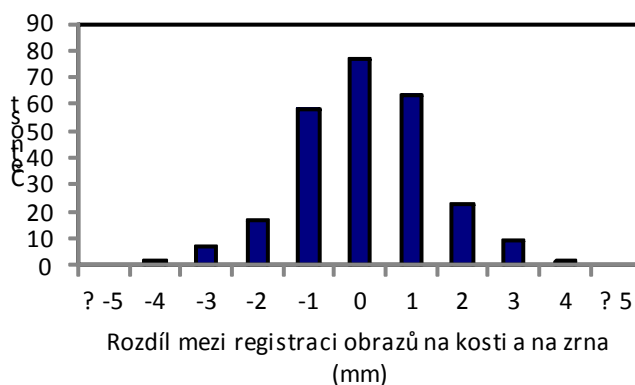
Rozdíly mezi odchylkami získanými registrací obrazů na zrna a na kosti v laterálním, vertikálním a longitudinálním směru byly vyhodnoceny pro 10 pacientů. Distribuce těchto rozdílů jsou zobrazeny v následujících histogramech (Obr. 17,

Obr. 18,

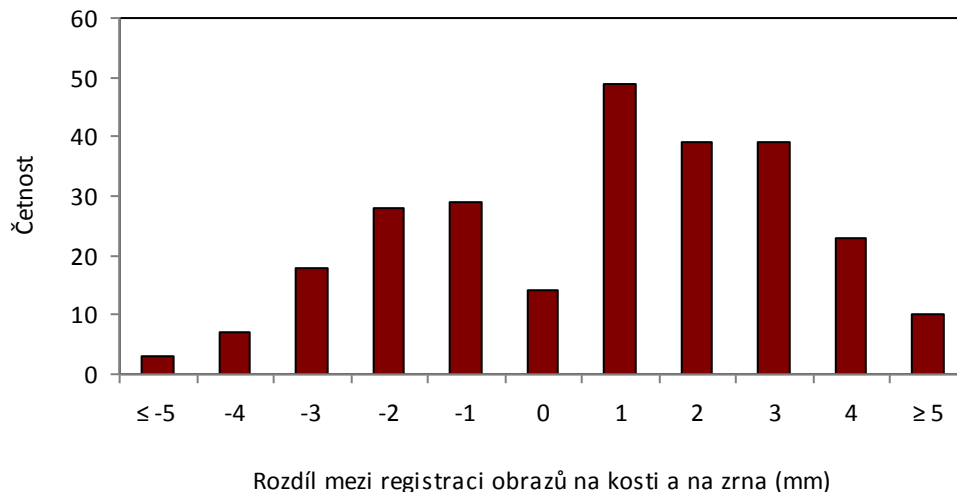
Obr. 19). Vyhodnocením absolutních hodnot jsme získali průměrný a maximální rozdíl mezi oběma typy registrací (Tabulka 5).

Tabulka 5: Průměrná a maximální hodnota absolutních hodnot rozdílů mezi odchylkami získaných registrací obrazů na zrna a na kosti v laterálním, vertikálním a longitudinálním směru

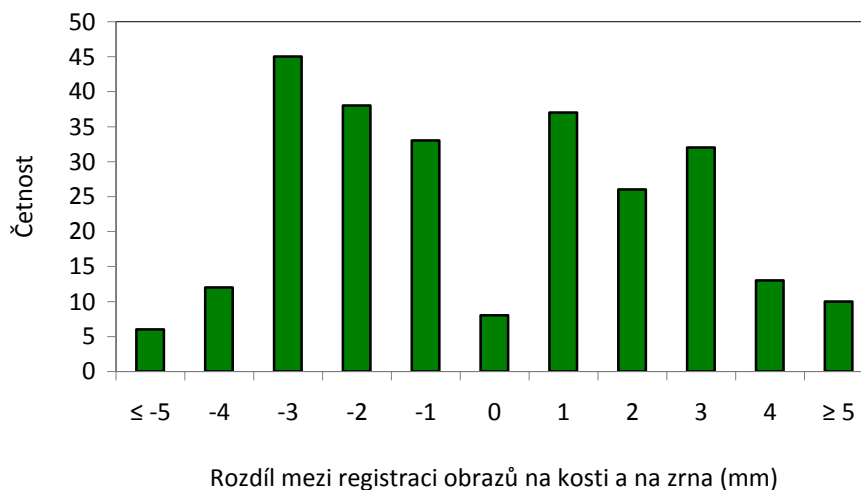
<i>Rozdíly mezi odchylkami získanými registrací obrazů na zrna a na kosti</i>			
	LAT	VRT	LNG
Průměr (mm)	1,04	2,21	2,41
Maximum (mm)	4	6	11



Obr. 17: Histogram rozdílů v nastavení mezi registrací obrazů na kosti a na zrna v laterálním směru



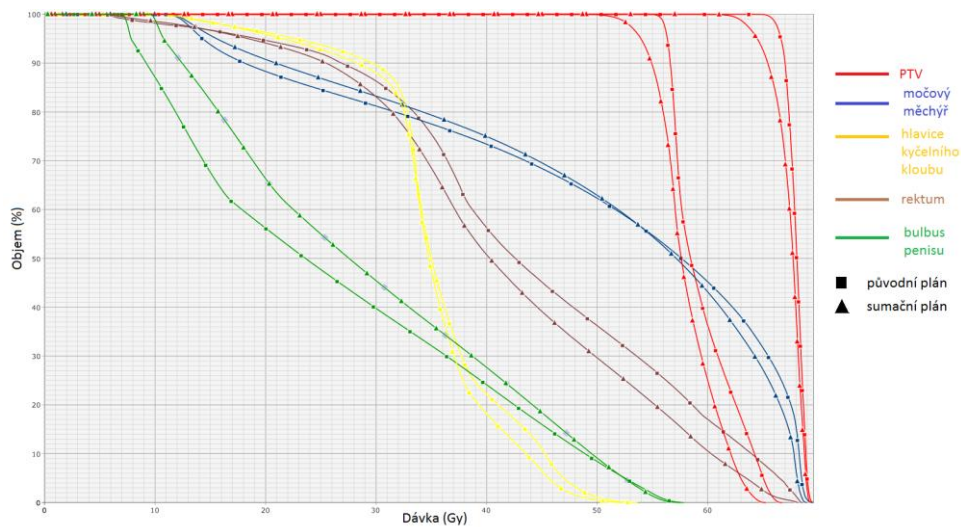
Obr. 18: Histogram rozdílů v nastavení mezi registrací obrazů na kosti a na zrna ve vertikálním směru



Obr. 19: Histogram rozdílů v nastavení mezi registrací obrazů na kosti a na zrna v longitudinálním směru

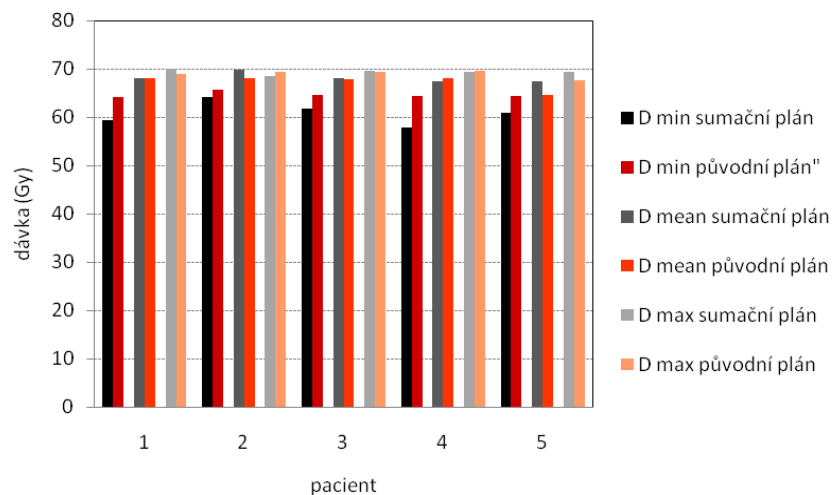
#### 5.4 Dozimetrické hodnocení na základě srovnání DVH

