



Zdravotně
sociální fakulta
Faculty of Health
and Social Studies

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

JIHOČESKÁ UNIVERZITA V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH
ZDRAVOTNĚ SOCIÁLNÍ FAKULTA

Ústav radiologie, toxikologie a ochrany obyvatelstva

Bakalářská práce

Vývoj radioterapie karcinomu prostaty od 80. let po současnost

Vypracovala: Mgr. Markéta Suchanová
Vedoucí práce: Mgr. Eva Stýblová

České Budějovice 2016

Abstrakt

Karcinom prostaty (CaP) je jednou z nejběžnějších rakovin mužů. Jedná se o onemocnění s celosvětově rostoucí incidencí, v České Republice se za posledních 20 let ztrojnásobila. Nárůst mortality není zdaleka tak rychlý, ale po karcinomu plic a kolorekta je třetí nejčastější příčinou smrti na zhoubný novotvar u mužů. V léčbě CaP se jako standardní metody uplatňuje aktivní sledování, chirurgická radikální prostatektomie, brachyterapie a zevní radioterapie s případnou hormonální terapií. Radioterapie zaujímá v léčbě CaP nezastupitelné postavení. Užívá se jako kurativní léčba u lokalizovaného CaP nízkého a středního rizika. V případě vysokého rizika a lokálně pokročilých nádorů převažuje její kombinace s hormonální terapií, která zlepšuje kontrolu nádoru a celkové přežití pacientů. Zevní radioterapie se používá také v některých případech adjuvantně po radikální prostatektomii, dále jako záchranná léčba při biochemickém relapsu po operaci či jako paliativní léčba u generalizovaného onemocnění.

Radioterapie CaP se stále zdokonaluje. Velký pokrok znamenalo plánování radioterapie s využitím CT a kalkulace rozložení dávky v prostoru pomocí konformní techniky 3D-CRT. Tu zdokonalila technika IMRT, která využívá, kromě tvarování svazku záření, i modulaci intenzity svazku. IMRT s sebou přinesla i možnost aplikovat nehomogenní distribuci dávky do cílového objemu technikou SIB. Díky metodě IGRT, která verifikuje polohu pacienta a koriguje nepřesnosti nastavení, se ozařování posunulo na vyšší úroveň kvality a bezpečnosti. V plánování radioterapie hrají významnou roli moderní zobrazovací metody jako je CT, MR a PET s využitím fluorocholin, který dosahuje výborných výsledků především při odhalování lokálních recidiv a metastáz CaP. Nové ozařovací metody nadále zlepšují a zpřesňují radioterapii CaP. Jedná se např. o robotickou radioterapii SBRT, kdy je prostata ozařována z desítek až stovek polí malé velikosti, s velmi přesným vykreslením dávky okolo cílového objemu a neustálou IGRT kontrolou v průběhu ozařování. RapidArc je vysoce konformní radioterapie s modulovaným svazkem, který je dodán v jednom kyvu ramene

lineárního urychlovače, jde o dynamickou IMRT. Helikální tomoterapie je další formou pohybové radioterapie IMRT technikou, jedná se o lineární urychlovač se spirální distribucí dávky, přístroj v sobě kombinuje malý urychlovač s principem CT. Předmětem dalšího zkoumání se slibnými výsledky je hypofrakcionovaná radioterapie CaP. V oblasti plánování radioterapie se vývoj ubírá směrem k adaptivní radioterapii, kdy se ozařovací plán mění v průběhu léčby dle individuálních změn v cílovém objemu. Inovativní technikou je v léčbě CaP protonová terapie (PT), která má jednoznačně výhodnější fyzikální vlastnosti než jakákoliv technika fotonové radioterapie. Na úrovni klinické jsou výsledky slibné, ale je zapotřebí dalšího důkladného výzkumu. Mezi výhody, které PT přináší, patří lepší dávková distribuce a příznivější profil GI a GU toxicity, kromě toho je popisováno i zachování potence u 94 % pacientů.

Cílem této práce je poskytnout přehled o vývoji radioterapie CaP od 80. let. Dále zhodnotit výskyt postradiačních komplikací u pacientů s CaP po ozáření technikou IMRT a při použití protonové terapie. Byla použita metodika sekundární analýzy dat na základě studia dostupných informací z odborné literatury a internetových pramenů. Praktické informace byly získány při návštěvách Radioterapeutického úseku Onkologického oddělení Nemocnice České Budějovice a.s. (NČB) a Proton Therapy Center Czech s.r.o. (PTC). Průběh radioterapeutické léčby pacientů s CaP byl zjištěn metodou pozorování, cenné informace pak byly získány rozhovory s MUDr. Vančurovou a MUDr. Vítkem Ph.D., MBA. Dále byla provedena analýza výskytu akutních a pozdních postradiačních komplikací u pacientů s CaP léčených v těchto zařízeních. Akutní i pozdní toxicita byla hodnocena u potíží genitourinárních (GU) a gastrointestinálních (GI) dle RTOG/EORTC stupnice, konkrétní potíže pak podle škály CTCAE v. 4.0. Celkový výskyt postradiačních komplikací v NČB a PTC byl podroben testové statistice formou nepárového t testu s hladinou významnosti 0,05. Zkoumaným souborem bylo 30 pacientů s CaP ozařovaných v NČB a 30 pacientů z PTC s CaP nízkého, středního i vysokého rizika.

Výsledky korelují s poznatky z odborné literatury o významném šetření zdravých tkání díky PT v porovnání s fotonovou terapií. U pacientů v NČB byla

průměrná dávka na rektum 40,7 Gy a na močový měchýř 39,4 Gy. U pacientů léčených v PTC byla průměrná dávka na rektum 13,2 Gy a na močový měchýř 11,1 Gy. S tím souvisí i výskyt postradiačních komplikací. Akutní GU a GI toxicita 2. a vyššího stupně se v NČB vyskytla u 33 % a 23,3 %. Při mediánu sledování 22 měsíců byla v NČB incidence pozdní GU toxicity 2. a vyššího stupně 13,3 % a pozdní GI toxicita 2. a vyššího stupně 26,7 %, což převyšuje výskyt nežádoucích účinků popisovaný v literatuře. V NČB se navíc vyskytla ve zvýšené míře pozdní GI toxicita stupně 3 a 4 u 10 %, tj. u 3 pacientů. Kromě toho u 1 pacienta léčeného v NČB došlo 1,5 roku po ukončení radioterapie ke generalizaci onemocnění. U pacientů léčených v PTC se toxicita 3. a vyššího stupně neobjevila. Akutní GU a GI toxicita 2. stupně se zde vyskytla u 13,3 % a 6,7 %. Při mediánu sledování 21,5 měsíce byla v PTC incidence pozdní GI toxicity 2. stupně 3,3 %, pozdní GU toxicita se objevila pouze stupně 1 u 13,3 %. Byl zjištěn statisticky podložený rozdílný výskyt postradiačních komplikací u zkoumaných pacientů v NČB a PTC. Hypotéza, že PT snižuje výskyt postradiačních komplikací u pacientů s CaP ve srovnání s technikou ozařování IMRT, byla potvrzena.

Součástí moderní radioterapie CaP by mělo být využití IGRT metod k systematické verifikaci pozice pacienta a cílového objemu před či během každé frakce ozařování spojené s korekcí nepřesnosti nastavení. Bylo zjištěno, že se prostata v průběhu dne i během ozařování může značně pohybovat. Z tohoto důvodu lze doporučit využívání CBCT, které je v NČB nově součástí jejich lineárních urychlovačů, k ověření polohy prostaty před každým jednotlivým ozářením. Tato práce poskytla ucelený pohled na léčbu CaP a může posloužit k zvýšení informovanosti o postradiačních komplikacích u pacientů s CaP. Hlavní přínos této práce lze spatřit v předložení srovnání standardně používaného radioterapeutického přístupu se slibnou alternativou, které je možné využít jako podkladu pro další studie.

Klíčová slova: IMRT, karcinom prostaty, nežádoucí účinky, protonová terapie, radioterapie

Abstract

Prostate cancer (CaP) remains the most common cancer diagnosed in men. This disease has worldwide increasing incidence. In the Czech Republic incidence has tripled during the last 20 years. The increase of the mortality is much more slower, but CaP is still the third leading cause of cancer-related death in men. CaP treatment management options may include active surveillance, radical prostatectomy, brachytherapy and external beam radiation therapy. The radiotherapy occupies an irreplaceable position. It is used as a curative therapy for clinically localized CaP with a low and intermediate risk. In the case of high risk CaP and locally advanced tumors are often treated with the addition of the hormonal therapy, which enhances tumor control and overall patient's survival. The radiotherapy is also used in some cases as an adjuvant treatment following a radical prostatectomy, as well as a salvage therapy in a biochemical relapse or as a palliative treatment if the cancer progresses.

The CaP radiotherapy is still improving. The great progress in the treatment planning came with a CT and a calculation of the dose distribution using the 3D conformal radiotherapy. The 3D-CRT allows a smaller amount of a rectum and a bladder to be treated, by shaping the high-dose volume to the prostate. The IMRT is an advanced technique, which allows for the radiation dose to conform more precisely to the 3D shape of the tumor by modulating the intensity of the radiation beam. Also it allows to apply the inhomogeneous radiation distribution to the target volume using the SIB technique. The IGRT is the use of an imaging during the radiation therapy to improve the precision and accuracy of treatment delivery and to verify the position of the patient. The modern imaging methods such as CT, MR and PET play an important role in the radiotherapy planning. The PET using fluorocholin provides excellent results especially in the detection of the local recurrence and metastases. There are a number of the new advanced techniques, which improve CaP radiotherapy. SBRT uses the advanced imaging techniques to deliver a targeted radiation dose to the tumor with the millimeter precision. The tumor is irradiated from the tens

to the hundreds of small fields. Throughout the treatment, the intensity and direction of the beams are constantly modulated and also adjusted for any movement from the digestion. RapidArc is a highly conformal radiotherapy with intensity modulated beam that delivers a precisely-sculpted 3D dose distribution with a 360-degree rotation of the gantry in a single or multi-arc treatment. Another dynamic IMRT is a helical tomotherapy. It is a combination of a linear accelerator and CT with spiral distribution of the dose. The hypofractionated radiation therapy is a promising subject for the further examination. The radiation treatment planning aims to adaptive radiotherapy, which is the adjustment of the treatment planning during the course of radiation to the account for the anatomic changes and improve the therapeutic index. Proton therapy (PT) is an innovative technique in the treatment of CaP. It has unambiguously favorable physical properties than any photon radiotherapy. The clinical results are hopeful but further thorough examination is needed. PT offers better dose distribution, a low risk of GI and GU toxicity and potency preservation of 94 % of patients.

The aim of this study is to provide an overview of the development of CaP radiotherapy from the 80s till the present day. The specific objective of the study is to assess the incidence of the radiation-related complications (RRC) in patients with CaP treated with IMRT and PT. Among the methods of processing this thesis was using secondary data analysis. Practical information were obtained during the visits to the Department of the Radiation Oncology at the Hospital Ceske Budejovice a.s. (NCB) and the Proton Therapy Center Czech s.r.o. (PTC). During these visits was observed the radiotherapeutic treatment of the patients with CaP and valuable information were obtained through interviews with Mrs. Vančurová, MD and Mr. Vitek, MD., Ph.D., MBA This study analysed the incidence of the acute and late RRC in patients with CaP treated in these facilities. The acute and late side effects was assessed for genitourinary (GU) and gastrointestinal (GI) toxicity using RTOG / EORTC score. The specific problems were measured with the CTCAE v.4.0 scale. The overall incidence of the RRC at CNB and PTC was subjected to the statistical

hypothesis testing using a two-sample unpaired t-test with the significance level of 0.05. The examined sample consisted of the 30 patients with CaP irradiated at NCB and the 30 patients from PTC with low, intermediate and high risk CaP.

The results correlate with knowledge of the professional community on the significant sparing of the healthy tissue through PT compared to the photon therapy. For the patients from NCB the rectum mean dose was 40,7 Gy and the mean dose of bladder was 39,4 Gy. For the patients treated at PTC the mean dose to the rectum was 13,2 Gy and to the bladder 11.1 Gy. This is related to the incidence of the RRC. Acute GU and GI toxicities Grade 2+ occurred in 33 % and 23,3 % of the patients treated in NCB. With a median follow-up of 22 months there was late GU toxicity Grade 2+ in 13,3 %. Late GI toxicity Grade 2+ occurred in 26,7 %, which exceeds incidence of the RRC described in the literature. Incidence of late GI toxicity Grade 3 and 4 was also increased, it appeared in 10 % (3 patients). Furthermore in one case cancer reoccurred and metastasized one and half year after the radiotherapy. In PTC no acute or late Grade 3+ toxicities were observed. Acute GU and GI toxicities Grade 2 occurred in 13,3 % and 6,7 %. After median follow-up of 21,5 months there was incidence of late GI toxicity Grade 2 3,3 %, late GU toxicity appeared only Grade 1 in 13,3 %. There was found statistically significant difference in occurrence of RRC in patients treated in NCB and PTC. The hypothesis that PT reduces the incidence of the radiation side-effects compared to the IMRT technique in the patients with the prostate cancer was confirmed.

In the modern radiotherapy for CaP should be used IGRT techniques for systematic verification of the target volume. The prostate can move greatly during the day. It is recommended using CBCT, which is part of new linear accelerators at NCB, to check the position of the prostate before each irradiation. This study provides an overview of the treatment of CaP and may serve to increase of awareness of the RRC. The main contribution can be seen in the comparison of a standard approach with a promising alternative.

Keywords: IMRT, prostate cancer, proton therapy, radiotherapy, side effects

Prohlášení

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci 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 kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích dne 2. 5. 2016

.....
Mgr. Markéta Suchanová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala Mgr. Evě Stýblové za vedení mé bakalářské práce, konzultace a cenné rady.

Dále bych chtěla poděkovat MUDr. Janě Vančurové z radioterapeutického úseku Nemocnice České Budějovice a.s., MUDr. Pavlu Vítkovi Ph.D., MBA a MUDr. Jiřímu Kubešovi Ph.D. z Protonového centra za jejich ochotu a věnovaný čas.

OBSAH

Úvod	11
1 Teoretická část	12
1.1 Karcinom prostaty	12
1.1.1 Anatomie	12
1.1.2 Epidemiologie, etiologie	13
1.1.3 Diagnostika, histopatologie	14
1.1.4 TNM klasifikace	16
1.2 Léčba karcinomu prostaty	17
1.2.1 Konzervativní léčebné postupy	19
1.2.2 Chirurgická léčba	19
1.2.3 Hormonální léčba	20
1.3 Vývoj radioterapie karcinomu prostaty	21
1.3.1 Konformní radioterapie	22
1.3.2 IMRT	24
1.3.3 IGRT	25
1.3.4 Nové technologie a metody v radioterapii	28
1.3.5 Protonová terapie	31
1.3.6 Brachyterapie	35
1.4 Nežádoucí účinky radioterapie karcinomu prostaty	37
2 Hypotézy a metodika výzkumu	41
2.1 Hypotéza	41
2.2 Metodika výzkumu	41
2.2.1 Zkoumaný soubor	42
3 Výsledky	43
3.1 Radioterapie karcinomu prostaty v NČB	43
3.2 Radioterapie karcinomu prostaty v PTC	47
3.3 Srovnání radioterapie karcinomu prostaty v NČB a PTC	50
3.4 Výskyt postradiačních komplikací v NČB a PTC	54
4 Diskuze	60
5 Závěr	65
6 Seznam informačních zdrojů	68
7 Seznam tabulek, grafů a obrázků	71
7.1 Seznam tabulek	71
7.2 Seznam grafů	71
7.3 Seznam obrázků	71
8 Přílohy	72

ÚVOD

Karcinom prostaty je v současné době celosvětově považován za jeden z hlavních medicínských problémů mužské populace. Jde o onemocnění s neustále rostoucím počtem nově zachycených případů po celém světě. V České Republice se za posledních 20 let jeho incidence ztrojnásobila. Po kožních nádorech se jedná o druhé nejčastější maligní onemocnění mužů u nás. Nárůst mortality není zdaleka tak rychlý, ale po karcinomu plic je druhou nejčastější příčinou smrti na zhoubný novotvar u mužů. Jedná se o typické onemocnění vyššího věku s největším počtem pacientů ve věku od 70 do 80 let, vzrůstá však i výskyt u mladších mužů již od 40 let. Mnohdy se jedná o pomalu rostoucí karcinom, který dlouhou dobu nemusí nemocným působit potíže. Při autopsii padesátiletých mužů, kteří zemřeli na jiné onemocnění, byl nalezen u 30 % z nich, v případě osmdesátiletých mužů se záchyt blíží 100 %. Vysoký nárůst incidence karcinomu prostaty souvisí s lepší detekcí onemocnění pomocí krevních testů a vyšetření per rectum. Existují dva různé úhly, jak nahlížet na screening tohoto onemocnění. Na jednu stranu umí odhalit ještě asymptomatická stádia a může nemocnému zachránit život. Na druhou stranu detekuje i karcinomy, které by svému nositeli nezpůsobily žádnou škodu, ale jejich následná léčba je spjata s rizikem řady nežádoucích účinků, které vedou ke snížení kvality života.

V léčebné strategii rakoviny prostaty se uplatňuje řada modalit. Výsadní postavení v ní zaujímá zevní radioterapie, která se používá jako léčba kurativní, adjuvantní, záchranná při relapsu onemocnění či jako léčba paliativní. Cílem této práce je poskytnout přehled o vývoji radioterapie karcinomu prostaty od 80. let.

Vzhledem k výše uvedenému, pokládám za velmi důležité minimalizovat nežádoucí účinky radioterapie karcinomu prostaty. Proto si má práce dále klade za cíl zhodnotit výskyt postradiačních komplikací u pacientů s karcinomem prostaty po ozáření technikou IMRT a při použití protonové terapie.