Ve vybrané skupině pěti pacientů ze souboru bylo provedeno dozimetrické hodnocení přínosu použití zlatých zrn. Toto hodnocení bylo založeno na srovnání dávkově-objemových histogramů (DVH) použitého plánu a sumace plánů, u nichž bylo posunuto izocentrum do takové polohy, v níž by byl pacient ozářen, pokud by nebyla provedena korekce jeho polohy před ozářením. Příklad komparace DVH u jednoho z pěti takto vyhodnocených pacientů je uveden na Obr. 20.

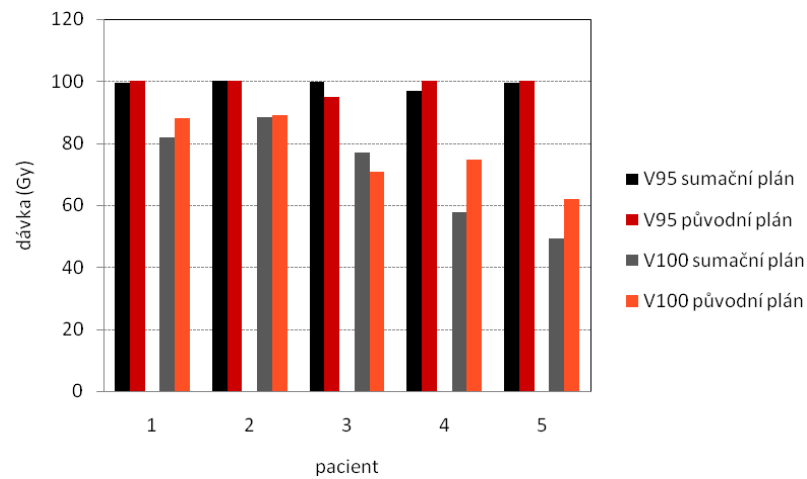


Obr. 20: Porovnání DVH pro sumační plán (▲) a původní plán (■) u vybraného pacienta. Barevně jsou vyznačeny cílové objemy PTVprostata a PTVsemenné vāčky a kritické orgány – močový měchýř, rektum, hlavice kyčelního kloubu a bulbus penisu.

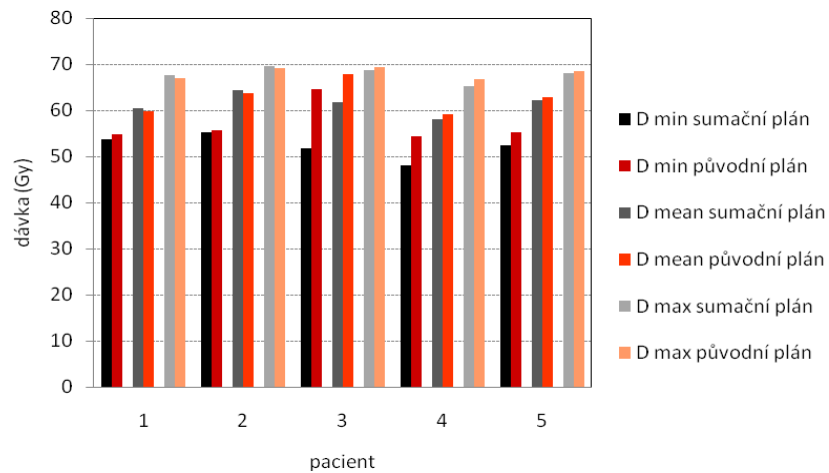
V tomto souboru pěti pacientů byly pozorovány významné změny v pokrytí cílových objemů PTV prostata a PTV semenné vāčky. Minimální dávka doručená do PTV prostata klesla v sumačních plánech průměrně o 3,88 Gy, střední a maximální hodnota dávky vzrostla o 0,85 Gy a 0,34 Gy oproti původním plánům (Obr. 21). Dávkově-objemový parametr V95 se v průměru změnil jen nepatrně (klesl o 0,05 %), u parametru V100 došlo však k poklesu o 6,1 % (Obr. 22). V případě objemu PTV semenné vāčky klesla minimální, střední a maximální dávky v průměru u sumačního plánu o 1,03 Gy 5,12 Gy, 4,76 Gy (Obr. 23). Dávkově-objemový parametr V95 a V100 klesl o 1,27 % a 0,33 % (Obr. 24).



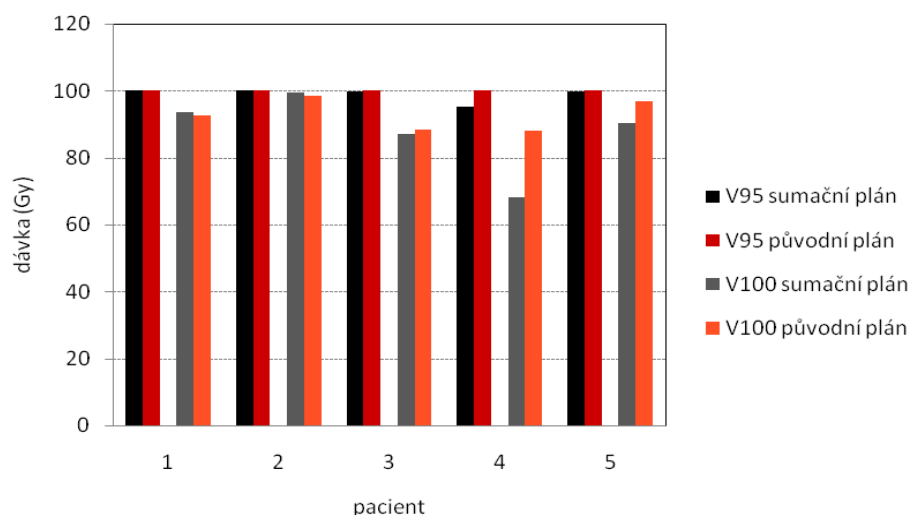
Obr. 21: Graf porovnání minimální, střední a maximální dávky pro PTVprostata v sumačním plánu a původním plánu pro pět pacientů.



Obr. 22: Graf porovnání dávkově -objemových parametrů V95 a V100 pro PTVprostata v sumačním plánu a původním plánu pro pět pacientů.



Obr. 23: Graf porovnání minimální, střední a maximální dávky pro PTVsemenné včky v sumačním plánu a původním plánu pro pět pacientů.



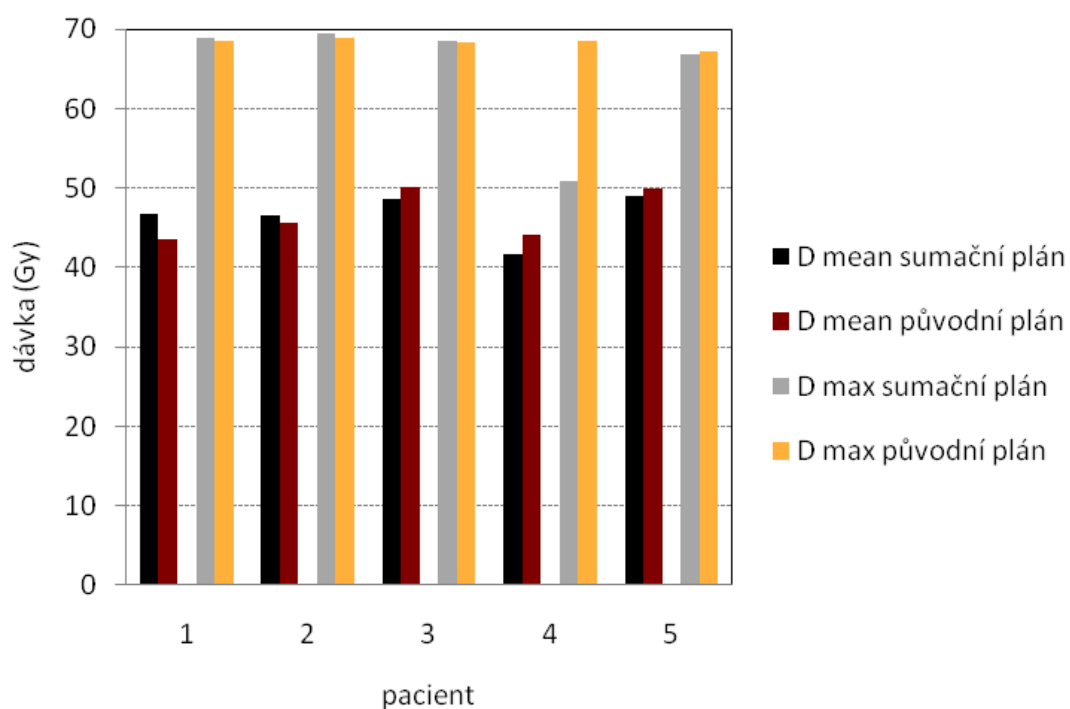
Obr. 24: Graf porovnání dávkově-objemových parametrů V95 a V100 pro PTVsemenné vácčky v sumačním plánu a původním plánu pro pět pacientů.

Výsledky porovnání sumace plánů s posunutým izocentrem a původního plánu ve skupině pěti vybraných pacientů pro kritické orgány shrnuje následující tabulka (Tabulka 6) a grafy na Obr. 25 Obr. 21 a Obr. 26.

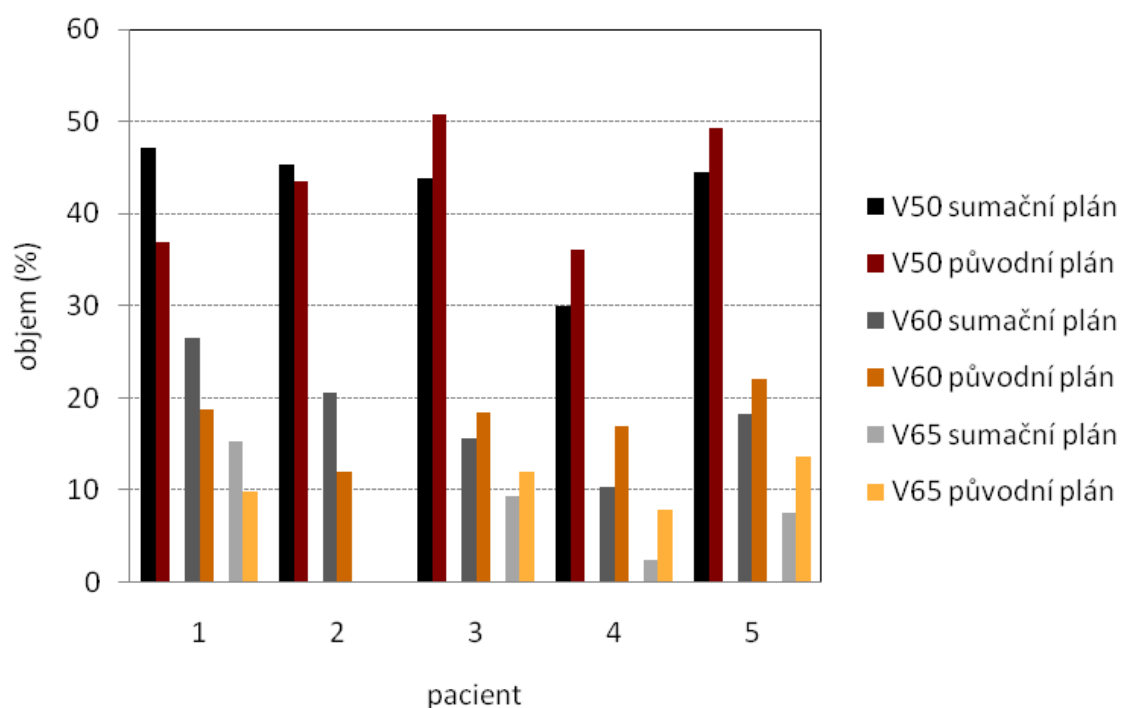
Tabulka 6: Srovnání sumačních plánů a původních plánů pro kritické orgány

<i>Kritický orgán</i>	<i>Srovnávací kritérium</i>	<i>Průměrná hodnota pro sumační plán</i>	<i>Průměrná hodnota pro původní plán</i>	<i>Průměrný rozdíl mezi sumačním a původním plánem</i>
močový měchýř	V65 (%)	14,76	19,02	-4,26
	$D_{\text{mean}}$ (Gy)	36,92	37,39	-0,46
	$D_{\text{max}}$ (Gy)	69,15	69,35	-0,20
rektum	V50 (%)	42,19	43,34	-1,16
	V60 (%)	18,33	17,66	0,66
	V65 (%)	8,64	10,90	-2,26
	$D_{\text{mean}}$ (Gy)	46,53	46,69	-0,16
	$D_{\text{max}}$ (Gy)	64,90	68,33	-3,42
hlavice kyč. kloubu	$D_{\text{mean}}$ (Gy)	34,36	34,57	-0,21
	$D_{\text{max}}$ (Gy)	51,07	51,84	-0,77
bulbus penisu	$D_{\text{mean}}$ (Gy)	33,33	31,01	2,33
	$D_{\text{max}}$ (Gy)	56,45	57,32	-0,87





Obr. 25: Porovnání střední a maximální dávky pro rektum v sumačním plánu a původním plánu pro pět pacientů.



Obr. 26: Dávkově-objemové parametry V50, V60 a V65 pro rektum v sumačním plánu a původním plánu pro pět pacientů.

## **6 DISKUZE**

### **6.1 Ověření stability polohy zlatých zrn**

Kritérium stability polohy zavedených intraprostatických zrn jsme zvolili dle Kašaové (Kašaová, 2014) hodnotu rozdílu vzdáleností zrn mezi první a poslední frakcí menší než 2 mm. Toto kritérium splnilo 80 % pacientů (40 pacientů ze souboru 50).