1 TEORETICKÁ ČÁST

1.1 Karcinom prostaty

Karcinom prostaty (CaP) je v současné době pokládán za jeden z hlavních medicínských problémů mužské populace. Postihuje velké množství mužů od čtyřicátníků až po seniory a výrazně ovlivňuje kvalitu nebo i délku jejich života (1).

1.1.1 Anatomie

Prostata neboli žláza předstojná je nepárový svalově žláznatý orgán, který je součástí mužského pohlavního ústrojí. Nachází se na počátku močové trubice pod močovým měchýřem, pod prostatou je přední stěna konečníku. Makroskopicky má prostata tvar ventrodorzálně oploštěného kužele. Skládá se z *basis prostatae*, která směřuje kraniálně k močovému měchýři a těsně k němu přiléhá, dále z *apex prostatae*, který směřuje dolů a dopředu k diaphragma urogenitale. Bazí, apexem a dále pak samostatně v *pars prostatica urethrae* probíhá močová trubice, která rozděluje prostatu na preurethrální a retrourethrální část. Na příčném řezu prostaty lze rozlišit *lobus dexter et sinister*, dále ve střední preurethrální části najdeme *isthmus prostatae*, který je tvořen pouze svalovinou a vazivem bez žláz, a nakonec ve střední části retrourethrálně *lobus medius*. Povrch prostaty je tvořen vazivovým obalem *capsula prostatica*, který ji spojuje s okolními tkáněmi. *Capsula prostatica* se skládá ze dvou vrstev, mezi nimiž je žilní pletěň *plexus venosus prostaticus*. Nervové zásobení prostaty pochází z pánevních sympatických pletení (2,3,4).

Prostatou šikmo od shora dolů prochází chámovod, v této části nazývaný *ductus ejaculatorius*. Prostata je tvořena 30 až 50 drobnými tuboalveolárními žlázkami, které ústí spolu s ductem ejaculatorii a semennými vajíčky do urethry v její prostatické části v místě zvaném *colliculus seminalis*. Jedná se o vyvýšeninu na zadní stěně urethry, kde se nachází 15-30 otvůrků pro vyústění. Mezi žlázkami je hladká svalovina, která se podílí na jejich vyprazdňování. *Vesiculae seminales* - semenné vajíčky jsou párové přídatné žlázy mužského

pohlavního ústrojí, označované také jako *glandulae vesiculosae* – měchýřkové žlázy. Semenné vajíčky mají 4-5 cm dlouhý, protáhlý tvar. Leží šikmo laterokraniálně nad prostatou, mezi močovým měchýřem a konečníkem, laterálně od ampulárního úseku chámovodu. Semenné vajíčky vzhledem ke své poloze mohou být vyšetřeny pohmatem per rectum. Váček je tvořen asi 15 cm dlouhým mnohočetně stočeným kanálkem, díky němuž má povrch žlázy hrboletý vzhled (2,4). Vývod semenného vajíčku – *ductus excretorius* se spojuje s chámovodem těsně před jeho zanořením do prostaty. Sekret semenných vajíčků odchází z těla při ejakulaci a tvoří 50 – 80% objemu ejakulátu. Sekret je mírně alkalický a obsahuje fruktózu, která zajišťuje zdroj energie pro pohyblivost spermií, prostaglandiny stimulující činnost hladké svaloviny ženských pohlavních orgánů a řadu bílkovin. Sekrece je závislá na testosteronu (2,3).

Funkcí prostaty je produkce sekretu, který se vylučuje na začátku ejakulace a obsahuje látky nutné pro činnost spermií. Tento sekret tvoří 15-30 % objemu ejakulátu, je tekutý, bezbarvý, kyselé reakce (pH 6,4) a obsahuje zinek, kyselinu citrónovou, prostaglandiny, polyaminy – spermin a spermidin, imunoglobuliny, kyselou fosfatázu a proteázy. Zinek ovlivňuje metabolismus testosteronu v prostatě, kyselina citrónová slouží jako pufr, prostaglandiny stimulují svalovinu dělohy, spermin ovlivňuje pohyblivost spermií a jejich schopnost oplození vajíčka, proteázy působí řídnutí ejakulátu (2,4,5). Ke svému růstu a správné funkci potřebuje prostata mužské pohlavní hormony, především testosteron. Ten je v prostatě díky enzymu 5-alfa reduktáze přeměňován na účinnější dihydrotestosteron, který působí na žlázové buňky a udržuje prostatu v činnosti. Se stoupajícím věkem se snižuje schopnost prostaty dihydrotestosteron odbourávat, což má za následek růst a novotvorbu žlázek. Tento nárůst žlázek nejčastěji v lobus medius se projevuje častým onemocněním – hyperplazií prostaty, která mechanicky omezuje vyprazdňování močového měchýře (2,5).

1.1.2 Epidemiologie, etiologie

Karcinom prostaty je onemocnění s celosvětově rostoucím počtem nově zachycených případů. V České Republice se za posledních 20 let jeho incidence ztrojnásobila. V roce 2011 bylo u nás hlášeno 6964 nově vzniklých případů, to

odpovídá 135,1 případů na 100 000 mužů. CaP tak předstihl karcinom plic a je po kožních nádorech druhou nejčastější malignitou u mužů v České Republice. Nárůst mortality není zdaleka tak rychlý, v roce 2011 bylo hlášeno celkem 1314 úmrtí na toto onemocnění, což odpovídá 25,5 případů na 100 000 mužů, viz příloha č. 1. CaP byl po rakovině plic a kolorektálním karcinomu třetí nejčastější příčinou smrti na zhoubný novotvar u mužů (6,7). Vysoký nárůst incidence CaP souvisí s lepší detekcí tohoto onemocnění. Za posledních třicet let se celkové pětileté přežití u tohoto onemocnění zvýšilo z 68 % na současných téměř 100 % (8). Incidence CaP vzrůstá s věkem, jde o typické onemocnění vyššího věku, nejvíce pacientů je ve věku od 70 do 80 let, vzrůstá však i výskyt ve věkové skupině 50-59 let. Mezi 40 - 50 lety je výskyt CaP nízký, před čtyřicátým rokem života jde o vzácné případy. Ne všem nemocným však CaP působí obtíže. Při autopsii padesátiletých mužů, kteří zemřeli na jiné onemocnění, byl nalezen u 30 % z nich. V případě osmdesátiletých mužů se záchyt blíží 100 % (9,10).

Mechanismus vzniku CaP doposud nebyl objasněn, avšak je známo, že pro jeho vznik a rozvoj je nutná přítomnost androgenů. Mezi hlavní rizikové faktory patří rostoucí věk, rasa – kdy riziko je významně vyšší u černochů, střední u bělochů a nejnižší u asiátů, a nakonec pozitivní rodinná anamnéza. Riziko rozvoje CaP se také dává do souvislosti se stravou bohatou na živočišné tuky a nízkým obsahem sóji (7,9).

1.1.3 Diagnostika, histopatologie

95 % maligních nádorů prostaty tvoří *acinární adenokarcinom*. Z velké většiny vzniká v periferní zóně prostaty, a proto také v počátečním stádiu nemusí nemocnému působit žádné subjektivní potíže. Pouze 20 % adenokarcinomů vzniká v přechodné zóně a 10 % v zóně centrální. Vzácně se v prostatě mohou objevit sarkomatoidní karcinomy, neuroendokrinní nádory, či primární lymfom prostaty. Asymptomatický průběh onemocnění je spjat kromě periferní lokalizace v prostatě také s pomalým růstem nádoru (7,11). V případě centrálního růstu nádor způsobuje obtíže s močením, které jsou označovány jako LUTS (Lower Urinary Tract Symptom). Patří k nim obtížné a časté močení. Ve většině případů se však tyto symptomy objeví až v pokročilém stádiu onemocnění. Mezi pozdní

příznaky patří hematurie při prorůstání karcinomu do močové trubice. V případě dráždění spodiny močového měchýře se objevují iritační příznaky. CaP metastazuje do regionálních uzlin v malé pánvi, především do zevních a vnitřních ilických uzlin a do uzlin uložených u kosti křížové. Metastázy nejčastěji vznikají v kostech pánve, páteře a hrudního koše. Lokálně může nádor prorůstat do spodiny měchýře a do konečníku (7,9,10).

Mezi základní a zároveň screeningové vyšetřovací metody patří digitální rektální vyšetření (DRE) a stanovení hladiny prostatického specifického antigenu (PSA). Měly by být součástí každoročních prohlídek mužů nad 50 let. PSA je glykoprotein, který je produktem epiteliálních buněk prostaty, většina z něho se stává součástí spermatu a zajišťuje zkapalnění ejakulátu. V séru je přítomen ve formě volné nebo vázané. Hladina PSA nemusí být zvýšená pouze u CaP, ale i u benigní hyperplazie a u zánětů prostaty. Dočasně mohou PSA zvýšit i operační výkony na prostatě, akutní zástava močení, masáž nebo biopsie prostaty. Za normální hodnoty pokládáme hladinu PSA v séru do 4 ng/ml, rozmezí mezi 4-10 ng/ml označujeme jako šedou zónu. Hodnota PSA koreluje s rasou, věkem pacienta a objemem prostaty. Přestože PSA není přímo specifický marker, má většina nemocných s karcinomem prostaty jeho hladinu zvýšenou (9,10,12).

Vyšetření per rectum a stanovení hladiny PSA jsou velice užitečné metody, které dokáží odhalit i asymptomatický karcinom, avšak vedou pouze k podezření přítomnosti nádoru. K stanovení diagnózy je třeba histologické verifikace pomocí *transrektální sonografie* (TRUS) a biopsie prostaty. TRUS umožňuje zobrazení semenných váčků, prostaty a její vztahy k okolním strukturám, lze ji také využít k výpočtu objemu prostaty. Nádorové ložisko se nejčastěji zobrazuje jako hypoechogenní léze, ale často je jeho zobrazení problematické, pomoc nám v takovém případě může vyšetření magnetickou rezonancí (MR) (9,11,12). *Punkční biopsie prostaty* se provádí bioptickou pistolí transrektální cestou pod sonografickou kontrolou. Počet odebraných vzorků tkáně se může lišit, běžně se odebírá 8 (oktantová biopsie) až 14 vzorků, případně i více. Při histologickém vyšetření se kromě přítomnosti nádoru zjišťuje jeho typ a biologická agresivita

stanovením buněčné diferenciacie nádorových buněk. Podle stupně diferenciacie nádoru se stanovuje dle Gleasonova skórovacího systému stupeň 1 až 5. Součtem dvou nejvíce zastoupených stupňů pak dostáváme *Gleasonova skóre* (GS), které nabývá hodnot od 2 do 10. Histopatologický *grading* se stanovuje na konvenční stupnici G1- 4, kdy G1 jsou dobře diferenciované karcinomy s GS 2-4, G2 jsou středně diferenciované karcinomy s GS 5-6 a G3-4 jsou nízce diferenciované až nediferenciované karcinomy s GS 7-10. Po stanovení diagnózy je třeba určit stádium onemocnění – *staging*. V první řadě vycházíme z předešlých vyšetření DRE a hladiny PSA, dále se využívá vyšetření výpočetní tomografií pánve, scintigrafie skeletu, rentgen plic, ultrazvuk jater, případně i pánevní lymfadenektomie (7,9,10,11).

1.1.4 TNM klasifikace

K určení stadia onemocnění adenokarcinomem prostaty se používá mezinárodní TNM klasifikace. *Primární nádor* se značí T, TX pak znamená, že primární nádor nelze hodnotit. T0 je bez známek primárního nádoru. T1 označuje nádor, který je klinicky neprokazatelný palpačně, ani zobrazovacími metodami. T1a je nádor náhodně histologicky zjištěný v 5 % či méně resekované tkáně. T1b je nádor náhodně histologicky zjištěný ve > 5 % resekované tkáně. T1c označuje nádor zjištěný punkční biopsií. T2 značí nádor omezený na prostatu. Při T2a nádor postihuje polovinu laloku či méně, u T2b nádor postihuje více než polovinu laloku, ale ne oba laloky, při T2c nádor postihuje oba laloky. T3 značí nádor, který prorůstá pouzdro prostaty. T3a je extrakapsulární šíření (jedno nebo oboustranné), při T3b nádor postihuje semenné váčky. O T4 mluvíme, když nádor prorůstá do okolních struktur jiných než semenné váčky, např. hrdlo močového měchýře, zevní svěrač, levátory, rektum či je fixován ke stěně pánevní (7,12).

Regionální lymfatické uzliny nacházející se v malé pánvi se označují N. NX znamená, že je nemůžeme hodnotit. N0 značí, že v regionálních lymfatických uzlinách nejsou metastázy. N1 pak označuje metastázy nacházející se v regionálních lymfatických uzlinách. Vzdálené metastázy značíme M. MX označuje, že je nelze posoudit. M0 opět vyjadřuje nepřítomnost vzdálených

metastáz, M1 pak jejich prokázanou přítomnost. M1a jsou metastázy mimo regionální mízní uzliny, M1b jsou kostní metastázy a M1c pak metastázy v jiných orgánech. Z praxe vyplývá, že vzdálené metastázy jsou málo pravděpodobné u nemocných s hodnotou PSA do 10 ng/ml (7,11).

Podle TNM klasifikace rozdělujeme onemocnění CaP do čtyř stádií. O *stádiu I* mluvíme tehdy, když je diagnostikováno T1 nebo T2a a zároveň nejsou postiženy regionální uzliny a nevyskytují se metastázy. *Stádium II* je pak T2b a T2c s N0 a M0. Do *stádia III* patří T3 s N0 a M0. Jako *stádium IV* označujeme nádory T4 s N0 a M0 nebo jakékoliv T, u kterého jsou postiženy zároveň i regionální uzliny, anebo onemocnění, u kterého se vyskytují vzdálené metastázy (9,11).

O *lokalizovaném karcinomu prostaty* mluvíme, pokud je nádor omezen pouze na žlázu a není zjištěno jeho šíření mimo prostatu formou vzdálených metastáz. Rozlišujeme *časný karcinom prostaty*, kdy se nádor nachází uvnitř prostaty a její pouzdro jím není narušeno, a dále *lokálně pokročilý CaP*, při kterém je pouzdro nádorem postiženo, a ten může prorůst i do bezprostředního okolí prostaty, např. do semenných váčků. U *generalizovaného či diseminovaného CaP* dochází k metastatickému šíření nádoru, nejčastěji do pánevních mízních uzlin či do skeletu. Přibližně 50 % pacientů je diagnostikováno v době lokalizovaného onemocnění, necelých 20 % pak v době generalizace. Zavedení PSA do klinické praxe na přelomu 80. a 90. let minulého století posunulo zachycená onemocnění do nižších stádií, avšak i přesto přetrvává v době stanovení diagnózy nepříznivě vysoký podíl pokročilých stádií onemocnění (9,11,12).

1.2 Léčba karcinomu prostaty

Před zvolením nejvhodnějšího léčebného plánu pro pacienta se stanovuje míra rizika vyplývající z přítomnosti určitých prognostických faktorů onemocnění a předpokládané době života. Mezi základní prognostické faktory patří GS, hodnoty PSA a rozsah onemocnění podle DRE nebo zobrazovacích metod. Na jejich základě dělíme onemocnění CaP do tří základních skupin – nízkého, středního a vysokého rizika. Riziko určuje pravděpodobný vývoj

onemocnění tj. prognózu. Využívají se k tomu speciální nomogramy a kalkulátory, které jsou dostupné na internetu. Existuje více než 40 nomogramů, předpovídají různé cílové ukazatele jako např. riziko relapsu, avšak jejich využití v praxi může být u konkrétního pacienta problematické. Podle rozšířeného D'Amicova modelu patří do *nízkého rizika* nádory T1 – T2a, GS 2 – 6 a PSA pod 10 ng/ml, jako *střední riziko* jsou označovány stádia T2b – T2c a/nebo GS 7 a/nebo PSA 10 – 20 ng/ml, za *vysoké riziko* jsou pokládány stádia od T3a a/nebo GS 8 – 10 a/nebo PSA nad 20 ng/ml, jako *velmi vysoké riziko* jsou někdy označovány stádia T3b a T4. Často užívaný je Kattanův nomogram, který předpovídá pravděpodobnost přežití bez progresu. Partinův nomogram predikuje riziko extrakapsulárního šíření nádoru, postižení semenných váčků a regionálních uzlin na základě GS, PSA a klinického stádia (7,10,11).

Léčebná strategie u lokalizovaného CaP nízkého a středního rizika zahrnuje radikální prostatektomii, zevní radioterapii a intersticiální brachyterapii. Výsledky chirurgické léčby a zevní radioterapie u lokalizovaného onemocnění jsou srovnatelné, metody se však od sebe odlišují svými komplikacemi. Pacientovi by měly být nabídnuty obě varianty. V případě onemocnění s vysokým rizikem se však dává přednost léčbě radioterapií. Pooperační ozáření lůžka prostaty po jejím odstranění snižuje riziko lokální recidivy onemocnění. U lokálně pokročilých nádorů vysokého rizika převažuje kombinace zevní radioterapie s hormonální terapií, která vykazuje lepší výsledky než samotná radioterapie. Kastrálně rezistentní nádory můžeme léčit systémovou chemoterapií. Na účinnost léčby, tj. celkové přežití bez lokální i biochemické recidivy, má nejvyšší vliv velikost celkové dávky, která byla aplikována do plánovaného cílového objemu. Ze studií vyplývá, že se po kurativní radioterapii u pacientů s lokalizovaným nádorem pohybuje celkové 5leté přežití mezi 82-97 %, 10leté 64-93 %, 15leté 46-82 %. Paliativní radioterapie CaP se zaměřuje především na metastázy skeletu, ale také na příznaky způsobené pokročilým onemocněním. Patří mezi ně obstrukce močové trubice, krvácivé stavy v močovém měchýři, bolesti a další (13,14).