Kupelian ve svém hodnocení vzdáleností zrn považuje za malou odchylku hodnotu do 4 mm (Kupelian et al., 2005). Toto méně přísné kritérium nesplnilo v našem souboru 7 pacientů, z nichž u pěti pacientů byla odchylka vzdáleností mezi první a poslední frakcí záporná. To znamená, že zrna se k sobě postupně přiblížila. Jak uvádí Van der Heide, samotná zrna v prostatě většinou nemigrují a pravděpodobnějším důvodem pro změnu vzájemné polohy zrn může být změna objemu celé prostaty (Van der Heide, 2007). Vzájemné přibližování zlatých zrn během radioterapie může indikovat zmenšování objemu prostaty vlivem ozařování. Metoda verifikace polohy pacienta popsaná v této práci, založená na 2D zobrazení pomocí dvou ortogonálních planárních snímků, neumožňuje sledování skutečného cílového objemu ani volumetrické vyhodnocení. Pro účely porovnání změny objemu v průběhu radioterapie by bylo třeba buď provést kontrolní CT na konci ozařovací série nebo k verifikaci polohy používat 3D zobrazení pomocí CBCT, jak popisuje ve své práci např. Ariyarante (Ariyarante et al., 2016).

### **6.2 Odchytky nastavení pacientů**

Přesnost nastavení pacientů závisí na konkrétních postupech a způsobu fixace pacientů na daném pracovišti, proto je důrazně doporučováno, aby každé pracoviště provedlo stanovení a analýzu přesnosti nastavení pacientů na vlastním souboru ozařovaných pacientů (Van Herk et al., 2000).

Vyhodnocení odchylek nastavení pacientů a následný výpočet systematické a náhodné chyby byly provedeny v souladu s metodikou navrženou Van Herkem (Van Herk et al., 2000). Pokud je ověření polohy pacienta a následná korekce jeho polohy prováděna při každé ozařovací frakci, pak není nezbytně nutné znát velikost nepřesnosti každodenního nastavení pacienta, protože je pokaždé zkorigována. Avšak jinou variantou, používanou na mnoha pracovištích z důvodu urychlení ozáření pacienta a snížení jeho celkové radiační zátěže, jsou protokoly, podle kterých se ověření polohy pacienta neprovádí každodenně, ale při několika počátečních frakcích, z nichž se

vypočte systematická a náhodná chyba nastavení, která se následně zkoriguje, a dále se provádí ověření polohy pouze v delších časových intervalech, například jedenkrát či dvakrát týdně. Pro přechod k takovému postupu je třeba provést vyhodnocení přesnosti nastavení tak, jak bylo provedeno v rámci této práce.

Systematická chyba v nastavení pacientů v našem souboru byla 1 mm v laterálním směru, 1,2 mm ve vertikálním a 1,5 mm v longitudinálním směru. Náhodná chyba nastavení byla 3,3 mm v laterálním směru, 4,2 mm ve vertikálním a 5 mm v longitudinálním směru. Van Haaren uvádí systematickou chybu ve svém souboru 300 pacientů 4,6 mm v laterálním směru, 2,1 mm ve vertikálním a 3,0 mm v longitudinálním směru, náhodnou chybu 3,5 mm v laterálním směru, 1,9 mm ve vertikálním a 2,2 mm v longitudinálním směru (Van Haaren et al., 2009).

Na základě stanovení systematické a náhodné chyby nastavení lze následně provést zhodnocení a případně korekci velikosti používaných bezpečnostních lemů mezi CTV a PTV (Kašáová, 2015; Van Haaren et al., 2009). K tomu však nestačí pouze vyhodnocení nepřesnosti nastavení pacienta, provedené v rámci této práce, ale i dalších typů chyb ovlivňujících celkovou nepřesnost radioterapie, např. nepřesnost zakreslení cílového objemu, intrafrakční pohyby cílového objemu a kritických orgánů apod., jak bylo zmíněno v kap. 1.5 této práce.

### **6.3 Srovnání odchylek při registraci obrazů na zrna a na kosti**

Srovnání těchto dvou typů registrace – na kosti a na zrna bylo provedeno z toho důvodu, abychom zjistili rozdíl v obou přístupech a přínos používání zlatých zrn, reprezentujících polohu prostaty, která při 2D planárním zobrazení není na snímcích viditelná, a nelze proto použít registraci přímo na prostatu. Registraci přímo na prostatu lze použít při 3D zobrazení pomocí CBCT, při němž je prostata viditelná. Z výsledků srovnání vyplývá, že zavedení zrn zpřesňuje registraci o 1 až 2,5mm: průměrný rozdíl mezi registrací obrazů na zrna (marker matching) a kostní struktury (bony structure matching) byl 1,04 mm v laterálním směru, 2,21 mm ve vertikálním směru a 2,41 mm v longitudinálním směru, přičemž maximální hodnota rozdílu mezi oběma typy registrací dosáhla až 11 mm v longitudinálním směru.

### **6.4 Dozimetrické hodnocení na základě srovnání DVH**

Dozimetrické hodnocení na základě srovnání DVH je metodou, která umožňuje kvantifikovat přínos provádění korekce polohy pacienta na základě vyhodnocení

parametrů ozařovacího plánu, a to jak parametrů charakterizujících vlastní cílový objem, tj. prostatu, tak i kritické orgány, ležící v těsné blízkosti ozařovaného objemu. Srovnání bylo provedeno pro pět pacientů

Pokud by nebyla prováděna korekce polohy pacienta, klesla by minimální dávka do cílového objemu PTV prostata průměrně o 3,88 Gy nižší. Objem prostaty pokrytý 100% předepsané dávky (V100) by se v případě neprovedení korekce polohy snížil o 6,1%, což lze považovat za signifikantní zhoršení pokrytí cílového objemu předepsanou dávkou.

Pro kritické orgány nejsou výsledky srovnání dozimetrických charakteristik tak jednoznačné. Průměrné hodnoty maximálních i středních dávek u kritických orgánů – močový měchýř, rektum, hlavice kyčelního kloubu a bulbus penisu, ve skupině hodnocených pěti pacientů vycházejí u sumace plánů s posunutým izocentrem nižší než u původního plánu. Dmean v sumaci plánů s posunem izocentra byla u močového měchýře o 0,46 Gy nižší než u původního plánu, u rekta o 0,16 Gy nižší, u hlavice kyčelního kloubu o 0,21 Gy nižší a u bulbu penisu o 2,33 Gy vyšší než u původního plánu. Nejednoznačnost výsledku může být způsobena také tím, že vzorek hodnocených pacientů byl velmi malý vzhledem k velké časové náročnosti tohoto procesu (u každého z pacientů bylo třeba vytvořit 27 alternativních plánů s posunem isocentra a provést jejich výpočet) i vzhledem k tomu, že vytváření sumace ze 27 IMRT plánů bylo pro kapacitu plánovacího systému již hraniční. Proto jsme toto vyhodnocení omezili pouze na úzkou skupinu 5 pacientů.

Přesnější zhodnocení vlivu nepřesností nastavení pacienta na dávku v cílovém objemu a kritických orgánech lze provést na základě 3D zobrazení pomocí CBCT, jak popisují např. Ariyante (Ariyante et al., 2016) nebo Alanderová (Alander et al., 2014).

## 7 ZÁVĚR

Ve své práci jsem se zaměřila na kvantitativní zhodnocení přínosu použití zlatých zrn při radioterapii prostaty u pacientů léčených na Onkologické klinice 2. Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice v Motole pomocí lineárních urychlovačů ozařovací technikou s modulovanou intenzitou svazku.

Zlatá lokalizační zrna umožňují lepší identifikaci prostaty, a tedy přesnější zaměření ozařovacích svazků vůči prostatě. Metoda korekce nastavení ozařovací polohy za použití zlatých zrn a dvojice ortogonálních snímků se jeví jako spolehlivá a rychlá, jak potvrzují i publikované práce (např. Kašaová, 2014; Van der Heide, 2007). Kvantitativní zhodnocení přínosu zlatých zrn k zpřesnění radioterapie spočívalo ve stanovení nepřesnosti každodenního nastavení pacienta, v porovnání korekce polohy pacienta srovnáním verifikačních snímků na kosti a na zrna a v závěru práce i v dozimetrickém zhodnocení přínosu korekce polohy pacienta na základě dose-volume histogramů získaných přepočtem původního ozařovacího plánu s posunem isocentra do polohy, v níž by bylo ozáření provedeno, pokud by bylo aplikováno bez korekce nastavení pomocí zlatých zrn.

V úvodu bylo provedeno vyhodnocení stability zrn v prostatě porovnáním jejich vzájemné polohy při první a poslední ozařovací frakci. Ve sledovaném souboru 50 pacientů byla v 80 % případů změna vzájemné polohy zrn v průběhu radioterapie menší než 2 mm. Ve většině zbývajících případů se jednalo o zmenšení vzdálenosti mezi zrny, což lze připsat zmenšujícímu se objemu prostaty v průběhu radioterapie.

Ve zkoumaném souboru pacientů byly vyhodnoceny odchylky každodenního nastavení pacientů se zavedenými zlatými zrny. Tyto odchylky byly při každé ozařovací frakci na základě získaných ortogonálních verifikačních snímků a jejich porovnání se snímků referenčními zkorigovány. Výsledkem statistického vyhodnocení je stanovení systematické a náhodné chyby nastavení, k níž by došlo, kdyby se neprováděla každodenní korekce polohy pacienta založená na registraci na zlatá zrna (marker-matching). Systematická chyba v nastavení pacientů byla v našem souboru 1 mm v laterálním směru, 1,2 mm ve vertikálním a 1,5 mm v longitudinálním směru. Náhodná chyba nastavení byla 3,3 mm v laterálním směru, 4,2 mm ve vertikálním a 5 mm v longitudinálním směru. Takto stanovené hodnoty systematické a náhodné odchylky nastavení lze v kombinaci s dalšími systematickými a náhodnými nepřesnostmi

radioterapeutického procesu použít pro výpočet bezpečnostních lemů mezi klinickým cílovým objemem CTV a plánovacím cílovým objemem PTV.

U vybraného vzorku 10 pacientů bylo provedeno srovnání registrace na kosti (bone-matching), která představuje standardní způsob registrace snímků u pacientů, u kterých nebyla zavedena zrna, s registrací na zrna (marker-matching). Zatímco v předchozím kroku, kdy byly vyhodnoceny absolutní přínos metody korekce nastavení polohy pacienta za použití zrn, bylo tímto srovnáním dvou typů registrací vyhodnoceno relativní zpřesnění, které přináší korekce polohy pacienta na základě zavedených zrn oproti korekci polohy pacienta na základě kostěných pánevních struktur. Registrace na zrna, reprezentující prostatu, přináší zpřesnění nastavení oproti registraci snímků na kostěné struktury průměrně o 1 mm v laterálním směru a o 2 mm ve vertikálním a longitudinálním směru.

V závěru práce byl u pěti pacientů proveden výpočet ozařovacích plánů s posunem izocentra, k němuž by došlo, kdyby nebyla provedena korekce polohy pacienta. Takto vytvořené plány byly pak porovnány s plánem původním, a to srovnáním hodnot dávek na cílové objemy i na kritické orgány. Minimální dávka do cílového objemu prostaty klesla průměrně o více než 3 Gy.

Metodiku, která byla v rámci mé práce použita pro vyhodnocení nepřesnosti nastavení pacientů ozařovaných pro karcinom prostaty, lze využít pro stanovení nepřesnosti nastavení při radioterapii jiných nádorových lokalizací. Zároveň lze danou metodiku, v této práci použitou pro vyhodnocení přínosu 2D zobrazení polohy pacienta se zavedenými zlatými zrny, v budoucnu využít i pro vyhodnocení přesnosti radioterapie prostaty na základě 3D zobrazení pomocí CBCT a výsledky z obou typů zobrazení vzájemně porovnat.

## SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ

1. ALANDER, E., et al. *Gold seed fiducials in analysis of linear and rotational displacement of the prostate bed*. Radiotherapy and Oncology 2014; 110: 256 – 260.
2. ARIYARANTE, H., et al. *Image-guided radiotherapy for prostate cancer with cone beam CT: dosimetric effects of imaging frequency and PTV margin*. Radiotherapy and Oncology 2016; 121: 103 – 108.
3. BĚLOHLÁVEK, O., JAROLÍM, L. Zobrazení karcinomu prostaty metodami nukleární medicíny. Česká urologie 2012; 16(4): 205-213. Dostupný z WWW: <<http://www.czechurol.cz/archive.php>>
4. BROŽÁK, M., KOŠINA, J., VŠETIČKA, J., HOLUB, L., HUŠEK, P., PACOVSKÝ, J. *Extraperitoneální laparoskopická radikální prostatektomie*. Urologie pro praxi. 2011; roč. 12, č. 1: 50–54. ISSN 1213-1768.
5. ČIHÁK, R. *Anatomie 2*. Praha: Grada Publishing a.s., 2002. 488 s. ISBN 80-247-0143-X
6. DOBBS, J., BARRETT, A., ASH, D. *Praktické plánování radioterapie*. První vydání. Praha: Anomal, 1992. ISBN 80-900235-8-4.
7. ĎULÍKOVÁ, Z., KUČERA, R. *PET/CT vyšetření 18F-cholinem u karcinomu prostaty*. Brněnské onkologické dny, 2004. [online]. [cit. 2016-04-06]. Dostupný z WWW: < <http://www.registracni-system.cz/abstrakta/detail.php?p=detail&id=856>> .
8. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Epidemiologické analýzy [online]. [cit. 2015-11-14]. Dostupný z WWW: <<http://www.svod.cz>> .
9. FIALA, R., ZÁŤURA, F., ŽENÍŠEK, J. *Adenokarcinom prostaty od PSA k terapii*. Praha: StudiaGeo s.r.o. 2001. ISSN: 1211-0795.
10. ICRU REPORT 50. *Prescribing, recording and reporting photon beam therapy*. Bethesda: International Commission for radiation Units and Measurements, 1993. ISBN: 0-913394-48-3.
11. ICRU REPORT 62. *Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU 50)*. Bethesda: International Commission for radiation Units and Measurements, 1999. ISBN: 0-913394-61-0.
12. KAŠAOVÁ, L. *Kvantitativní zhodnocení přínosu použití zlatých zrn při radioterapii*. Disertační práce. Univerzita obrany, Fakulta vojenského zdravotnictví, Hradec Králové. 2014.