1.2.1 Konzervativní léčebné postupy

Na základě prognostických faktorů je zahájena ihned radikální léčba, anebo je přistoupeno ke konzervativní strategii tzv. *pozornému vyčkávání* (watchful waiting - WW). Jedná se o pouhé sledování vývoje onemocnění a odložení léčby do doby, dokud se neobjeví symptomy spojené s lokalizovaným či metastatickým postižením. Léčba má pak často paliativní charakter zaměřený na zmírňování příznaků a zvýšení kvality života. Tato metoda byla používána ještě před zavedením testování hladin PSA do klinické praxe a je stále hojně zastoupena. Je vhodná pro starší pacienty s dobře diferencovanými tumory nízkého rizika, s předpokládanou dobou života do 10 let, kteří mohou mít i další choroby (8,13).

Novou metodou konzervativního přístupu u karcinomu prostaty, která se do klinické praxe dostala na přelomu tisíciletí je tzv. *aktivní sledování* (active surveillance - AS). Jedná se o odložení léčby pacienta s nízkorizikovým CaP na jeho vlastní žádost do doby, kdy dojde k přesně definovaným změnám a progresi onemocnění. Léčba má jasný kurativní záměr. Smyslem AS je, co nejvíce oddálit nežádoucí účinky a komplikace, které s sebou nese radikální léčba, až do doby progresu onemocnění, kdy už je třeba jej řešit. Sledování probíhá podle zavedených protokolů a zahrnuje pravidelné kontroly hodnot PSA každých 3 – 6 měsíců, dále vyšetření DRE a každoroční biopsii prostaty k posouzení případných změn agresivity nádoru. Radikální léčba je zahájena při významném vzestupu hladiny PSA, změně klinické klasifikace tumoru či jeho posunu do oblasti středně nebo velmi rizikového CaP. Studie ukazují, že metoda AS je bezpečná a zhruba 70% pacientů je i po 15 letech sledování stále bez léčby. Tento přístup je obvyklý u relativně mladých pacientů s aktivním způsobem života, kteří chtějí oddálit radikální léčbu a souhlasí s prováděním pravidelných kontrol. Radikální terapie by měla být nabídnuta pacientovi se středním či vysokým rizikem a předpokládanou délkou života 10 let (8,13,14).

1.2.2 Chirurgická léčba

Chirurgickou léčbu CaP, *radikální prostatektomií* (RAPE), poprvé popsali v roce 1904 Young a Halsted. RAPE se provádí u lokalizovaného, případně

i lokálně pokročilého CaP, u pacientů, kteří nemají další závažné komorbidity a u nichž je předpokládána délka života alespoň 10 let (8,9). Spočívá v odstranění celé žlázy s pouzdrem a semennými vajíčky a v následné anastomóze močového měchýře se zadní močovou trubicí. U pacientů s PSA >10 ng/ml se standardně provádí také pánevní lymfadenektomie, které se přisuzuje velká důležitost. Důsledkem operace jsou vždy přerušeny chámovody a není proto možná ejakulace semene. Mezi hlavní možné nežádoucí účinky RAPE patří močová inkontinence a nemožnost dosažení kvalitní erekce (erektilní dysfunkce), dále se může objevit peroperační krvácení, trombembolie a kontraktura anastomózy. Až 15 % pacientů po výkonu musí užívat některou z inkontinenčních pomůcek (1,8). RAPE lze provést otevřenou operací nejčastěji z retropubického přístupu (radikální retropubická prostatektomie - RRP) či z perineálního přístupu. Ke snížení rizika ovlivnění erektilních funkcí byla vyvinuta nervy šetřící RRP. Dále je možná laparoskopická radikální prostatektomie transperitoneálním či extraperitoneálním přístupem, při které jsou menší krevní ztráty. A nakonec robotická RAPE, která poskytuje trojrozměrné zobrazení operačního pole, větší flexibilitu a přesnost při maximálním šetření okolních tkání, svalů umožňujících udržení moči, nervů a cév nutných k erekci. Před RAPE se nedoporučuje hormonální terapie, v případě stoupajícího PSA po operaci se k ní může přistoupit, anebo je zahájena záchranná radioterapie na lůžko prostaty (8,15).

1.2.3 Hormonální léčba

V roce 1941 Huggins prokázal, že růst CaP je podporován mužskými hormony. Zjistil, že kastrace vede k zmenšení prostaty a brzdí tím vývoj CaP a jeho metastáz. Za tento objev mu byla v roce 1966 udělena Nobelova cena (9). Radioterapie v kombinaci s potlačením androgenů přináší u pacientů s vysoce rizikovým CaP lepší výsledky než samotná radioterapie a zlepšuje celkové přežití. Cílem hormonální terapie (HT) je navození androgenní deprivace, která vede k apoptóze buněk nádoru i jeho metastáz. Jde však o dočasný efekt, po čase dojde k hormonorezistenci a progresi onemocnění. Androgeny jsou z 90 % produkovány Leydigovými buňkami ve varlatech a z 10 % v nadledvinách. K supresi androgenů vzniklých ve varlatech se používá kastrace. *Chirurgická*

kastrace (orchiektomie) je u metastatického onemocnění standardní procedurou, nevýhodou je její nevratnost. *Farmakologickou kastraci* lze navodit podáním analog LHRH (Luteotropin hormone releasing hormone), který lze kombinovat s antiandrogenem. Podání antiandrogenu na začátku léčby potlačuje tzv. flare fenomén, což je přechodný vzestup tvorby Luteotropního hormonu v hypofýze. Tato metoda je reverzibilní, avšak je třeba monitorovat hladinu testosteronu během podávání. Antiandrogeny navíc eliminují působení androgenů i z nadledvin. Mluvíme o totální androgenní blokádě (TAB). Kvůli oddálení vzniku hormonorezistence se také užívá intermitentní androgenní blokáda, což znamená, že TAB je aplikována krátkodobě, poté je vysazena a znovu podána až při progresi onemocnění. Jako bipolar androgen therapy (BAT) je označována nová metoda, kdy je CaP opakovaně vystavován vysokým a velmi nízkým hladinám testosteronu podobu 4 týdnů (15,16). HT můžeme podávat v kombinaci s radioterapií neoadjuvantně či adjuvantně. Rozlišujeme krátkodobou (alespoň 6 měsíců) a dlouhodobou (roky) hormonální léčbu. K nežádoucím účinkům HT patří návaly horka, poruchy kognitivních a sexuálních funkcí, gynekomastie a mastalgie. Riziková je HT pro rozvoj osteoporózy, patologických fraktur a sekundární anémie. Hormonorezistentní CaP progreduje i při kastračních hladinách testosteronu. Tyto nádory můžeme léčit systémovou chemoterapií, nejčastěji kombinací docetaxelu a prednisonu. V omezené míře se u některých pacientů s bolestivým syndromem prsou provádí ozáření prsních žláz (14,15,17).

1.3 Vývoj radioterapie karcinomu prostaty

První zmínka o CaP je z roku 1832, kdy Benjamin Bordie popsal dva případy s prostatou „tvrdou jako kámen“, kostními metastázami a neurologickými příznaky. Roku 1911 jako první Pasteau léčil CaP *intersticiálním rádiem*. Na něho navázal Barringer se svými kolegy a ve 40. letech 20. století doložili kurativní potenciál zevní radioterapie a brachyterapie. PSA bylo objeveno až v roce 1960 Ablinem, resp. Wangem v roce 1979 (9,17). Se zavedením *megavoltážních přístrojů* do klinické praxe, jakými byly kobaltový ozařovač a lineární urychlovač, se dostala zevní radioterapie v 50. – 70. letech 20. století do popředí v léčbě CaP. Tyto ozařovače dokázaly dopravit dostatečně vysokou

dávku do hluboko uložených nádorů při přijatelném zatížení zdravých tkání. Radioterapie se tak změnila v metodu s kurativním potenciálem z původní převážně paliativní (11,17).

Konvenční radioterapie je standardně prováděna lineárním urychlovačem o energii fotonů 6 – 18 MV. Ozařujeme ze čtyř koplanárních, pravoúhlých polí – 0°, 90°, 180°, 270°. Pokud jsou v cílovém objemu i pánevní uzliny, je obvyklá velikost předozadního pole 17x17 cm a bočního 13x17 cm. Značnou nevýhodou této metody je velký ozařovaný objem. Limitní dávka pro konvenční techniku je přibližně 70 Gy, při jejím překročení neúměrně vzrůstá riziko závažné toxicity okolních orgánů (7,17).

K zásadnímu posunu v radioterapii CaP došlo ve druhé polovině 80. let 20. století. Za průkopníky *trojrozměrné konformní radioterapie* (3D-CRT) jsou považováni Umegaki a Takahashi, kteří již v 60. letech vyvinuli rotační konformní techniku. V plánování léčby došlo k pokroku po objevení výpočetní tomografie (CT), která se dostala do klinické praxe v 70. letech. Goitein a Abrams představili roku 1983 moderní 3D plánovací systém se zobrazením cílového objemu z pohledu svazku záření a s možností generování rentgenogramů na základě digitální rekonstrukce CT obrazu. Jako první byla 3D-CRT použita k léčbě rakoviny prostaty v roce 1987 na univerzitě v Michiganu (14,17). Na konformní radioterapii poté navázala *radioterapie s modulovanou intenzitou* (IMRT). Díky těmto konformním technikám bylo možné bezpečně navýšit dávku záření nad 70 Gy, což následně vedlo k vyšší lokální kontrole nádoru. Do moderní radioterapie také patří verifikační systémy, které softwarově propojují všechny složky ozařovacího procesu. Další výzkum ukázal, že je u lokálně pokročilého CaP velice přínosné kombinovat radioterapii s hormonální léčbou, jejíž přidání prodlužuje celkové přežití (7,17).

1.3.1 Konformní radioterapie

Trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT) dnes patří ke standardní léčebné metodě. Je založená na přesné definici a prostorové rekonstrukci cílového objemu a rizikových orgánů. 3D-CRT na základě plánovacího CT

umožňuje konturovat cílový objem a rizikové orgány na jednotlivých axiálních řezech s následnou objemovou rekonstrukcí. Výsledkem je homogenní ozáření oblasti zájmu při současném šetření zdravých tkání. K plánování radioterapie prostaty je výhodné získávat data pomocí MR v T2 vážených obrazech. Tak dostaneme detailnější informace především o apexu a bázi prostaty a o oblasti nervově-cévních svazků. Plánovací systém umožňuje provést fúzi MR s CT, kam se zakreslené kontury automaticky přenesou. Řídíme se při tom doporučeními pro definování cílového objemu European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), či v případě ozařování lůžka prostaty po RAPE jsou to doporučení EORTC a Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Výpočet dávkové distribuce probíhá v 3D plánovacím systému. Jeho algoritmy berou v úvahu proměnlivost absorpce záření v závislosti na denzitě tkání, kterou získáváme z plánovacího CT. Výsledné rozložení dávky se hodnotí na CT řezech a současně pomocí dávkově-objemových histogramů (DVH). Při tvorbě a hodnocení ozařovacího plánu je nutné respektovat toleranční limity rizikových orgánů, především rekta a močového měchýře (14,17,18).

Reprodukovatelná poloha pacienta při plánování i každém ozařování je zajištěna polohovacími pomůckami, laserovým zaměřením polohy pacienta a kontrolou rentgenovým snímkem přímo na ozařovacím stole – portální snímkování. Při radioterapii prostaty se obvykle zaujímá poloha s imobilizovanými dolními končetinami, která omezuje pohyby pánve. Prostata bývá obvykle ozařována technikou 3–6 koplanárních polí s klínovými filtry na lineárním urychlovači s využitím fotonů o energii 6–18 MV. Výsledný tvar jednotlivých svazků fotonů je upravován podle tvaru cílového objemu vícelistovým kolimátorem (MLC) v hlavici lineárního urychlovače (12,14,18). Ve srovnání s konvenční radioterapií poskytuje 3D-CRT lepší dávkovou distribuci, která odpovídá tvaru cílového objemu v prostoru. Díky tomu docílíme adekvátního ozáření definovaného nádorového ložiska a zároveň redukuje dávku na okolní zdravé tkáně. Současně s tím je možné podávat kurativní dávky záření, aniž by se výrazně zvýšilo riziko poškození zdravých tkání (17,18).

1.3.2 IMRT

Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) je pokročilou metodou konformní radioterapie. Na rozdíl od 3D-CRT však IMRT využívá, kromě tvarování svazku záření, i modulaci intenzity svazku záření. K léčbě CaP v klinické praxi se technika IMRT začala používat v 90. letech minulého století. Jako první to byli v roce 1996 lékaři Ling, Burman a Chui z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center v New Yorku. Pomocí techniky IMRT je možné ozařovat geometricky složitější cílové objemy, než je tomu u 3D CRT, se současným větším šetřením zdravých tkání. Využívá se hlavně u konkávního tvaru cílového objemu, nebo pokud je umístěn blízko kritických struktur. Díky IMRT můžeme aplikovat nehomogenní distribuci dávky do cílového objemu. Tého schopnosti se využívá při simultánním integrovaném boostu, viz kapitola 1.3.4. Obvykle se CaP technikou IMRT ozařuje z pěti polí – 45°, 105°, 180°, 255°, 315°(14,17).

Modulovat intenzitu svazku záření lze několika způsoby. Moderní přístroje s technikou IMRT využívají dynamického vícelistového kolimátoru (DMLC). V průběhu ozařování se napříč svazkem pohybuje několik desítek párů lamel, mluvíme o *technice sliding window*. Pohyby jednotlivých lamel v každém páru jsou navzájem nezávislé. Sekvenci a rychlost pohybu lamel určuje řídicí software. Tímto způsobem je možné jednotlivé části cílového objemu ozařovat různě dlouhou dobu. Kromě toho se může v průběhu ozařování měnit dávkový příkon lineárního urychlovače, to je důležité hlavně v místech s velkým gradientem dávky. Díky DMLC probíhá ozáření pole bez přerušení. Jinak je tomu u *techniky mnoha statických polí*, označovanou také jako techniku *step and shoot*, která využívá k modulaci svazku záření superpozice jednotlivých statických polí. Skládáním 5 až 10 dílčích rozdílně tvarovaných segmentů pomocí MLC, dosáhneme požadované modulace intenzity. Svazek záření se zapíná pro každý segment zvlášť, během posunu lamel MLC je ozařování přerušeno (7,17).

Metoda IMRT je spjata s novým způsobem plánování radioterapie. Jedná se o *inverzní plánování*, které v roce 1988 navrhl Brahme. Tento způsob plánování se v některých krocích výrazně liší od plánování konvenčního. Po nastavení

konfigurace polí a základních ozařovacích podmínek se do plánovacího systému zanesou požadavky na distribuci dávky v plánovaném cílovém objemu a v kritických orgánech, tedy v oblasti prostaty, rekta a močového měchýře. Je možné stanovit si maximální a minimální dávky v určitém orgánu, stejně jako dávku v určitém procentu objemu. Všem těmto požadavkům přiřadíme číselný faktor důležitosti – jejich prioritu. Plánovací systém poté provede výpočet rozložení dávky. Mění intenzitu jednotlivých svazků záření tak, aby prostorová distribuce dávky ve všech bodech plánovaného objemu vyhovovala, nebo se co nejvíce blížila distribuci požadované. Hodnocení ozařovacího plánu probíhá obdobně jako u 3D-CRT pomocí CT řezů DVH. Ve srovnání s konvenčním plánováním lze ozařovací plán daleko lépe optimalizovat, avšak proces je méně intuitivní. Ozařování technikou IMRT a celý její proces plánování, především zakreslení cílových struktur, výpočet a verifikace před zahájením léčby, je oproti 3D-CRT časově náročnější (14,17). Díky ovlivnění intenzity svazku dosahuje technika IMRT ještě lepší prostorové distribuce dávky, než je tomu u 3D-CRT. Její přednosti se projeví především u nádorových ložisek komplikovaného tvaru, kdy jsou rizikové zdravé tkáně v těsné blízkosti cílového objemu. Díky výraznějšímu šetření zdravých tkání, především rekta, představuje tato metoda možnost dalšího navýšení dávky záření (17).

1.3.3 IGRT

Radioterapie řízená obrazem (IGRT) je v obecné rovině jakákoliv ozařovací technika, která ověřuje pozici pacienta před nebo během ozařování. V současné době se pod IGRT míní systematická verifikace pozice pacienta před či během každé frakce radioterapie spojená s korekcí nepřesností nastavení. O kontrolu polohy pacienta a určení nepřesností nastavení usiloval již v 80. letech 20. století Verhey se svými společníky. Zkoumali různé imobilizační pomůcky, prováděli rentgenové snímky před a po ozáření a měřili odchylky, ke kterým během ozáření došlo. Ověřování pozice pacienta v moderním pojetí, pomocí portálových snímků s korekcí nepřesností nastavení, se začala objevovat od 90. let (17). IGRT nelze považovat za novou ozařovací techniku, ale za metodu, která zvyšuje kvalitu stávajících moderních technik radioterapie, tj. 3D-CRT a IMRT. Díky IGRT

dosahuje radioterapie vyšší spolehlivosti a bezpečnosti léčby. Oproti IMRT technice, kde se kontrola provádí dvojrozměrným rentgenovým obrazem, se u IGRT využívá trojrozměrný systém zobrazování. Další výhodou IGRT je fakt, že pokud je cílový objem ozařován přesněji, lze redukovat bezpečnostní lem kolem prostaty. Velikost bezpečnostního lemu je obvykle 10 mm, dorzálním směrem může být kvůli šetření rekta 8 mm. Podle metody IGRT, kterou použijeme, lze lem redukovat přibližně na 4 až 10 mm. Další zmenšování lemu již není vhodné z důvodu nemožnosti korigovat pohyby prostaty a vnitřních orgánů v průběhu jednotlivých frakcí. Kromě toho je třeba brát v úvahu méně významné zdroje nepřesností v průběhu plánování a následném ozařování. Díky redukcii bezpečnostního lemu můžeme ozařovat menší cílový objem a dochází k šetření kritických orgánů (14,17,19).