13. KRÁLOVÁ, I. *Problematika fixace polohy pacienta při radioterapii prostaty*. Bakalářská práce. Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta. 2007.
14. KUPELIAN, P., et al. *Intraprostatic fiducials for localization of the prostate gland: monitoring intermarker distances during radiation therapy to test for marker stability*. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2005; 62: 1291-1296.
15. MARKS, L. B., et al. *Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic: The Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC)*. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2010; 76 (Supplement): S10-S19.
16. MIKULAJOVÁ, P. *Návrat kontinence po radikální prostatektomii*. Diplomová práce. Fakulta zdravotnických studií Univerzity Pardubice. Pardubice, 2011.
17. Místní radiologický standard: *CT simulátor Brilliance Big Bore*. Interní dokument Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol. 2016.
18. Místní radiologický standard: *Léčebné ozařovací techniky na lineárních urychlovačích Clinac 2100 C/D a Clinac 600 C/D*. Interní dokument Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol. 2016.
19. Místní radiologický standard: *Radioterapie nádorů prostaty*. Interní dokument Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol. 2014.
20. Místní radiologický standard: *Simulátor Acuity*. Interní dokument Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol. 2016.
21. NAŇKA, O., ELIŠKOVÁ, M. *Přehled anatomie*. Praha 5: Galén, 2009. ISBN 978-80-7262-612-0.
22. NEKULOVÁ, P. *Použití metod IGRT u pacientů s karcinomem prostaty*. Bakalářská práce. Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta. 2013.
23. Novotvary 2011 / Cancer incidence 2011. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. 2015. [online]. [cit. 2015-11-14]. Dostupný z WWW: <<http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/novotvary>> .
24. ROKYTA, R. *Fyziologie*. Druhé vydání. Praha. 2008. ISBN 80-86642-47-X.
25. SEIDL, Z. a kol. *Radiologie pro studium a praxi*. Praha: Grada Publishing, a.s., 2012. ISBN 978-80-247-4108—6.
26. SOUMAROVÁ, R., HOMOLA, L. *Intersticiální brachyterapie*. Onkologické centrum J. G. Mendela, Nový Jičín, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno. 2006. ISBN 80-210-4107-2.



27. SPURNÝ, V., ŠLAMPA, P. *Moderní radioterapeutické metody*. První vydání. Institut pro další vzdělání pracovníků ve zdravotnictví v Brně. Brno. 1999. ISBN 80-7013-267-1.
28. ŠLAMPA, P., PETERA, J., et al. *Radiační onkologie*. Galén. Praha. 2007. ISBN 978-80-7262-469-0.
29. ŠLAMPA, P. a kol. *Radiační onkologie v praxi. Čtvrté aktualizované vydání*. Masarykův onkologický ústav, Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity. Brno. 2014. ISBN 978-80-86793-34-4.
30. UICC (International Union Against Cancer). *TNM klasifikace zhoubných nádorů*. 7. vydání 2009. Česká verze 2011. Praha, 2011. ISBN: 978-80-904259-6-5.
31. VAN DER HEIDE U.A., et al. *Analysis of fiducial marker-based position verification in the external beam radiotherapy of patients with prostate cancer*. Radiotherapy and Oncology 2007; 82: 38 – 45.
32. VAN HAAREN, P.M.A., et al. *Influence of daily setup measurements and corrections on the estimated delivered dose during IMRT treatment of prostate cancer patients*. Radiotherapy and Oncology 2009; 90: 291 – 298.
33. VAN HERK, M., et al. *The probability of correct target dosage: Dose-Population Histograms for deriving treatment margins in radiotherapy*. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2000; 47: 1121-1135.

## SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

### Seznam obrázků

- Obr. 1: Sagitální řez pánví znázorňující vztah prostaty k okolním tkáním
- Obr. 2: Zonální anatomie prostaty – sagitální řez
- Obr. 3: Zonální anatomie prostaty – frontální řez
- Obr. 4 : Lymfatická drenáž prostaty
- Obr. 5 : Vývoj incidence a mortality u zhoubných nádorů prostaty v ČR v letech 1977-2012
- Obr. 6 : Věková struktura pacientů s karcinomem prostaty v ČR v letech 1977-2012
- Obr. 7: Definice ozařovaných objemů podle ICRU50
- Obr. 8: Definice ozařovaných objemů a bezpečnostních lemů dle ICRU62
- Obr. 9: Histogram měřeného rozdílu vzdálenosti zrn mezi první a poslední frakcí radioterapie
- Obr. 10: Graf odchylek nastavení pro vybraného pacienta při jednotlivých frakcích radioterapie ve směru – laterálním, vertikálním, horizontálním.
- Obr. 11: Graf průměrných a maximálních odchylek nastavení pacienta v laterálním směru (LAT) – osa x.
- Obr. 12: Graf průměrných a maximálních odchylek nastavení pacienta ve vertikálním směru (VRT) – osa y.
- Obr. 13: Graf průměrných a maximálních odchylek nastavení pacienta v longitudinálním směru (LNG) – osa z.
- Obr. 14: Histogram četností odchylek nastavení pacienta v laterálním směru.
- Obr. 15: Histogram četností odchylek nastavení pacienta ve vertikálním směru.
- Obr. 16: Histogram četností odchylek nastavení pacienta v longitudinálním směru.
- Obr. 17: Histogram rozdílů v nastavení mezi registraci obrazů na kosti a na zrna v laterálním směru
- Obr. 18: Histogram rozdílů v nastavení mezi registraci obrazů na kosti a na zrna ve vertikálním směru
- Obr. 19: Histogram rozdílů v nastavení mezi registraci obrazů na kosti a na zrna v longitudinálním směru
- Obr. 20: Porovnání DVH pro sumační plán (▲) a původní plán (■) u vybraného pacienta. Barevně jsou vyznačeny cílové objemy PTV<sub>prostate</sub> a PTV<sub>semenné vččky</sub> a kritické orgány – močový měchýř, rektum, hlavice kyčelního kloubu a bulbus penisu.
- Obr. 21: Graf porovnání minimální, střední a maximální dávky pro PTV<sub>prostate</sub> v sumačním plánu a původním plánu pro pět pacientů.
- Obr. 22: Graf porovnání dávkově -objemových parametrů V<sub>95</sub> a V<sub>100</sub> pro PTV<sub>prostate</sub> v sumačním plánu a původním plánu pro pět pacientů.
- Obr. 23: Graf porovnání minimální, střední a maximální dávky pro PTV<sub>semenné vččky</sub> v sumačním plánu a původním plánu pro pět pacientů.
- Obr. 24: Graf porovnání dávkově-objemových parametrů V<sub>95</sub> a V<sub>100</sub> pro PTV<sub>semenné vččky</sub> v sumačním plánu a původním plánu pro pět pacientů.
- Obr. 25: Porovnání střední a maximální dávky pro rektum v sumačním plánu a původním plánu pro pět pacientů.
- Obr. 26: Dávkově-objemové parametry V<sub>50</sub>, V<sub>60</sub> a V<sub>65</sub> pro rektum v sumačním plánu a původním plánu pro pět pacientů.
- Obr. 27: Radioterapeutický simulátor Acuity EX (zdroj: FN Motol)
- Obr. 28: Lineární urychlovač Clinac 2100 C/D s přídatným kilovoltážním systémem (OBI) (zdroj: FN Motol)
- Obr. 29: Vicelamelový kolimátor – MLC (zdroj: www.varian.com)
- Obr. 30: Elektronický portálový zobrazovací systém (EPID) – panel s detektorem (zdroj: FN Motol)
- Obr. 31: Značkovač tkáně BiomarC® Gold používaný na Onkologické klinice
- Obr. 32: CT simulátor Brilliance Big Bore (zdroj: FN Motol)
- Obr. 33: Plánovací CT - standardní poloha pacienta při radioterapii prostaty (zdroj: FN Motol)

- Obr. 34: Předozadní snímek pánve s viditelnými zrny zavedenými do prostaty (vlastní zdroj)  
Obr. 35: Boční snímek pánve s viditelnými zrny zavedenými do prostaty (vlastní zdroj)  
Obr. 36: Ozařovací plán - radioterapie prostaty technikou IMRT (vlastní zdroj)  
Obr. 37: Měření vzdálenosti mezi zrny v předozadní projekci (vlastní zdroj)  
Obr. 38: Měření vzdálenosti mezi zrny v boční projekci (vlastní zdroj)