V současné době existuje několik IGRT metod. Jednou z nich je *portálové snímkování* (electronic portal imaging device – EPID), které se provádí pomocí křemíkového detektoru fixovaného na gantry lineárního urychlovače. Po nastavení pacienta do ozařovací polohy se zhotoví dva na sebe kolmé snímky, většinou v předozadní a bočné projekci tak, aby bylo možné zrekonstruovat pozici v prostoru. Portálové snímky se pak porovnávají s obrazy referenčními z plánovacího systému. Referenční obrazy jsou digitálně rekonstruované rentgenové snímky (DRR), které plánovací systém vytváří z CT řezů. Aktuální a referenční obraz porovnáváme manuálně či automaticky, případné rozdíly v pozici jsou pak číselně vyjádřeny v osách anterior-posterior (AP), superior-inferior (SI) a right-left (RL). Zjištěné odchylky pozice pacienta jsou opraveny automatickým posunem ozařovacího stolu v náležitých osách. Díky portálovému snímkování můžeme porovnávat skelet, ale také do prostaty implantované markery – zlatá zrna. Další IGRT metodou k ověření polohy pacienta je *kilovoltážní (kV) zobrazení*, které je prováděno dvěma výsuvnými protilehlými rameny na gantry urychlovače. Na jednom rameni je diagnostická rentgenka a na druhém detektor s amorfním křemíkem. Oproti portálovému snímkování nabízí kV zobrazení vyšší kvalitu snímků, která se blíží snímkům diagnostickým. Opět je možné porovnávat skelet a implantovaná zlatá zrna (17,19).

Výhodnější IGRT metodou je *kilovoltážní CT kuželovým svazkem* – Cone Beam CT (kV CBCT), které vychází ze stejného technického zařízení jako kV zobrazování. V průběhu rotace gantry o 360° probíhá v pravidelných intervalech, např. jeden snímek na jeden stupeň rotace, sériové snímkování. Proces akvizice dat trvá jen několik desítek sekund. Výsledkem je několik stovek získaných projekcí, z kterých je zrekonstruován CT obraz s o něco nižší kvalitou než obraz diagnostického CT. Výhoda kV CBCT oproti předchozím metodám spočívá v zobrazování měkkých tkání – prostaty, rekta, močového měchýře. Porovnání aktuálních CBCT řezů s referenčními CT řezy děláme manuální registrací prostaty na prostatu. Oprava nepřesností nastavení se opět provádí automatickým posunem stolu (17,14). *Megavoltážní Cone Beam CT* (MV CBCT), je opět zařízení zapracované do lineárního urychlovače s detektorem adaptovaným pro MV fotony. Během akvizice se gantry otočí o úhel 200°, z 270° do 110°. Akvizici dat získáme do 45 sekund, rekonstrukce trvá většinou necelé dvě minuty. Kromě porovnání portálních snímků s DRR podle skeletu srovnáváme aktuálních CBCT řezy s referenčními CT řezy a provádíme manuální i automatickou registraci prostaty, rekta a močového měchýře. Korekce nepřesností nastavení se opět upravuje automatickým posunem stolu. MV CBCT nachází využití především při volumetrickém zobrazování a nových radioterapeutických technikách jako jsou tomoterapie či adaptivní radioterapie, viz kapitola 1.3.4 (17,20,21).

Kromě již uvedených metod IGRT lze u CaP využívat i mikročipů s radiofrekvenční komunikací nebo *ultrazvukové zobrazování* (17). B-mode acquisition and targeting – BAT představuje novou, ne příliš častou, metodu ultrazvukem naváděné radioterapie, kdy je poloha prostaty ověřována před samotným ozářením transabdominálně ultrazvukovou sondou. Ultrazvukové zařízení zachycuje sérii dvojrozměrných B-mode obrazů prostaty prováděných v axiální a sagitální rovině. Získáváme řadu obrazů prostaty a okolních tkání v reálném čase, do kterých si můžeme promítnout referenční CT řezy a provést jejich porovnání s případnou korekcí odchylek. Ultrazvukové zobrazování dosahuje přesnosti 1-2 mm, viz příloha č. 2 (22,23).

Při ozařování technikou 3D CRT je kontrola uložení prostaty prostřednictvím IGRT doporučována. V případě IMRT a stereotaktické techniky, či ozařování dávek 78 Gy a vyšších je IGRT nutnou podmínkou. IGRT technologie slouží k systematickému vyhodnocování nepřesností nastavení a pohybů cílových objemů. Ze získaných dat lze vypracovat bezpečnostní lemy okolo cílových orgánů, které zohledňují postupy zavedené na konkrétních pracovištích. Zároveň IGRT umožňuje optimalizaci bezpečnostních lemů pro jednotlivé pacienty – adaptivní radioterapie (13,21).

1.3.4 Nové technologie a metody v radioterapii

U *stereotaktické radioterapie* (stereotactic body radiotherapy – SBRT) se oproti předchozím technikám ozařuje cílový objem z desítek až stovek ozařovacích polí malé velikosti, s velmi přesným vykreslením dávky okolo cílového objemu. Tato technika, jinak nazývaná robotická radioterapie či radiochirurgie, v sobě kombinuje malý lineární urychlovač o energii 6 MV a robotický manipulátor (17). Jedná se například o přístroj CyberKnife. Ozařování je prováděno úzkým svazkem, jehož pozice není prostorově omezená. Jednotlivé „pulzy“ trvají v řádu jednotek až desítek sekund. Přístroj je dále vybaven kV zobrazovacím systémem, který před ozářením každého jednotlivého pole průběžně zaměřuje implantovaná zlatá zrna v prostatě a automaticky provádí korekce. Bylo zjištěno, že se prostata v průběhu ozařování může během 30 sekund pohnout až o 5 mm vlivem běžných fyziologických příčin – plnění močového měchýře, plyn v rektu, nepatrný pohyb pacienta. Radiochirurgie dosahuje přesnosti 2 mm, maximálně šetří zdravé tkáně a je proto možné navýšení dávky na prostatu. Nádory prostaty jsou technikou SBRT ozařovány ve 4 – 5 frakcích o vysokých dávkách. Zpravidla se jedná o lokalizovaný CaP s nízkým rizikem, protože limitací SBRT metody je velikost nádoru (21,24).

Posledních několik let se zvyšuje zájem o *hypofrakcionovanou radioterapii* CaP. Dosavadní výzkum signalizuje vyšší citlivost CaP na vyšší dávku na frakci než je konvenční frakcionace 1,8–2 Gy na frakci. Problémem zůstává, že vysoké dávky na frakci zvyšují riziko toxicity pro zdravé tkáně. Výsledky studií zatím jednoznačně neprokázaly příznivý vliv hypofrakcionace vzhledem k omezené

době sledování, ale tato metoda zůstává v popředí zájmu (17,21). Zavádění *zlatých zrn* do prostaty je technikou, která velmi usnadňuje a zpřesňuje zaměření prostaty před samotným ozářením. Před zahájením léčby jsou do prostaty transrektálně implantovány většinou 3 zlatá zrna pod ultrazvukovou kontrolou formou perkutánní implantace. Obvykle se zavádějí dvě zrna do baze a jedno do apexu prostaty. Zrna mají tvar válečku o velikosti 7 x 0,5 mm a mají hrubý povrch, aby se minimalizovalo jejich samovolné vyklouznutí. Samotný výkon implantace je prováděn ambulantně po předchozím vyšetření krevní srážlivosti a její případné úpravě. Zlato má vysoké atomové číslo a zároveň je nemagnetické povahy, je tedy dobře rentgen-contrastní a zároveň umožňuje provést MR vyšetření při plánování radioterapie. IGRT technikou jsou následně markery před každým ozařováním zobrazeny pomocí portálového snímkování, kV zobrazení či CBCT a je provedena korekce přesné polohy prostaty s případným posunem stolu. Například pro techniku SBRT je zavedení zlatých zrn nutností, CyberKnife je sleduje a provádí automatické korekce během celého ozařování (24,25).

Mezi nově používané metody lze řadit i *simultánní integrovaný boost* (SIB). Principem této metody je, že během jednoho ozáření aplikujeme na celou prostatu například dávku 78 Gy a současně na nádorové ložisko uvnitř prostaty dávku vyšší, například 82 Gy. Případně lze současně ozařovat rozdílnou dávkou prostatu a semenné vajíčky (17). Současná studie zabývající se eskalací dávky na intraprostatickou lézi technikou SIB uvádí, že je v porovnání s IMRT ozařování bez SIB dosaženo nižší incidence především akutní toxicity (26). Díky možnostem nových zobrazovacích metod a IGRT se dnes radioterapie ubírá směrem k *adaptivní radioterapii* (ART). Jedná se o metodu, při které se ozařovací plán mění v průběhu léčby dle individuálních změn v cílovém objemu. Plánování radioterapie se mění ze statického v dynamický proces. Rozlišujeme tzv. offline adaptivní strategii, která rozděluje léčbu na dvě části. V prvních několika frakcích léčby jsou shromažďována data o nepřesnosti nastavení, velikosti a pozici cílového objemu a kritických orgánů. Pro druhou část léčby je pak vytvořen nový ozařovací plán, který je podle získaných informací upraven. Například bere v úvahu případnou výraznou regresi nádoru či váhový úbytek

pacienta a může také zprůměrovat pozici a objem kritických orgánů. Online adaptivní strategie umožňuje vyhodnotit a upravit změny vznikající v cílovém objemu v reálném čase. Nový ozařovací plán vzniká na základě aktuálních podmínek pro každou frakci zvlášť. ART nám také umožňuje porovnání dávky záření dodané do cílového objemu s dávkou naplánovanou. Případně můžeme upravit denní dávku tak, aby byla dosažena naplánovaná dávková distribuce v průběhu léčby. Jedná se o techniku *radioterapie řízené dávkou (DGRT)* (14,17,19).

Volumentrická rotační IMRT, Volumetric intensity-modulated arc therapy – VMAT, Intensity modulated arc therapy – IMAT, ArcTherapy nebo také *RapidArc* jsou názvy pro vysoce konformní radioterapii s modulovaným svazkem, který je dodán v jednom kyvu ramene lineárního urychlovače. Jedná se o dynamickou IMRT, kdy se kromě dávkové modulace svazku a pohybu lamel MLC technikou sliding-window současně pohybuje i rameno urychlovače. Touto technikou lze dosáhnout velmi vysokého stupně modulace svazku. Ve srovnání se statickými IMRT technikami se za kratší ozařovací čas dosáhne stejné či lepší dávkové distribuce v cílovém objemu (14,17).

Helikální tomoterapie (Hi-ART, TomoTherapy) je další formou pohybové radioterapie IMRT technikou, jedná se o lineární urychlovač se spirální distribucí dávky. Přístroj v sobě kombinuje malý lineární urychlovač o energii fotonů zpravidla 6 MV s principem CT. Urychlovač rotuje v gantry společně s plynulým podélným posunem stolu, opisuje tak kolem pacienta spirálu. Ozáření probíhá kontinuálně a v řezech, což významně zvyšuje přesnost techniky a umožňuje další zmenšení bezpečnostních lemů cílového objemu a tedy i navýšení dávky. V každém řezu je pacient ozařován 51 svazky a tisíci dílčími paprsky z různých úhlů, které se střetnou v jednom bodě. Díky tomu lze dodat optimálně vysokou terapeutickou dávku do cílového objemu a současně maximálně šetřit zdravé tkáně. Oproti předešlým IMRT technikám využívá tomoterapie pro modifikaci tvaru ozařovaného pole a dávkové intenzity malý binární kolimátor, který rotuje spolu s urychlovačem v gantry. Moderní přístroje pro tomoterapii v sobě obsahují megavoltážní CT, coby formu IGRT. Před každou frakcí je prováděno zobrazení

cílového objemu a korekce pozice pacienta (14,17,27). Ze studie porovnávající léčbu CaP metodou VMAT, helikální tomoterapií a technikou step-and-shoot IMRT vyplývá, že pomocí tomoterapie jsou nejvíce šetřeny kritické orgány, zatímco VMAT se zdá být léčbou nejefektivnější (28).

Moderní plánování radioterapie by se neobešlo bez nových *zobrazovacích metod*. Přesné zobrazení hranic prostaty hraje klíčovou roli a její chybné zakreslení znemožňuje efektivní kurativní radioterapii. Ke konturování prostaty se standardně používají *MR T2 vážené obrazy*, které poskytují detailní informace především o apexu a bazi prostaty a okolních tkáních. Následně se provede fúze MR snímků s CT vyšetřením. Pro zakreslení nádorového ložiska uvnitř prostaty je výhodné použít *MR spektroskopii*, *MR s dynamickým kontrastem* či *MR difúzně vážené obrazy*. Tyto metody vykazují více jak 80% senzitivitu a specifitu pro zobrazení intraprostatických lézí (17,21). *Pozitronová emisní tomografie (PET)* s využitím nejčastějšího radiofarmaka 18F-fluorodeoxyglukózou se nezdá být u CaP vhodná. Avšak *18F-fluorocholin* našel své uplatnění pro časnou detekci recidivy při biochemickém relapsu a především při vyhledávání osteolytických kostních metastáz. Toto vyšetření je oproti scintigrafii skeletu vysoce senzitivní a specifické – 96 % a 83,3 % (29).

1.3.5 Protonová terapie

Protonová terapie (PT) patří mezi nejmodernější způsoby radioterapie zhoubných onemocnění. Umožňuje aplikovat vysoké dávky záření do cílového objemu při současném šetření okolních tkání. V obecnější rovině se jedná o hadronovou terapii, kdy je ozařování prováděno pomocí těžkých nabitých částic, tj. hadronů, které jsou urychleny na velmi vysoké rychlosti neboli energie. Mezi hadrony patří neutrony, lehké ionty a protony, které našly doposud největší klinické využití. Zdrojem protonového svazku je urychlovač nabitých částic, nejčastěji se jedná o synchrotron nebo cyklotron (30).

Historie PT sahá do 40. let minulého století, kdy se začaly využívat cyklotrony k urychlení částic. Roku 1946 publikoval Robert Wilson článek zabývající se využitím protonů v medicíně. Podílel se také na vývoji cyklotronu

upraveného pro léčebné účely v Lawrenceově laboratoři na Kalifornské univerzitě a v Harvardské cyklotronové laboratoři. První pacienti s intrakraniálními ložisky byli ozáření protony koncem 50. let (31). Avšak až rozvoj výpočetní techniky, vyvinutí systému gantry a další nové technologie umožnily v roce 1992 schválení protonové léčby pro klinickou praxi. První klinické pracoviště vzniklo v roce 1990 přímo v nemocnici v Loma Linda University Medical Center v Kalifornii. V Evropě bylo vybudováno jedno z prvních center protonové terapie Institute Curie v Orsay ve Francii. V současné době již po světě funguje 62 center a desítky dalších se budují. Činnost protonových center koordinuje ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) a PTCOG (Proton Therapy Cooperative Group). Tyto společnosti doporučují vybudování jednoho protonového centra na přibližně 10 miliónů obyvatel (32,33).

Hlavním rozdílem a předností léčby protony jsou jejich fyzikální vlastnosti při průchodu hmotou. Srovnání křivek průchodu jednotlivých druhů záření tkáněmi naleznete v příloze č. 3. V případě fotonových svazků se předává tkáním nejvíce energie v malých hloubkách pod povrchem těla, s rostoucí hloubkou klesá dávka exponenciálně. Je to způsobeno tím, že lehké částice jako foton či elektron předávají při srážkách s elektrony při průletu tkání velkou část své energie nebo mohou měnit svůj směr. Tuto nevýhodu řeší moderní techniky ozařování z více polí. Díky nim dochází k superpozici a k navýšení dávky v cílovém objemu se současnou snahou o strmý pokles dávky mimo tento objem. Avšak při ozařování z více polí dojde také k zvětšení celkového ozářeného objemu nízkou dávkou tj. *integrální dávkou* mimo cílový objem (14,30,34). Efekt nízkých dávek mezi 0,1 – 0,5 Gy distribuovaných do velkého objemu se dostává do popředí zájmu. Jejich vlivem může docházet k hypersenzitivitě na nízké dávky a tzv. bystander efektu, což je ionizující záření mimo ozářenou oblast (35).

Oproti tomu těžké částice, jako jsou protony, předávají při průletu tkání jen velmi malou část energie a jejich směr letu se téměř nemění. Pokud mají protony stejnou kinetickou energii, tak všechny doletí do zhruba stejného místa, kde odevzdají většinu své energie, vytvářejí tzv. *Braggův peak*. Za tímto maximem dochází k prudkému poklesu dávky, což přináší významné šetření zdravých tkání

v okolí nádorového ložiska. Velkou výhodou je fakt, že místo zastavení protonů lze přesně určit podle velikosti energie částic, na kterou jsme je urychlili. Změnou energie svazku tedy můžeme měnit, v jaké hloubce dojde k Braggově peaku. Magnetickým polem pak můžeme ovlivnit směr letu částic. Pro terapii je potřebné, aby částice dolétly do hloubky zhruba 2 – 25 cm, což odpovídá energii 60 – 250 MV pro protony a 120 – 400 MV pro lehké ionty (14,17,30). Protony obecně považujeme za částice s relativně nízkým *lineárním přenosem energie* (LET). Jejich fyzikální dávka se násobí koeficientem 1,1, aby bylo dosaženo stejné *radiobiologické účinnosti* (RBÚ) jako mají 6 MV fotony. S klesající rychlostí protonů při průletu tkání se však jejich LET i RBÚ zvyšuje. Výhodou je, že mají pak protony větší letální efekt na buňky v nádorovém ložisku. K nárůstu LET a RBÚ ale dochází již při vstupu do cílového objemu, za hlavní rizikovou oblast je však považován distální okraj protonového pole. Z tohoto důvodu se nedoporučuje při plánování umisťovat distální okraj pole ke kritickým orgánům. Avšak díky fyzikální distribuci dávky lze dodržet značné rezervy v dávce na zdravou tkáň. V oblasti plánování je u PT velice důležitý tzv. *replanning*. Poloha Braggova peaku úzce souvisí s množstvím tkáně, kterou svazek projde. A proto je nutné pravidelně sledovat změny v objemu tkání, například při regresi tumoru, a provést změnu plánu (14,34,35).

Oblast Braggova peaku je široká jen několik milimetrů, aby bylo možné ozářit celý cílový objem je nutné Braggův peak rozšířit – *Spread-out Bragg peak* (SOBP). Toho lze dosáhnout pomocí pasivní techniky dvojitého rozptylu nebo skenováním svazku. *Dvojitý rozptyl – Double scattering* (DS) používá pro vytvoření SOBP modulátor rozptýlení – range modulator. Získaný svazek musíme dále upravit pomocí kolimátoru a range kompenzátoru, které jsou individuálně vytvářeny pro konkrétního pacienta. Kolimátory neboli apertury se vyrábějí z mosazi a definují laterální okraje pole. Kompenzátory jsou z plastu a definují zadní okraj svazku. Výroba těchto individuálních pomůcek je náročná a nákladná. Jejich používání s sebou nese radiační zátěž pro pacienta i personál. Další nevýhodou této techniky je, že nedokáže spolehlivě vykreslit dávku na

proximálním okraji cílového objemu. Přesto je tato metoda zatím nejvíce zastoupená v protonových centrech (36).

I v PT se vyvíjejí stále dokonalejší metody, to je případem i techniky *skenování tužkovým paprskem – Pencil Beam Scanning (PBS)*. Tato technika kombinuje fyzikální výhody protonového záření s principem obdobným technice IMRT, protože díky PBS můžeme svazek záření na rozdíl od DS aktivně modulovat. Mluvíme o tzv. *Intensity modulated proton therapy (IMPT)*. V současné době jde o nejmodernější techniku skenování v PT, která se označuje také jako bodové skenování. Tužkový svazek o průměru několika milimetrů dopravuje do každého bodu cílového objemu předepsanou dávku. Ozařuje nejprve nejhluběji umístěnou vrstvu nádoru po jednotlivých bodech. Po ozáření jedné vrstvy se změní energie svazku a začne se ozařovat další vrstva směrem k povrchu nádoru, dokud není ozářen celý objem. Běžně jsou nádory rozděleny na 20 až 30 vrstev, v kterých je ozářeno 1000 až 2000 bodů. Celá frakce pomocí PBS trvá několik minut (36,37). Metoda PBS byla prvně použita v roce 2008 v Massachusetts General Hospital v Bostonu. Mezi hlavní výhody PBS techniky patří až o polovinu přesnější dávková distribuce, než je tomu u starší metody, zejména pak na proximálním okraji cílového objemu. Dále ještě více snižuje dávku na zdravou tkáň před nádorem. Přesnost PT a ochrana zdravých tkání umožňují navýšení dávky na frakci. Díky tomu je možné např. časné stadium CaP ozařovat jen v pěti frakcích místo čtyřiceti. K modulaci svazku není navíc u PBS zapotřebí individuálních clon, kompenzátorů, fixních či sekundárních rozptylovačů, což přináší řadu výhod. Kromě snížení nákladů a radiační zátěže personálu odpadá i velká nevýhoda předchozích konstrukčních typů trysek a tím je tvorba sekundárních neutronů, které vznikají při kontaktu s tímto materiálem. IMPT umožňuje rovnoměrně aplikovat dávku do cílového objemu. Její výhody se uplatní především u léčby obtížně tvarovaných nádorů nebo ložisek v těsné blízkosti kritických orgánů (31,36,38). Tabulka v příloze č. 4 srovnává konkrétní dávky na celkový nádorový objem CaP, na střední a 25% oblast konečnicku technikami IMRT, DS a PBS. Vyplývá z ní, že PBS zlepšuje přesnost distribuce

dávky a snižuje zátěž na kritické orgány ve srovnání s IMRT až o 60 % a ve srovnání s DS technikou je tužkové skenování šetrnější až o 45 % (38).

Protonový svazek lze tedy velmi přesně zacílit do nádorového ložiska. Za další výhodu PT lze označit fakt, že není nutné ozařovat z tolika polí, jako je tomu u fotonů. CaP se protony standardně ozařuje ze dvou protilehlých polí o úhlech 0° a 180° . S menším počtem ozařovaných polí úzce souvisí menší celkový ozářený objem malou dávkou. S nízkou integrální dávkou je pak spjata nižší riziko sekundárních malignit, než je tomu u fotonové terapie (14,17,30). Riziko sekundárních malignit je také způsobeno vznikem *sekundárních neutronů*, které se tvoří při rozptylovém způsobu aplikace protonového svazku. Při PBS svazku sekundární neutrony vznikají jen minimálně. Tyto částice však nejsou zanedbatelné ani u fotonové IMRT techniky o energiích vyšších než 6 MV. Např. pro pacienty s CaP bylo zjištěno riziko fatální sekundární malignity způsobené radioterapií od 1,7 % pro konvenční radioterapii až k 5,1 % při užití IMRT 18 MV (35,37).

Existují již i centra, která ozařují pacienty *lehkými ionty*, především jde o uhlíkové ionty. Tyto těžké částice mají oproti protonům mnohem vyšší LET i RBÚ. Ozařování svazky s vysokou RBÚ s sebou přináší určité výhody, ale i problémy. Svazek kombinuje výhody vysoké konformity s vysokou RBÚ při stejné dávce a současně snižuje nepříznivý kyslíkový poměr. Navíc při použití lehkých iontů lze snížit počet frakcí, což s sebou nese značné úspory. Nevýhodou ozařování lehkými ionty je extrémní technická náročnost zařízení a také fakt, že schopnost reparace zdravých buněk po ozáření částicemi s vysokou RBÚ je velmi malá. Zatím chybí dlouhodobé klinické zkušenosti, ověřování závěrů na základě klinických dat je úkolem výzkumného projektu ENLIGHT (The European Network for Light Ion Hadron Therapy), zaštitěného společností ESTRO (The European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) (31,39).

1.3.6 Brachyterapie

Brachyradioterapie (BRT) je vnitřní ozáření, oproti zevní radioterapii je zdroj záření umístěn přímo do nádoru nebo jeho těsné blízkosti. BRT

charakterizuje koncentrace vysoké dávky záření v místě aplikace s prudkým poklesem do okolí. Díky tomu můžeme lokálně dodat větší dávku v méně frakcích, než je tomu u zevní radioterapie. BRT je vhodná léčba pro malá, dobře přístupná a ohraničená nádorová ložiska. Užívá se samostatně jako monoterapie, anebo v kombinaci se zevní radioterapií (14,40,41).

BRT karcinomu prostaty byla použita již v roce 1914 Pasteauem. Velký rozmach nastal s rozvojem nových technologií, především s možností navigace zaváděných jehel pomocí TRUS. V současné době se BRT užívá k léčbě lokalizovaného CaP v podobě permanentní low dose rate (LDR), kdy jsou radioaktivní zrna umístěna trvale do prostaty a časem se stanou neaktivní, anebo v podobě dočasné high dose rate (HDR) brachyterapie, kdy je radioaktivní zdroj aplikován pouze po dobu ozařování, a pak je odstraněn (15,40). Při *permanentní LDR brachyterapii* jsou implantována palladiová (^{103}Pd) nebo jódová zrna (^{125}I). Tato BRT je užívána jako monoterapie u pacientů s lokalizovaným CaP, nejlepších výsledků dosahují pacienti s PSA 20ng/ml, jak uvádí doporučení American Brachytherapy Society (ABS), stejně jako doporučení evropských společností pro radiační onkologii a urologické společnosti (ESTRO, EAU, EORTC). Je vhodná pro pacienty s nízkým rizikem rekurence onemocnění (15,40,41). *Dočasná HDR brachyterapie* je prováděna aplikací iridia (^{192}Ir). Umožňuje aplikaci vysoké dávky záření přímo do nádoru s významným šetřením zdravých tkání, což má za následek méně vedlejších účinků, než je tomu u ostatních léčebných modalit. HDR brachyterapie je doplňkem zevní radioterapie jako tzv. boost aplikován ve dvou frakcích v třetím a pátém týdnu zevní radioterapie (14,40). Podle doporučení ESTRO a EAU se HDR brachyterapie aplikuje u CaP ve stádiu T1b až T3b, jakéhokoliv GS a PSA pod 100 ng/ml (15).

Oba dva typy BRT vyžadují krátkou hospitalizaci. Je zaveden permanentní močový katétr a provedena příprava ozařovacího plánu tzv. preplanning. Ten spočívá v TRUS vyšetření, pomocí kterého získáme trojrozměrnou rekonstrukci prostaty. Díky ní můžeme přesně naplánovat polohu aplikátorů a rozložení dávkové distribuce dle tvaru a velikosti prostaty v případě HDR či naplánování

počtu a rozmístění radioaktivních zrn v prostatě u LDR brachyterapie. Druhý den jsou pak u permanentní BRT podle připraveného plánu a pod kontrolou transrektálního ultrazvuku přes perineum do prostaty zavedeny duté jehly, kterými se následně aplikují radioaktivní zrna. Jehly jsou pak odstraněny a poloha zrn zkontrolována pomocí rentgenu. Jedná se o jednorázový výkon prováděný ve spinální či celkové anestézii. Za anestézie je prováděna i HDR brachyterapie, kdy jsou aplikátory ve formě kovových jehel zavedeny přes perineum přímo do nádoru nebo jeho lůžka v pravidelných geometrických vzdálenostech podle Pařížské školy s použitím vodících můstků (template). Je provedeno intraoperační plánování, které spočívá v přenesení připraveného plánu na reálný cílový objem, kontrolu dávkové distribuce a korekci polohy jehel. Aplikátory jsou zavedeny pod TRUS kontrolou a jejich umístění zkontrolováno rentgenem. Následně je do aplikátoru afterloadingem z ochranného kontejneru zaveden radioaktivní zářič a po zhruba 10 minutách navrácen zpět (14,40,41).

1.4 Nežádoucí účinky radioterapie karcinomu prostaty

Radioterapie, tak jako i jiné léčby, je doprovázena vedlejšími účinky. Pro CaP platí pravidlo, čím vyšší dávka, tím vyšší kontrola onemocnění. Pro kritické orgány pak platí, že s rostoucí dávkou roste i riziko toxicity. Kritické orgány u radioterapie CaP jsou rektum, močový měchýř, kličky tenkého střeva, bulbus penisu a hlavice kostí stehenních (21,42).

Z časového hlediska rozlišujeme akutní, pozdní a velmi pozdní nežádoucí účinky. *Akutní* neboli *časné nežádoucí účinky* se objevují již během ozařování a těsně po něm. Spontánně vymizí do třech měsíců po ukončení radioterapie, anebo přecházejí do chronicity. Nejvíce jsou akutními nežádoucími účinky postižena rychle proliferující tkáň jako je kožní epitel a sliznice. V případě CaP jde především o sliznici močových cest a konečníku. Intenzita akutní toxicity je závislá na celkové dávce a trvání radioterapie, je vyšší u hyperfrakcionačních režimů. Chronické či *pozdní nežádoucí účinky* se objevují několik měsíců až let po ukončení radioterapie, nejčastěji do 2 až 3 let. Jsou způsobeny poškozením cév a vazivové tkáně, postupně převládají fibrotické změny, vzniká jizvení, mohou se vyskytnout i vředy, striktury, píštěle a obstrukce. Chronická toxicita

závisí především na velikosti jednotlivé dávky na frakci. Nejsou tolik závislé na celkové dávce a trvání radioterapie. Mohou vzniknout náhle či postupně, intenzivní akutní reakce často předpovídají jejich výskyt. Pozdní nežádoucí účinky jsou jedním z hlavních problémů, který zhoršuje kvalitu života pacientů po radikální radioterapii CaP (14,21,42). *Velmi pozdní nežádoucí* účinky se zpravidla objevují v časovém odstupu 5 až 15 let po aplikaci radioterapie, jsou způsobeny mutacemi vzniklými ozařováním. Jde především o vznik sekundárních malignit. U radioterapie CaP se nejčastěji jedná o sekundární malignity rekta, močového měchýře, případně sarkomy v oblasti pánve (42).

Pro jednotlivé rizikové orgány jsou stanoveny limity dávek, jejich dodržování by mělo zajistit nízké procento závažných komplikací. Zhodnocení dávky v kritickém orgánu se provádí pomocí *dose volume histogramu* DVH, což je dávka v objemových %. Přípustné dávky pro rektum jsou nejvíce propracované. Pro rozvoj krvácení z rekta je rozhodující objem ozářený vysokými dávkami 75 a 70 Gy, ten by měl být menší než 15 a 25 %. Pro vznik rektálního syndromu, tj. časté bolestivé nucení na stolici s defekací malého množství stolice či hlenu s krví, jsou rozhodující dávky 40 až 60 Gy, které by neměly ozářit více než 60 a 50 % rekta. Pro regeneraci rekta je důležité, aby existovaly neozářené části. Ozáření análního kanálu dávkou 40 až 60 Gy je považováno za rizikové pro inkontinenci stolice. Dávkové limity pro močový měchýř jsou o něco mírnější. Dávkou 75 Gy může být ozářeno méně než 35 % objemu, dávkou 70 Gy pak 50 % objemu a dávkou 50 Gy 70 % objemu. Kličky tenkého střeva jsou velice citlivé a měly by být mimo svazek záření, přípustný limit je ozaření dávkou 40 Gy méně než 150 cm³. Pro hodnocení radiační toxicity se nejvíce používá stupnice RTOG/EORTC. Jde o kritéria toxicity, která nežádoucí účinky rozdělují do pěti stupňů. Jejich přehled je uveden v tabulkách v příloze č. 5. Komplikace do stupně 2 se pokládají za akceptovatelná, výskyt vyššího stupně toxicity je považován za závažný (7,42). Existuje také stupnice CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), jde o standardizované definice nežádoucích účinků a vydává ji The National Cancer Institute. Tato stupnice popisuje závažnost orgánové toxicity u pacientů

podstupujících léčbu rakoviny. Toxicita je hodnocena ve čtyřech stupních jako mírná (Grade 1), střední (Grade 2), závažná (Grade 3) a život ohrožující (Grade 4) (13,21).

Gastrointestinální toxicita (GI) se může objevovat již během ozařování, zpravidla se projevuje častější stolicí, tenesmy, průjmy, případně i drobným krvácením z poškozené sliznice rekta. Mluvíme o *radiační proktitidě*, která může přejít i v chronické stádium. *Postradiační proktitida* je pak nejčastějším pozdním nežádoucím účinkem radioterapie CaP. Je způsobena pozdním efektem radioterapie na pojivové tkáně rekta a cév, ale také zánětlivými procesy doprovázejícími akutní radiační reakci. Vzniká od 9 měsíců do 2 let po radioterapii, jejími typickými příznaky jsou krvácení z rekta (rektorhagie) a bolestivé nucení na stolicí, které není doprovázeno uspokojivým vyprázdněním (tenesmy). Postradiační proktitida má typický endoskopický obraz a histologický nález, její diagnostika se provádí rektoskopickým vyšetřením s případnou biopsií rekta. Výskyt postradiační proktitidy by při dávkách ozáření okolo 78 Gy neměl překračovat zhruba 20 % pro 2. stupeň a 1 - 2 % pro 3. stupeň RTOG stupnice. Dle literatury se výskyt akutní GI toxicity 2. a vyššího stupně pohybuje podle použité techniky mezi 15 – 30 %. U chronické GI toxicity 2. a vyššího stupně je to 10 – 25 % a stupeň 3 a 4 se vyskytuje do 1 % (21,42).

Urinární toxicita se v průběhu radioterapie projevuje jako radiační cystitida. Jejími příznaky jsou časté nucení na moč, provázené vymočením malého množství moči (polakisurie) a obtížné bolestivé močení, provázené pálením a řezáním (dysurie). Případně se může objevit akutní močová retence či krev v moči (hematurie). Pozdní urinární toxicita se manifestuje jako postradiační cystitida, která se projevuje hematurií a snížením kapacity močového měchýře na podkladě fibrózy. S inkontinencí moči či stolice se po radioterapii setkáváme jen výjimečně. Může se objevit striktura uretry v 1–2 % případů, především po BRT. Akutní urinární toxicita 2. a vyššího stupně je popisována do 30–40 %, chronická urinární toxicita 2. a vyššího stupně pak v 10–28 %. Stupeň 3 a 4 postradiační cystitidy se vyskytuje do 3 % (21,42). Po BRT se mohou vyskytnout komplikace související s invazivitou výkonu, jako jsou perforace uretry,

močového měchýře a rekta či komplikace anestezie. Dále se může objevit častější močení, dysurie, močová retence, příměs krve v moči nebo v ejakulátu, tenezmy, průjmy, příměs hlenu nebo krve ve stolici (15). Závažným problémem je také ztráta schopnosti udržení erekce po radioterapii. Dle meta-analýzy z roku 2002 je tato funkce zachována u pacientů léčených permanentní BRT u 76 %, u kombinace HDR brachyterapie a zevní radioterapie 60 %, v případě samostatné teleterapie 55 %, po nervy šetřící prostatektomii 34 %, standardní prostatektomii 25 % a nakonec po kryoterapii pouhých 13 % (43).