## Seznam tabulek

Tabulka 1: Objemy pro plánování radioterapie

Tabulka 2: Předpis dávky na jednotlivé objemy a frakcionace v závislosti na rizikové skupině

Tabulka 3: Četnost odchylek nastavení v laterálním, vertikálním a longitudinálním směru

Tabulka 4: Stanovená systematická chyba  $\Sigma_{\text{set-up}}$  a náhodná chyba nastavení  $\sigma_{\text{set-up}}$  pacientů ozařovaných pro karcinom prostaty se zavedenými zrny

Tabulka 5: Průměrná a maximální hodnota absolutních hodnot rozdílů mezi odchylkami získaných registrací obrazů na zrno a na kosti v laterálním, vertikálním a longitudinálním směru

Tabulka 6: Srovnání sumačních plánů a původních plánů pro kritické hodnoty

## Seznam použitých zkratek

Zkratka	Název
3DCRT	3D konformní radioterapie (3D Conformal Radiotherapy)
BED	biologicky ekvivalentní dávka
BRT	brachyterapie
CBCT	CT s kuželovitým svazkem (Cone-beam CT)
CT	počítačová tomografie (Computed Tomography)
CTV	klinický cílový objem (Clinical Target Volume)
DRE	vyšetření per rectum (digital rectal examination)
DRR	Digitálně rekonstruovaný radiogram (digitally reconstructed radiogram)
DVH	dávkově-objemový histogram (dose-volume histogram)
EPID	elektronický portálový zobrazovací systém (Electronic Portal Imaging Device)
GS	Gleasonovo skóre
GTV	objem makroskopického nádoru, nádorový objem (Gross Tumor Volume)
HART	hypofrakcionovaná akcelerovaná radioterapie
HDR	vysoký dávkový příkon (high-dose rate)
ICRU	Mezinárodní komise pro jednotky a měření záření (International Commission on Radiation Units and Measurements)
IGRT	radioterapie řízená obrazem (Image Guided Radiotherapy)
IMRT	radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (Intensity Modulated Radiotherapy)
kV	kiloVolt, kilovoltážní
MLC	vícelamelový (mnoholamelový) kolimátor (multileaf collimator)
MR	magnetická rezonance
MV	megaVolt, megavoltážní
OIS	onkologický informační systém (Oncology Information System)
PET	pozitronová emisní tomografie
PSA	prostatický specifický antigen
PTV	plánovací cílový objem (Planning Target Volume)
RAPE	radikální prostatektomie
SIB	simultánní integrovaný boost
SSD	vzdálenost zdroj – kůže (Source – Skin Distance)
TRUS	transrektální ultrasonografie
US, USG	ultrazvuk, ultrasonografie
VMAT	objemově modulovaná rotační terapie (Volumetric Modulated Arc Therapy)

## PŘÍLOHY



Obr. 27: Radioterapeutický simulátor Acuity EX (zdroj: FN Motol)



Obr. 28: Lineární urychlovač Clinac 2100 C/D s přídavným kilovoltážním systémem (OBI) (zdroj: FN Motol)

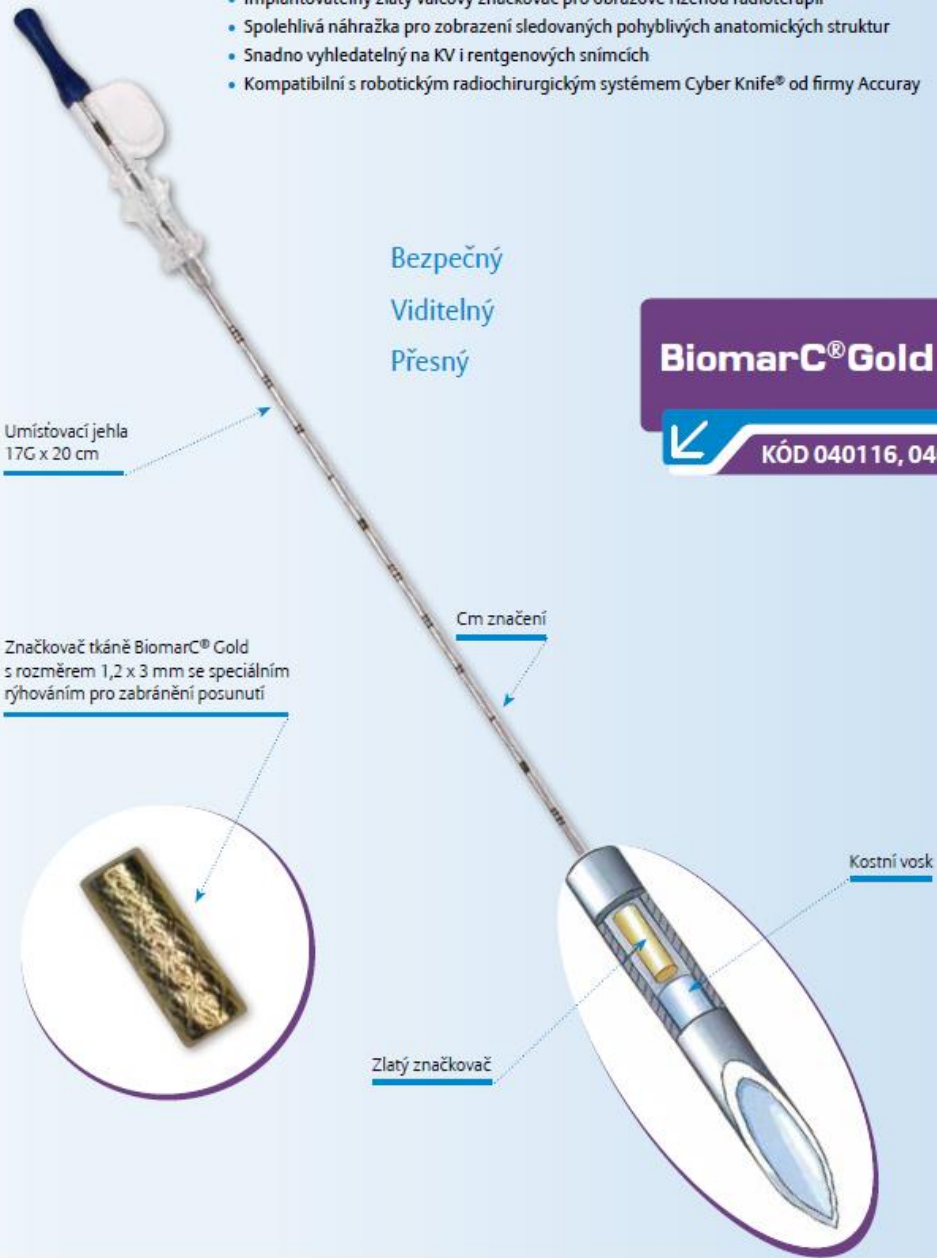


Obr. 29: Vícemelový kolimátor – MLC (zdroj: [www.varian.com](http://www.varian.com))



Obr. 30: Elektronický portálový zobrazovací systém (EPID) – panel s detektorem (zdroj: FN Motol)

- Implantovatelný zlatý válcový značkovač pro obrazově řízenou radioterapii
- Spolehlivá náhražka pro zobrazení sledovaných pohyblivých anatomických struktur
- Snadno vyhledatelný na KV i rentgenových snímcích
- Kompatibilní s robotickým radiochirurgickým systémem Cyber Knife® od firmy Accuray



Obr. 31: Značkovač tkáně Biomarc® Gold používaný na Onkologické klinice  
(zdroj: informační leták společnosti Aptum)

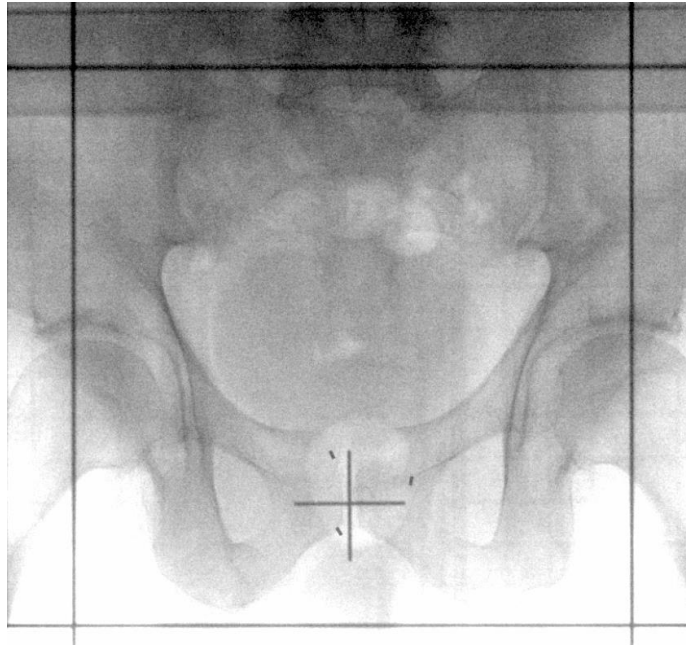


Obr. 32: CT simulátor Brilliance Big Bore (zdroj: FN Motol)

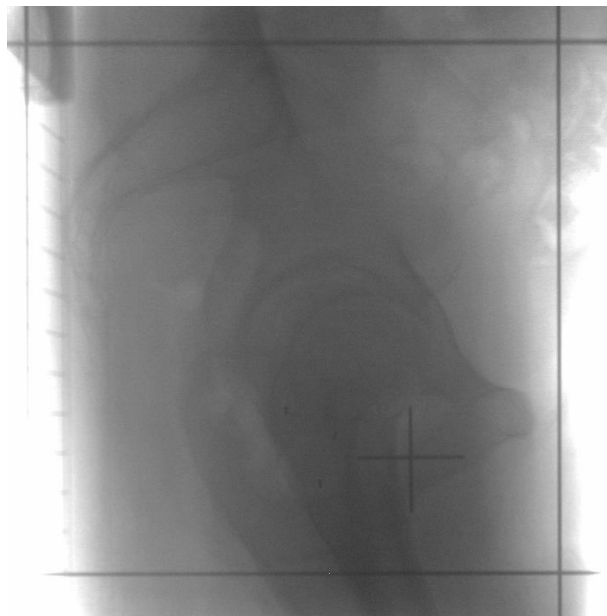


Obr. 33: Plánovací CT - standardní poloha pacienta při radioterapii prostaty (zdroj: FN Motol)





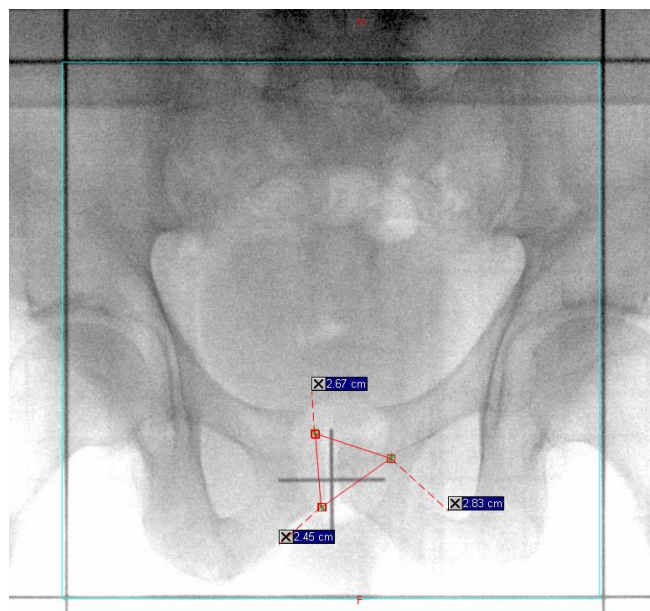
Obr. 34: Předozadní snímek pánve s viditelnými zrny zavedenými do prostaty (vlastní zdroj)



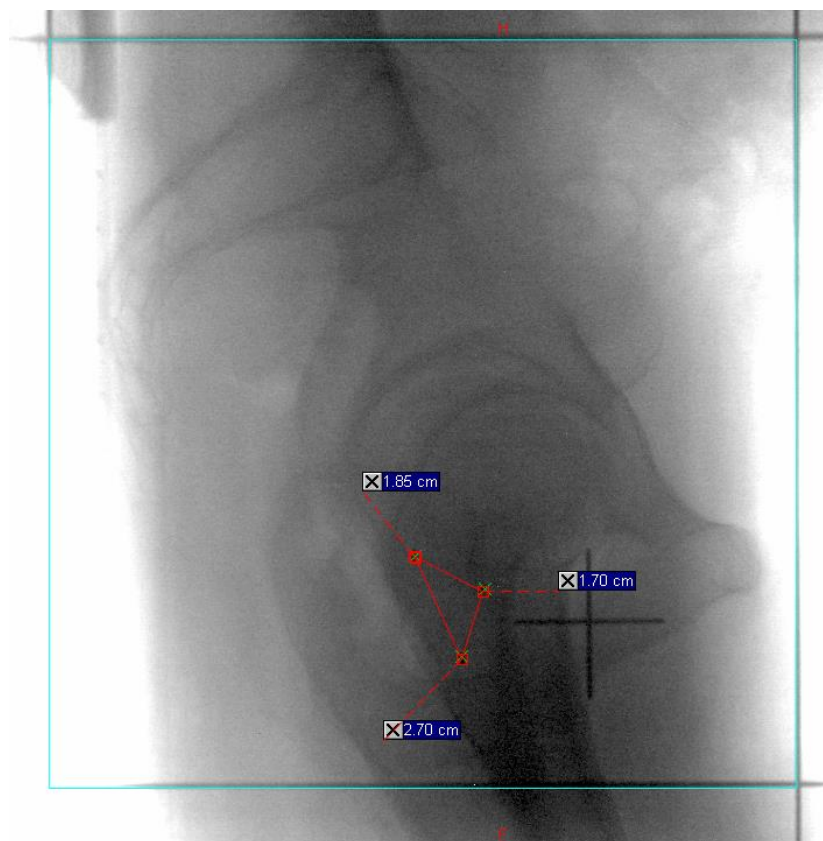
Obr. 35: Boční snímek pánve s viditelnými zrny zavedenými do prostaty (vlastní zdroj)



Obr. 36: Ozařovací plán - radioterapie prostaty technikou IMRT (vlastní zdroj)



Obr. 37: Měření vzdálenosti mezi zrny v předozadní projekci (vlastní zdroj)



Obr. 38: Měření vzdálenosti mezi zrnny v boční projekci (vlastní zdroj)