Dle současných výsledků častých studií srovnávajících výskyt toxicity při použití 3D-CRT a IMRT lze říci, že IMRT technika snižuje výskyt pozdní GI toxicity 2. a vyššího stupně, zatímco u pozdní genitourinární (GU) toxicity jsou obě metody srovnatelné (17). Faktorů ovlivňujících toxicitu je řada, patří mezi ně přesné zakreslení cílového objemu, zhodnocení dávky v DVH, přesná denní reprodukce záření, stejná poloha pacienta, umístění prostaty vlivem rozdílné naplně močového měchýře či rekta. Riziko toxicity mohou zvyšovat také komorbidity pacienta. Z hlediska prevence toxicity by se mělo ozařovat při naplněném močovém měchýři a vyprázdněném rektu ve stejnou denní dobu. Důležitá je pravidelná stolice po celou dobu radioterapie, je vhodné užívání mírného projímadla a dietní opatření. Léčba lehčích komplikací je symptomatická. Většinu akutních reakcí lze zvládnout dietními a režimovými opatřeními, případně běžnou medikamentózní léčbou (21,42). U postradiační proktitidy se lokálně aplikují protizánětlivá léčiva a spasmolytika. V případě perzistujícího krvácení se provádí koagulace teleangiektatických cév laserem či argonem. *Argon plasma coagulation* (APC) je endoskopická metoda, při které působí vysokofrekvenční proud z elektrody na tkáň bezkontaktně pomocí ionizovaného argonu. Procedura je bezbolestná a efektivní bez rizika perforace či vzniku píštělí. Výjimečně je nutná dočasná odlehčovací stomie. V léčbě hemoragické postradiační cystitidy se uplatňuje lokální aplikace 4% formolu (21,44).

2 HYPOTÉZY A METODIKA VÝZKUMU

2.1 Hypotéza

Protonová terapie snižuje výskyt postradiačních komplikací u pacientů s karcinomem prostaty ve srovnání s technikou ozařování IMRT.

2.2 Metodika výzkumu

V této práci byla použita metodika sekundární analýzy dat na základě studia dostupných informací z odborné literatury, zákonných norem a internetových pramenů, které se zabývají tématikou karcinomu prostaty (CaP) a jeho léčby se zaměřením na radioterapii.

Praktické informace jsem získala při návštěvách Radioterapeutického úseku Onkologického oddělení Nemocnice České Budějovice a.s. (NČB) a Proton Therapy Center Czech s.r.o. (PTC). Metodou pozorování jsem měla možnost seznámit se s průběhem radioterapeutické léčby pacientů s CaP na jednotlivých pracovištích, včetně jejich technického vybavení, ozařovacích a plánovacích postupů. Cenné informace jsem získala rozhovory s jednotlivými zaměstnanci a zejména pak s MUDr. Vančurovou v NČB a MUDr. Vítkem v PTC.

Práce byla zpracována formou kvantitativního výzkumu. Ze získaných informací a dat z jednotlivých pracovišť byla provedena analýza výskytu akutních i chronických postradiačních komplikací u pacientů s CaP léčených v těchto zařízeních. Akutní i pozdní toxicita byla hodnocena u potíží genitourinárních (GU) a gastrointestinálních (GI) podle RTOG/EORTC stupnice, konkrétní potíže pak byly hodnoceny podle škály CTCAE v. 4.0.

Celkový výskyt postradiačních komplikací v NČB a PTC jsem podrobila testové statistice, která je volena tak, aby vyjadřovala sílu platnosti nulové hypotézy v porovnání s hypotézou alternativní, které vyjadřují shodnost či rozdílnost porovnávaných dat. Konkrétně byl použit nepárový t-test s hladinou významnosti 0,05.

2.2.1 Zkoumaný soubor

Zkoumaným souborem bylo 30 pacientů s CaP ozařovaných v NČB ve 3. a 4. čtvrtletí roku 2013. Konkrétní použité frakcionační režimy a cílové objemy jsou uvedeny v tabulce č. 1. Informace o zdravotním stavu pacientů, průběhu radioterapie a následných kontrolách v rámci dispenzární péče jsem si vyhledala v jejich zdravotní dokumentaci se souhlasem MUDr. Vančurové v listopadu 2015. Medián follow-up sledování byl 22 měsíců.

Obdobná data jsem získala od MUDr. Kubeše, který se radioterapií CaP a následnými kontrolami zdravotního stavu pacientů zabývá v PTC. Jednalo se o anonymizovaná data 20 pacientů s lokalizovaným CaP ozařovaných stereotaktickým režimem 5 x 7,25 Gy na oblast prostaty a 10 pacientů s lokálně pokročilým CaP ozařovaných v režimu 21 x 3 Gy na oblast prostaty, semenných váčků a lymfatických uzlin. Časové období pro pacienty s lokálně pokročilým onemocněním muselo být prodlouženo od 3. čtvrtletí 2013 do září 2014. Medián follow-up sledování byl 21,5 měsíců. Informace a data jsem získala při návštěvě PTC v říjnu 2015. Zkoumaným souborem v PTC bylo tedy také 30 pacientů.

Celkový zkoumaný soubor výskytu nežádoucích účinků po radioterapii karcinomu prostaty činil 60 pacientů.

3 VÝSLEDKY

3.1 Radioterapie karcinomu prostaty v NČB

Radioterapeutický úsek Onkologického oddělení Nemocnice České Budějovice a.s. (NČB) má pro léčbu CaP vypracován podrobný protokol. Jako vstupní vyšetření je provedeno DRE a TRUS prostaty, je stanovena vstupní hladina PSA a GS po provedení biopsie prostaty. Je nutné také CT vyšetření břicha a pánve a pro účely plánování též MR pánve. Dále se může provést scintigrafie skeletu, která je nutná u pacientů s CaP ve stádiu T3 a vyšším, s GS 8 a vyšším a PSA nad 20 ng/ml, či pokud jde o symptomatického pacienta. V případě negativní scintigrafie se u takového pacienta ještě stanovuje kostní frakce ALP, jejíž zvýšená hodnota indukuje přítomnost kostních metastáz. Rentgen plic a ultrazvuk jater je doporučován u pacientů s vysokými hladinami PSA, či při klinickém podezření na metastatické postižení. Např. při hladinách PSA nad 100 ng/ml je diseminované onemocnění velmi pravděpodobné.

Před zahájením radioterapie začíná příprava pacienta na simulátoru, který umožňuje lokalizovat, simulovat a verifikovat ozařovaný objem. Jedná se o CT simulátor Acuity s inkorporovaným CT přístrojem, který zároveň umožňuje provádět CT řezy pro plánování radioterapie. Pacient zaujímá ozařovací polohu, která je při každém dalším vyšetření či ozáření stejná. V NČB jsou pacienti ukládáni do supinační polohy na zádech, bez podložení kolen. Pacient by měl mít při každém uložení do této polohy středně naplněný močový měchýř a vyprázdněné rektum. Toho se docílí podáním glycerinového čípku ráno a tím, že se pacient po příchodu na oddělení vymočí a vypije 0,5 – 1 litr tekutiny. Na simulátoru se provede orientační lokalizace nádorového objemu a na tělo pacienta jsou zakresleny značky (kříže), které definují souřadnicový systém, díky němuž lze ozařovací plán přenést na tělo pacienta. Následně jsou provedeny plánovací CT řezy, které poskytují kvalitní geometrické zobrazení anatomických struktur a v případě CaP také plánovací MR vyšetření pánve. Plánovací snímky jsou poté přeneseny do plánovacího systému, který vytvoří 3D rekonstrukci, konturuje obrys těla, skelet, cílové objemy a kritické orgány. Následuje

zakreslení cílového objemu a určení celkové dávky, počtu frakcí a techniky ozáření lékařem. Je vypracováno několik variant ozařovacího plánu, které jsou porovnány podle DVH na cílový objem a kritické orgány a vybrán nejvhodnější. Po schválení ozařovacího plánu je plán verifikován opět na simulátoru. Na tělo pacienta jsou přeneseny a zakresleny souřadnice izocentra díky vypočtenému posunu z původních značek, dále je provedena kontrola ozařovaných polí a polohy lamel MLC. Data z plánovacího systému simulátoru jsou odeslány přímo do ozařovače, což umožňuje automatické nastavení proměnných parametrů (např. poloha stolu, sklon ramene, velikost pole) pro konkrétního pacienta. Před prvním ozářením se provádí kontrola správnosti nastavení na ozařovači. Součástí léčby je také in vivo dozimetrická kontrola aplikované dávky, po každé frakci počítačový systém tiskne údaje o ozáření, které jsou součástí pacientovy dokumentace. V NČB byly v roce 2015 instalovány dva nové lineární urychlovače TrueBeam Varian s Portal Vision systémem a CBCT, které umožňují využití technik RapidArc, IMRT, 3D-CRT a RPM (radioterapie řízená snímáním dechového cyklu pacienta). V době ozařování pacientů ze zkoumaného souboru však byla radioterapie uskutečňována lineárními urychlovači s MLC a technikou IMRT, které neměly CBCT a poloha cílového objemu byla před každým ozářením kontrolována pomocí značek na pacientovi a portálového snímání. Pacienti jsou ozařováni ambulantně či za hospitalizace.

Léčebná strategie v NČB u *lokalizovaného CaP nízkého rizika* preferuje u mladších pacientů RAPE bez lymfadenektomie, u starších pacientů s komorbiditami či obezitou pak kurativní radioterapii dávkou 72-74 Gy v 36-37 frakcích na prostatu a baze semenných váčků s bezpečnostním lemem 1,2 cm technikou IMRT o energiích fotonů 18 MV. V případě předpokládaného přežití pacienta menšího než 10 let se doporučuje WW sledování. U *lokalizovaného CaP středního rizika* se u mladších pacientů preferuje RAPE, v případě PSA nad 10 ng/ml i s lymfadenektomií. Podle histologických výsledků lze po operaci doplnit adjuvantní radioterapii na lůžko prostaty s bezpečnostním lemem 1-2 cm dávkou 60-66 Gy v 30-33 frakcích technikou IMRT. Nebo pokud nebyla provedena lymfadenektomie, ozařujeme celou malou pánev technikou IMRT či

BOX dávkou 45 Gy v 25 frakcích s následným boostem na oblast lůžka prostaty s bezpečnostním lemem 2 cm dávkou 16-20 Gy v 8-10 frakcích technikou IMRT. U starších nemocných je u středního rizika preferována kurativní radioterapie s eskalací dávky a případným přidáním krátkodobé HT jako neoadjuvantní, konkomitantní či adjuvantní terapie v době trvání 4 – 6 měsíců. V případě dodržení dávkových limitů pro kritické orgány ozařujeme dávkou až 78 Gy. Konkrétně ozařujeme prostatu a semenné vajíčky s bezpečnostním lemem 1,2 cm dávkou 50 Gy v 25 frakcích technikou IMRT a následným boostem na prostatu a baze semenných vajíčků se stejným lemem dávkou 26-28 Gy v 13-14 frakcích. V případě *lokalizovaného CaP vysokého* či *velmi vysokého rizika* se přistupuje ke kurativní radioterapii včetně pánevních uzlin. Ozáření malé pánve zaujímá uzliny zevní a společné ilické, hypogastrické, obturátorové a presakrální. Její kraniální okraj je vymezen přechodem bederního a sakrálního obratle, kaudální okraj sedacími hrboly, laterální okraj leží 1 cm vně kostěných okrajů pánve, dorsální okraj ohraničují presakrální lymfatické uzliny a ventrální okraj tvoří zevní ilické uzliny až po okraj symfýzy. Oblast malé pánve ozařujeme technikou BOX či IMRT dávkou 45 Gy v 25 frakcích nebo 44-46 Gy v 22-23 frakcích s následným boostem na prostatu a semenné vajíčky s bezpečnostním lemem 1,2 cm dávkou 30 Gy v 15 frakcích technikou IMRT. K radioterapii se přidává HT, ideálně 4 měsíce jako neoadjuvantní léčba a následně 2 měsíce jako konkomitantní, většinou se v ní pokračuje ještě 2 až 3 roky po ozařování. U pacientů, kteří nejsou schopni absolvovat kurativní radioterapii, se podává HT jako monoterapie analogem LHRH se současnou orchiektomií. RAPE s lymfadenopatií se provádí jen u některých pacientů s předpokládanou dobou života nad 10 let, malým objemem nádoru bez fixace, bez postižení semenných vajíčků a s hodnotami GS maximálně 8 a PSA do 20 ng/ml.

Postižení pánevních uzlin je, dle protokolu léčby CaP užívaného v NČB, považováno již za *diseminovaný CaP*. Jako léčebná strategie se volí HT v monoterapii v podobě orchiektomie, případně analogu LHRH v maximální délce 3 let. Je možné léčbu doplnit radioterapií na oblast pánve dávkou 45 Gy v 25 frakcích a dále cíleně do dávky 60-65 Gy. K HT se přistupuje také v případě

zjištěných metastáz CaP, při progresi onemocnění se přidávají antiandrogeny. Další možností je paliativní radioterapie na oblast metastáz v osovém skeletu v akcelerovaném režimu 30 Gy v 10 frakcích či 20 Gy v 5 frakcích nebo 6-8 Gy v jedné frakci se současným podáním bifosfonátů a analgetik. Primární tumor ozařujeme v případě objevení symptomů jako obstrukce močové trubice, hematurie či bolesti z prorůstání nádoru. *Záchranná – salvage radioterapie* se provádí po selhání RAPE. Přistupujeme k ní v případě pozitivní biopsie z anastomózy, vzestupu hodnot PSA, či pozitivních okrajích po operaci. Ozařujeme dávkou 66-70 Gy na oblast lůžka prostaty s lemem 1-2 cm. Léčba by měla začít při hodnotách PSA maximálně 1,5 ng/ml. Ke zvážení je přidání HT.

Po radioterapii jsou pacienti nadále sledováni, probíhá tzv. *follow up*. Spočívá v pravidelných DRE, odběrech PSA, zjišťování anamnézy, ultrazvukovém vyšetření ledvin a stanovení postmikčního rezidua. Dle EAU se tato vyšetření provádí první rok každé 3 měsíce, další 2 roky po 6 měsících a nadále jednou ročně. Tyto vyšetření většinou provádí spádový urolog. V NČB je pacientův zdravotní stav kontrolován v průběhu radioterapie, a pak většinou 10 měsíců po jejím ukončení. Pokud u pacienta přetrvávají obtíže spjaté s léčbou, přichází na kontrolu ještě např. po 18 měsících, 26 měsících atd. Podle ASTRO je radioterapie hodnocena jako úspěšná, pokud je stabilně nízká hladina PSA a negativní biopsie prostaty po 2 až 2,5 letech. O biochemickém selhání po radioterapii hovoříme, dle nové Phoenix definice, při zvýšení hodnoty PSA o více než 2 ng/ml nad nadir. Při hladinách PSA nad 5 ng/ml se provádí CT či MR vyšetření pánve. Rychle stoupající PSA, PSA nad 20 ng/ml, či bolesti při jakémkoliv PSA jsou indikací k scintigrafii skeletu. Rentgen plic a ultrazvuk jater se provádí při vysokých hladinách PSA a u hormonorezistentního onemocnění. Jako orientační indikátor se využívá tzv. *doubling time*, jde o dobu nutnou pro zdvojnásobení hodnot PSA. Doubling time 13 měsíců nasvědčuje spíše lokální recidivě onemocnění, zatímco doubling time 3 měsíce spíše vzdálené generalizaci.

3.2 Radioterapie karcinomu prostaty v PTC

Každý pacient se může na Proton Therapy Center Czech s.r.o. (PTC) obrátit a zaslat mu svou zdravotnickou dokumentaci. Lékaři při nezávazném vstupním vyšetření posoudí jeho zdravotní stav a doporučí nejvhodnější metodu léčby. V případě vhodnosti pacienta k PT následuje diagnostické zobrazení prostaty a okolních tkání či celého těla metodami TRUS, CT, MR a PET (pozitronová emisní tomografie), které jsou také využity k následnému plánování radioterapie. Samotný proces plánování je podobný jako u fotonů, třebaže o něco složitější. Před zahájením plánování jsou do prostaty aplikovány 2 – 3 zlatá zrna pro přesné zaměření při ozařování. Uplatňují se plánovací i verifikační systémy. PT má specifickou dozimetrii svazku, která je výrazně komplikovanější než ve fotonové terapii. Provádějí se testy robustnosti ozařovacích plánů a častý je také replanning. Dávkové gradienty jsou strmější, dodání dávky přesnější. Celkově jsou však kladeny vyšší nároky na personál. Zvládnutí všech systémů je velmi náročné na edukaci a v PTC byl nutný jeden rok příprav před spuštěním klinického provozu.

V PTC používají hybridní přístroj PET/CT s doplňkovým vybavením pro tzv. virtuální simulaci. Nejvíce využívané radiofarmakum pro PET – fluorodeoxyglukóza není příliš vhodné pro zobrazení CaP z důvodu nízkého vychytávání v tumoru. Pro CaP se používají radiofarmaka spojená s lipidovým metabolismem. V PTC využívají fluorocholin (^{18}F -FCH), který dosahuje výborných výsledků především při restagingu po biochemickém relapsu CaP, je vysoce senzitivní pro lokální recidivu a metastázy v pánevních uzlinách i kostech. Využívá se ale také v rámci iniciálního stagingu onemocnění. Pro odhalení kostních metastáz CaP je vysoce citlivé také radiofarmakum natrium florid (^{18}F -NaF). Kromě diagnostiky a plánování je specialitou PTC využívání PET přístroje také k monitorování dávkové distribuce v cílovém objemu krátce po ozařování. Při ozařování protony většina částic interaguje s atomovými obaly ozařované tkáně a dochází tím k ionizačnímu účinku. U malé části protonů však dochází k řadě jaderných reakcí s jádry atomů tkáně, při kterých je emitováno sekundární záření gama, které lze detekovat. Jedná se

o *hadronovou aktivační analýzu*. Záření gama vzniká dvěma způsoby, jednak deexcitací vzbuzených hladin jader v ozařované tkáni emitované okamžitě při reakci nebo bezprostředně po ní. Toto záření je nutno měřit přímo při ozařování pomocí gama-spektrometrů se scintilačními nebo polovodičovými detektory. V PTC detekují záření gama vzniklé emisí pozitronů z pozitronových radionuklidů vytvářených při jaderných reakcích. Při PT vznikají radionuklidy ^{11}C (poločas rozpadu 20,3 minut) a ^{15}O (poločas rozpadu 122 sekund) vyrážením neutronů z jader uhlíku a kyslíku v oblastech, kde mají protony vysokou energii, tj. ve vstupním svazku do vzdálenosti asi 1-2 cm před Braggovým peakem. V oblasti nejvyšší dávky je aktivace nulová. Jedná se tedy o negativní korelaci mezi radiační dávkou a indukovanou pozitronovou radioaktivitou, kterou lze do určité doby po ozáření, s ohledem na poločas rozpadu ^{11}C , detekovat PET kamerou. Při ozařování ionty uhlíku dochází k pozitivní i negativní korelaci.

Technologie pro PT se skládá především z cyklotronu, systému pro transport svazku, gantry a ozařovací hlavice. PTC je vybavené moderním cyklotronem Proteus 230 od firmy IBA, který je schopen urychlit protony na energii 233 MeV. Energie protonů je regulována v zařízení označovaném jako „degrader“, kde jsou částice zpomaleny průchodem definovanou vrstvou uhlíku. Svazek je následně rozváděn transportním systémem do jednotlivých ozařoven. V jeden okamžik však svazek může být aplikován pouze v jedné ozařovně, na dalších pracovištích se zatím připravují, až bude svazek dostupný. K dispozici je personálu časový údaj o ukončení ozařování, ale také videokamery, které je informují o tom, co se děje v jednotlivých ozařovnách. Tento systém klade zvýšené nároky na koordinaci celého procesu. V ozařovnách se nachází ozařovací hlavice označovaná jako „nozzle“, ve které je svazek dotvarován buď pomocí kolimátorů a kompenzátorů, nebo ho skenovací magnety směřují do jednotlivých bodů cílového objemu. V PTC je používáno aktivního skenování PBS. Pracoviště má k dispozici 4 ozařovny, z toho tři pro izocentrické ozařování a jednu s pevným svazkem. U fixní hlavice se mění poloha pacienta k hlavici, při izocentrickém ozařování pak hlavice kolem nehybného pacienta rotuje v gantry. Radioterapie CaP je prováděna v ozařovnách s gantry, viz příloha 6. Protonové ozařovače jsou

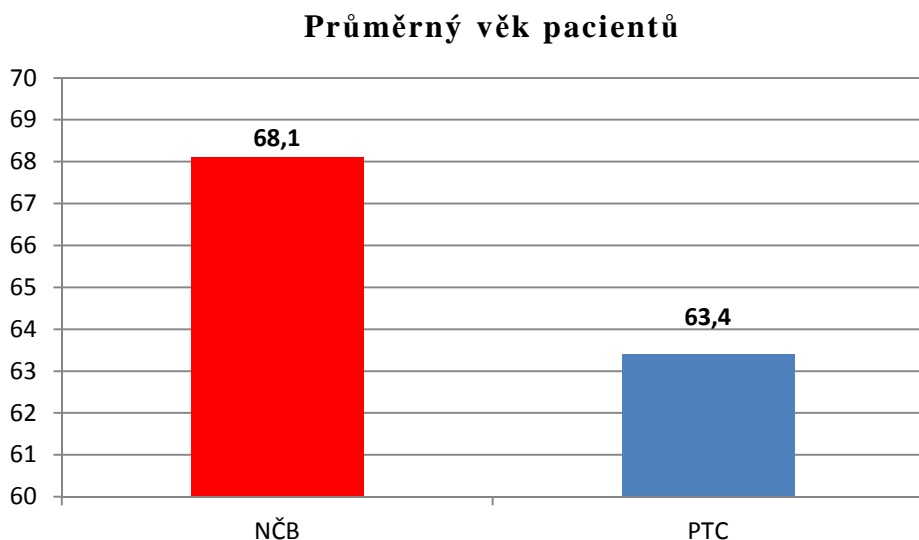
vybaveny robotickým stolem umožňujícím optimální vstup svazku do těla pacienta. Z důvodu vysoce přesné dávkové distribuce okolo nádorového ložiska je PT velmi citlivá na přesnost provedení. Proto je nutné využití metod IGRT k přesnému zacílení ozařovaného objemu s pomocí markerů implantovaných do ložiska.

PT je vhodná pro lokalizované a lokálně pokročilé nádory prostaty (T1-T3b, N0, M0) a adjuvantní nebo záchrannou radioterapii po RAPE. PT je aplikována dvěma laterálními poli o úhlech 90° a 270°. *Lokalizovaný CaP* je v PTC ozařován akcelerovaným režimem dávkou 7,25 Gy v 5ti frakcích pouze na oblast prostaty. *Lokálně pokročilý CaP* je ozařován v 21 frakcích dávkou 3 Gy na prostatu a semenné vajíčky a současně dávkou 2,3 Gy na oblast pánevních uzlin. Využívá se zde techniky SIB. *Pooperační PT* se provádí při CaP pT3a a vyšší, R1 až R2 resekci, při PSA relapsu s elevací nad hodnoty 0,2 ng/ml. Ozařuje se dávkou 3 Gy v 19 frakcích na oblast v riziku. PT může být kombinována s podáním hormonální terapie v trvání 6 - 9 měsíců nebo až 1 roku před zahájením PT.

Samotná léčba probíhá v podobě několika ambulantních návštěv po dobu dvou až osmi týdnů, které by svou délkou neměly přesáhnout 1 hodinu. Na požádání může pacient a jeho rodinní příslušníci čekat na ozařování v privátní místnosti, která je vybavena televizí, telefonem, Wifi připojením, kávovarem a minibarem. Následuje přesun pacienta v doprovodu radiologického asistenta na ozařovnu s PBS svazkem, kde je uložen do ozařovací polohy. Pacient leží na zádech s podloženými dolními končetinami pod kolena a je fixován termoplastickou maskou pelvicast, na které jsou zakresleny značky pro souřadnicový systém. Kromě toho se na masce nachází čárový kód specifický pro danou fixační pomůcku a pacienta, který radiologický asistent před ozařováním načte v rámci minimalizace chyb, viz příloha 7. Před samotným ozářením je vždy kontrolována správnost polohy cílového objemu pomocí ověření polohy implantovaných zrn portálovým snímkováním a pomocí provedení CBCT. Podle aktuální polohy cílového objemu radiologický asistent může provést malou korekci změnou polohy stolu. V případě nutnosti větší korekce, např. vlivem naplnění močového měchýře či rekta, se musí na ozařovnu dostavit radiační fyzik

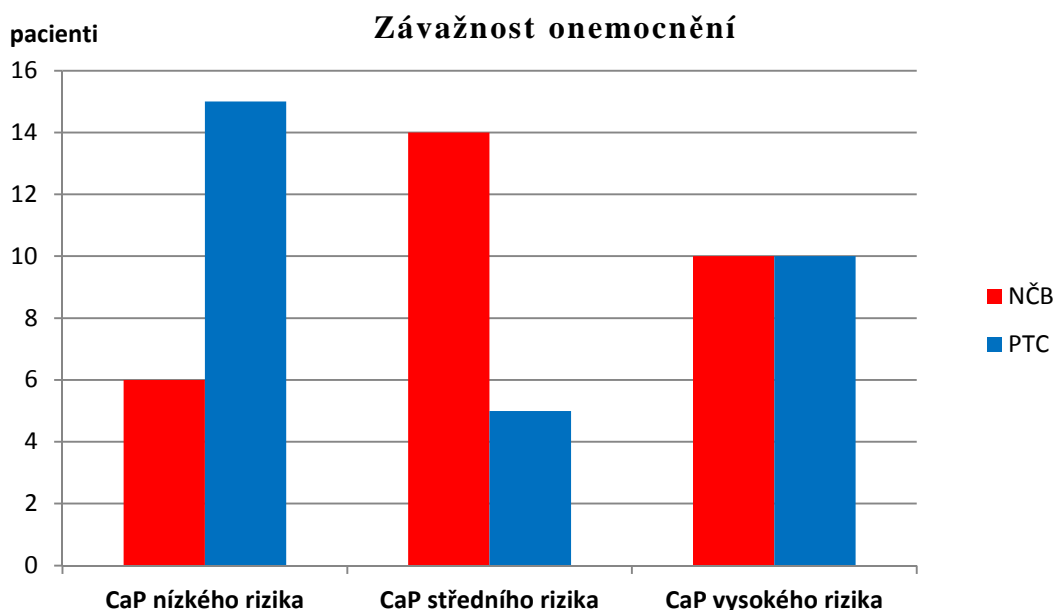
a lékař a změnu odsouhlasit. V průběhu léčby je pacientův zdravotní stav sledován lékařem jednou týdně na pravidelných kontrolách. Po ukončení radioterapie dochází pacienti na kontroly do PTC čtvrtletně – jednou za půl roku, je sledována hladina PSA a celkový zdravotní stav.

3.3 Srovnání radioterapie karcinomu prostaty v NČB a PTC



Graf 1 Průměrný věk pacientů

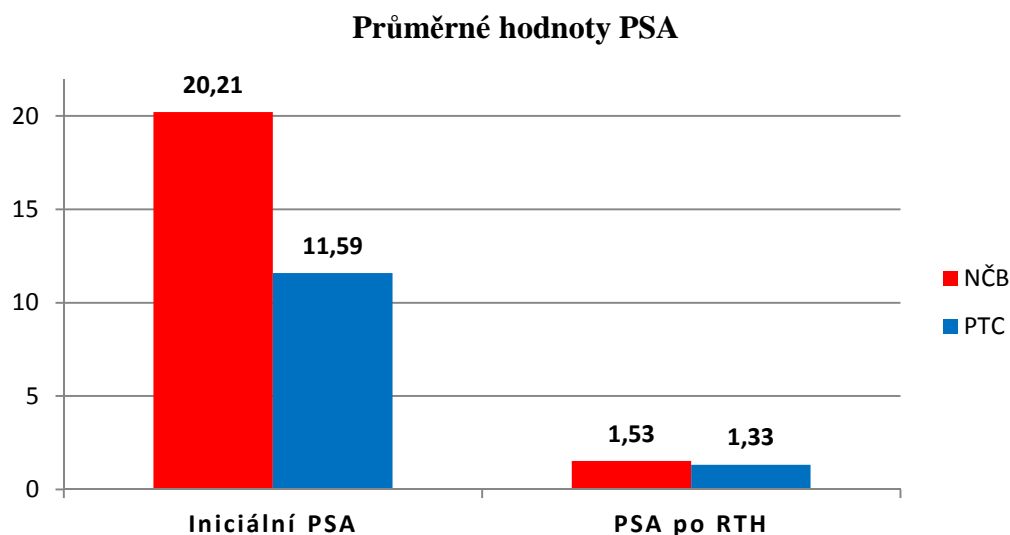
Průměrný věk pacientů ozařovaných v NČB byl 68,1 let, nejstaršímu bylo 76 let a nejmladšímu 48 let. Průměrný věk pacientů léčených v PTC byl 63,4 let, nejstaršímu muži bylo 78 let a nejmladšímu 40 let.



Graf 2 Zastoupení rizikových skupiny CaP dle D'Amicova modelu

V NČB bylo ozařováno dle D'Amicova modelu 6 pacientů s CaP nízkého rizika, 14 pacientů s CaP středního rizika a 10 pacientů s CaP vysokého rizika. Jednalo se o nádory klasifikované od T1cN0M0 (8 pacientů) až po 2 pacienty s tumorem na rozhraní T2-3 a jedním s T3aN0M0. Neoadjuvantní či konkomitantní hormonální terapie byla podána u 16 pacientů, 2 pacienti ji dostávali adjuvantně, tj. celkově 60 % pacientů. U jednoho pacienta, který byl 3 roky před diagnostikováním CaP úspěšně léčen s kolorektálním karcinomem, došlo 1,5 roku po radioterapii ke generalizaci CaP do plic a retroperitoneálních a mezenterických uzlin.

V PTC podstoupilo radioterapii 15 pacientů s CaP nízkého rizika, 5 pacientů s CaP středního rizika a 10 pacientů s CaP vysokého rizika. Nejčastěji šlo o nádory T1cN0M0 (18 pacientů), tumory T3 byly ozařovány v pěti případech, nejméně příznivý staging měli 2 pacienti s T3bN1M0. Neoadjuvantní hormonální terapie byla podána u deseti pacientů, tj. u 33 %.



Graf 3 Průměrné hodnoty PSA před a po radioterapii

Průměrná hodnota PSA pacientů v NČB před zahájením léčby byla 20,21, avšak po vyřazení extrémně vysokých hodnot 75, 81 a 109, by průměrná hodnota iniciální PSA činila 12,64. Po ozařování byla průměrná hladina PSA 1,53. Ve třech případech došlo k mírnému vzestupu hodnot PSA při pravidelných kontrolách po radioterapii, který však nesplňoval kritéria pro biochemický relaps. U jednoho z těchto případů došlo opět k poklesu PSA.

Průměrná hodnota PSA pacientů léčených v PTC byla před radioterapií 11,59 a při následných kontrolách po jejím ukončení byl její průměr 1,33. K mírnému nárůstu a následnému poklesu hodnot PSA došlo u třech pacientů.

Tabula 1 Kurativní radioterapie CaP v NČB

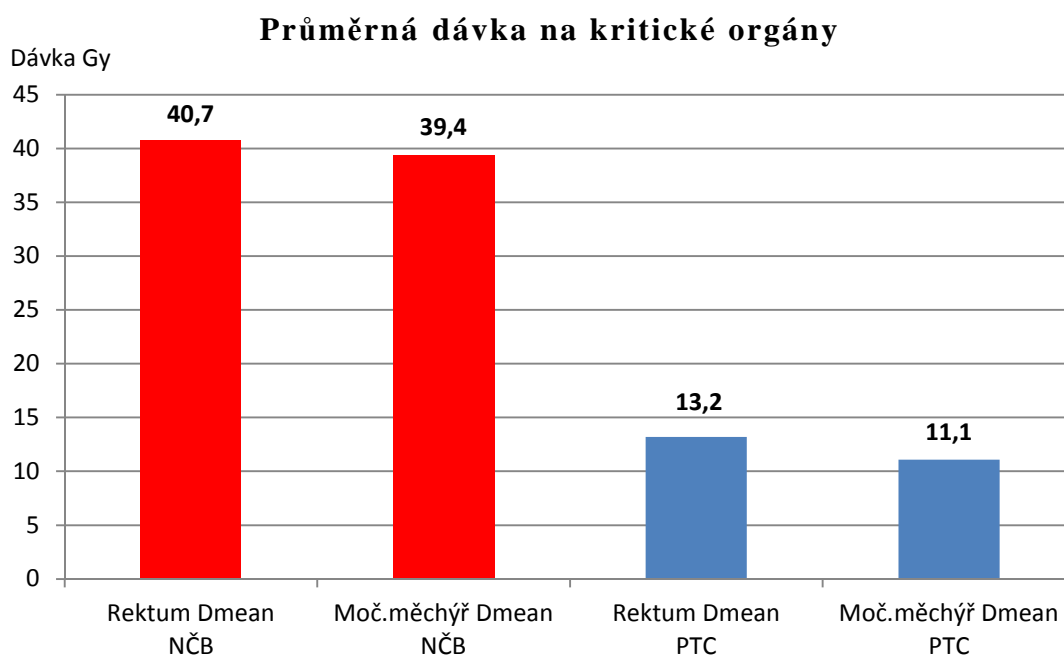
Cílový objem	Počet pacientů	Frakcionační režim	Dávka prostata (Gy)	Dávka sem. vajíčky (Gy)	Dávka pánev (Gy)
prostata	5	38 x 2 37 x 2	76 (74)	0	0
prostata + semenné vajíčky	15	25 x 2 + 13 x 2 25 x 2 + 12 x 2 23 x 2 + 15 x 2 38 x 2	76 (74)	50 (46, 76)	0
prostata + malá pánev	10	23 x 2 + 15 x 2 22 x 2 + 16 x 2 25 x 2 + 13 x 2 25 x 1,8 + 15 x 2 38 x 2	76	46	46 (44 – 50)

V NČB bylo celkem 5 pacientů ozařováno na oblast prostaty, z toho 3 ve frakcionačním režimu 38 x 2 Gy a dva v režimu 37 x 2 Gy dávkou 76 Gy, respektive 74 Gy na prostatu. Na oblast prostaty a semenných vajíček bylo ozářeno 15 pacientů většinou v režimu 25 x 2 Gy s následným boostem na oblast prostaty v režimu 13 x 2 Gy s dávkou 76 Gy na prostatu a 50 Gy na semenné vajíčky. Ostatní varianty frakcionačních režimů na prostatu a semenné vajíčky byly zastoupeny vždy u jednoho či dvou pacientů. U 10 pacientů byla prováděna radioterapie na oblast malé pánve většinou v režimu 23 x 2 Gy a následně zmenšenými poli na prostatu 15 x 2 Gy s dávkou 76 Gy na prostatu a 46 Gy na oblast malé pánve. Ostatní varianty frakcionačních režimů na prostatu a malou pánev byly zastoupeny vždy u jednoho pacienta.

Tabula 2 Kurativní radioterapie CaP v PTC

Cílový objem	Počet pacientů	Frakcionační režim	Dávka prostata (Gy)	Dávka sem. vajíčky (Gy)	Dávka pánev (Gy)
prostata	20	5 x 7,25	36,25	0	0
prostata + malá pánev	10	21 x 3 + 2,3	63	63	48,3

20 pacientů bylo v PTC ozařováno v akcelerovaném režimu 5 x 7,25 Gy na oblast prostaty s dávkou na prostatu 36,25 Gy. 10 pacientů pak bylo ozařováno v 21 frakcích dávkou 3 Gy na oblast prostaty a semenných vajíček a současně dávkou 2,3 Gy na oblast pánevních uzlin s celkovou dávkou na prostatu 63 Gy.

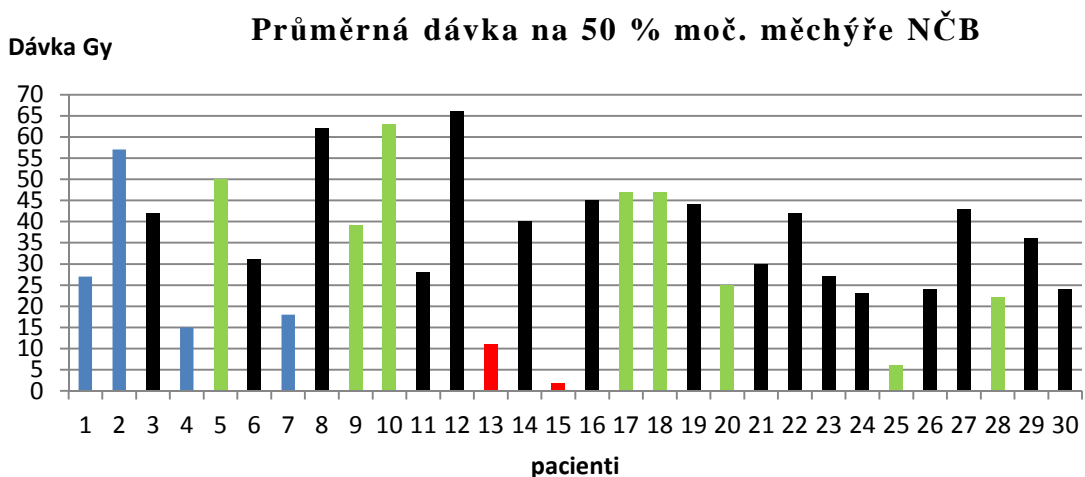


Graf 4 Průměrná dávka na kritické orgány

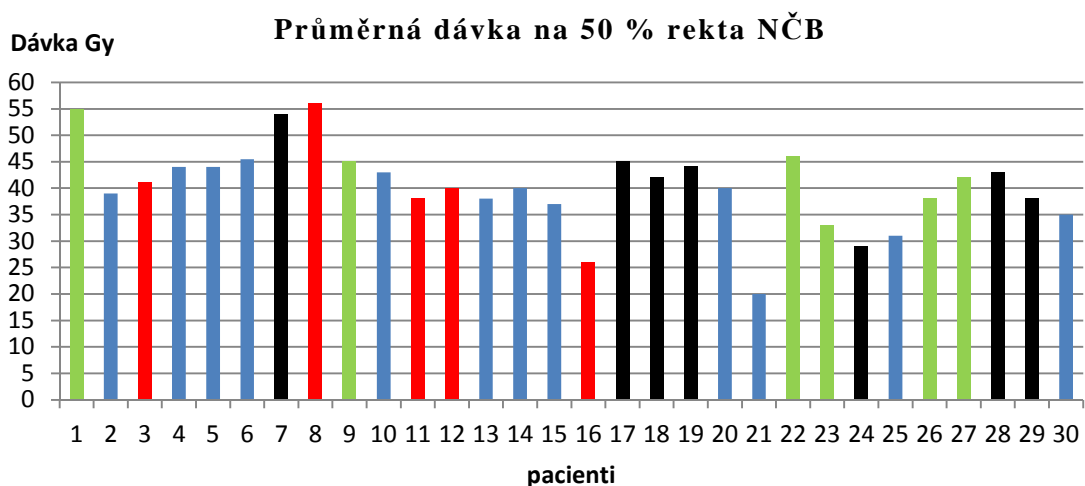
Průměrná dávka na rektum u pacientů z výzkumného souboru v NČB byla 40,7 Gy a na močový měchýř 39,4 Gy. U pacientů léčených v PTC byla průměrná dávka na rektum 13, 2 Gy a na močový měchýř 11,1 Gy. V PTC byly sledovány i další kritické orgány, průměrná dávka na bulbus penisu byla 8,3 Gy, průměrná dávka na 10 ml pravého kyčelního kloubu byla 14,3 Gy a levého 14,1 Gy.

3.4 Výskyt postradiačních komplikací v NČB a PTC

Toxicita radioterapie byla hodnocena u potíží genitourinárních (GU) a gastrointestinálních (GI) podle RTOG/EORTC stupnice, konkrétní potíže pak byly hodnoceny podle škály CTCAE v. 4.0.



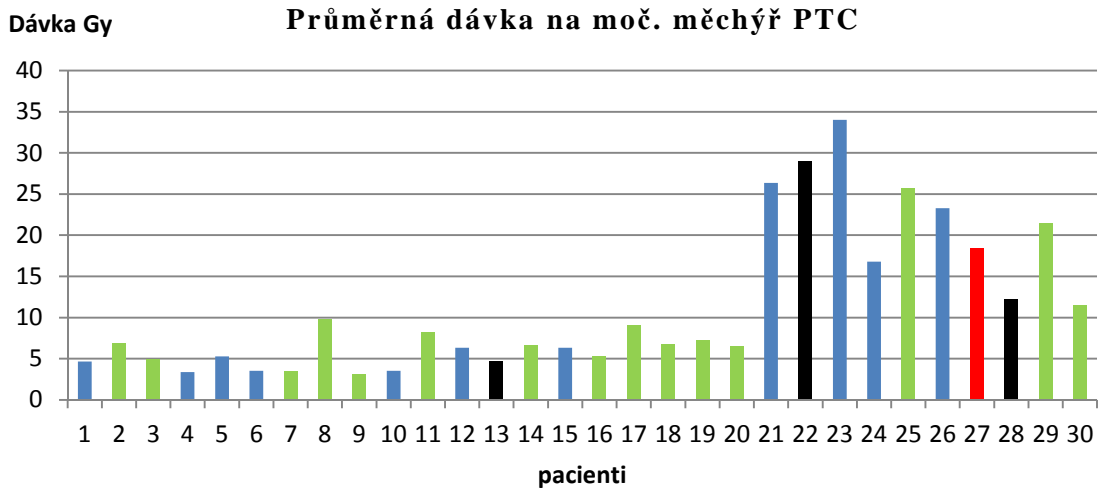
Graf 5 Průměrná dávka na 50 % moč. měchýře a výskyt GU toxicity v NČB



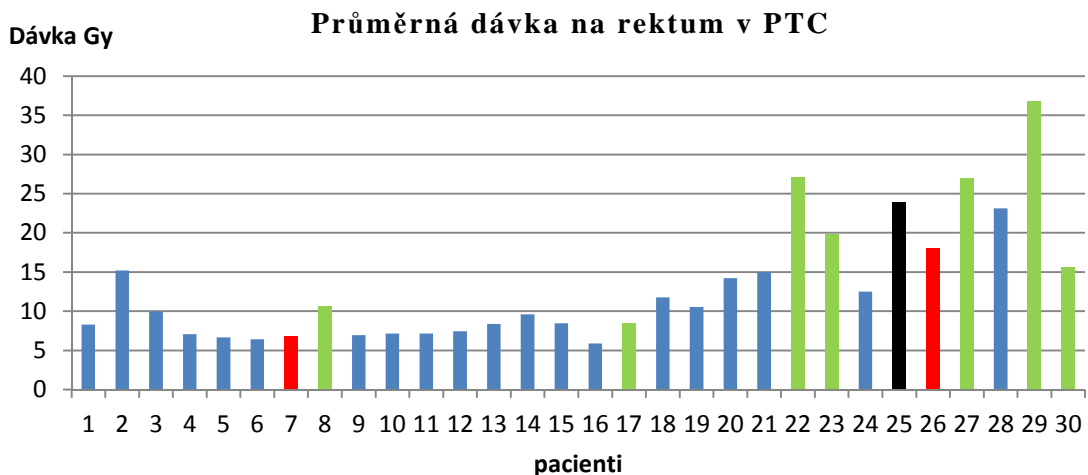
- výskyt akutní toxicity GU/GI
- výskyt pozdní toxicity GU/GI
- výskyt akutní i pozdní toxicity GU/GI
- bez obtíží

Graf 6 Průměrná dávka na 50 % rektu a výskyt GI toxicity v NČB

Graf 5 a 6 znázorňují průměrnou dávku v 50 % objemu močového měchýře a rektu u konkrétních pacientů NČB a zároveň i případný výskyt toxicity u nich. Akutní toxicita GU se projevila u 8 pacientů, pozdní toxicita GU u 2 pacientů a u 16 mužů se objevila v akutní i pozdní fázi. Akutní toxicita GI se projevila u 6 pacientů, pozdní toxicita GI u 5 pacientů a u 7 mužů se objevila v akutní i pozdní fázi.



Graf 7 Průměrná dávka na moč. měchýř a výskyt GU toxicity v PTC

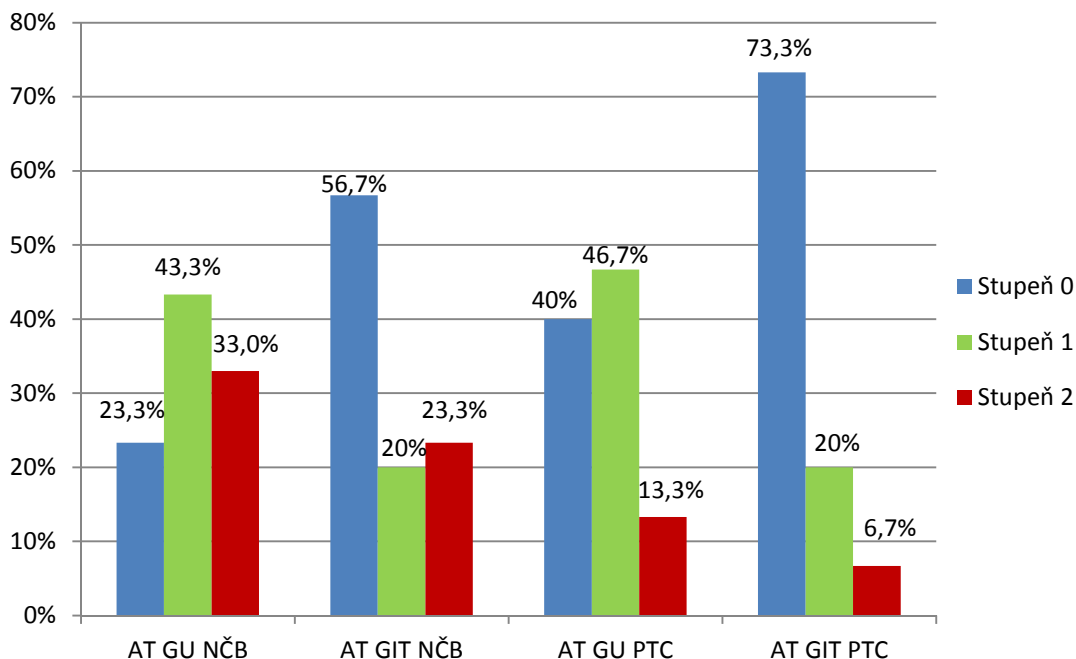


- výskyt akutní toxicity GU/GI
- výskyt pozdní toxicity GU/GI
- výskyt akutní i pozdní toxicity GU/GI
- bez obtíží

Graf 8 Průměrná dávka na rektum a výskyt GI toxicity v PTC

Graf 7 a 8 ukazují průměrnou dávku v močovém měchýři a rektu u konkrétních pacientů PTC a zároveň i případný výskyt toxicity u nich. Akutní toxicita GU se projevila u 15 pacientů, pozdní toxicita GU u 1 muže a u 3 pacientů se objevila v akutní i pozdní fázi. Akutní toxicita GI se projevila u 7 pacientů, pozdní toxicita GI u 2 pacientů a obě GI toxicity se objevily u 1 pacienta.

Akutní toxicita GU a GI



Graf 9 Výskyt akutní toxicity GU a GI v NČB a PTC

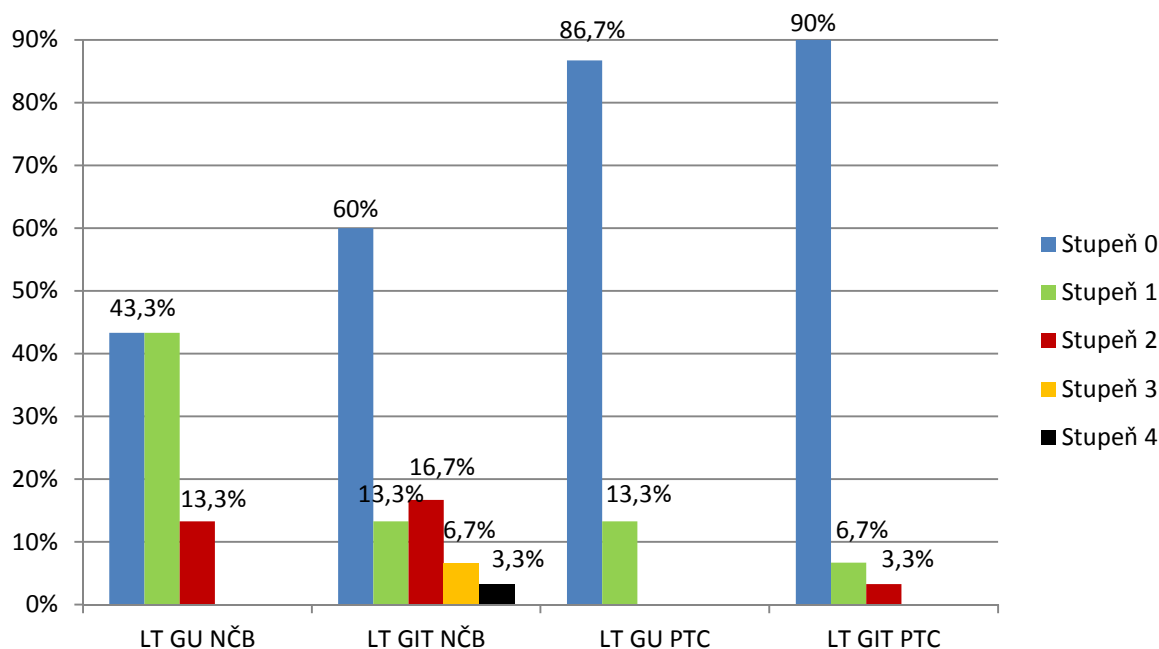
Akutní toxicita GU v NČB stupně 1 se objevila u 43,3 % pacientů, tj. u 13 pacientů, a stupně 2 u 33 % z nich, to odpovídá 10 pacientům. Jednalo se nejčastěji o zvýšení frekvence močení a dysurii. Na stupnici CTCAE v.4.0 šlo u 7 pacientů o stupeň 1 a u devíti o stupeň 2 s navýšením četnosti mikce až na každou 1 – 2 hodiny v noci. Dysurií a bolestmi při mikci trpělo 14 pacientů, ve 3 případech se jednalo o stupeň 2 a bylo nutné podání medikace. U 8 pacientů se objevila retence a slabý proud moči, v jednom případě s nutností zavedení permanentního močového katétru. U jednoho pacienta se objevila i lehká močová inkontinence.

Akutní toxicita GI v NČB stupně 1 se vyskytla u 20 % pacientů a stupně 2 u 23,3 % z nich, tj. u 7 pacientů. Nejčastější obtíží byl průjem s navýšenou frekvencí až 8krát za den. U 7 pacientů šlo o stupeň 1, 5 pacientů mělo stupeň 2 a některým musela být podána medikace a u jednoho muže docházelo k úniku stolice během močení a na stupnici CTCAE v.4.0 byl klasifikován na stupeň 3. Podráždění kolem rekta se objevilo u 6 mužů a krvácení z hemeroidů u dvou.

U jednoho pacienta byla diagnostikována radiační proktitida, která ustoupila po medikaci. U dvou mužů se navíc v průběhu radioterapie objevila dyspepsie.

Akutní toxicita GU v PTC stupně 1 se objevila u 46,7 % pacientů, tj. 14 mužů, a stupně 2 u 13,3 % z nich. U 11 pacientů se jednalo o dysurii stupně 1, u 3 pacientů pak o stupeň 2. U pěti mužů došlo k navýšení četnosti mikce v rámci stupně 1 a u třech se objevil slabší proud. K akutní toxicitě GI v PTC stupně 1 došlo u 20 % pacientů, tj. u 6 mužů, a stupně 2 u 6,7 % z nich. U třech pacientů se objevily průjmy stupně 1, u jednoho pak stupně 2. U jednoho pacienta se vyskytla rektální mukositida stupně 1, u dalšího krvácení z GI stupně 1 a u jiného pacienta krvácení z hemeroidů stupně 2.

Pozdní toxicita GU a GI



Graf 10 Výskyt pozdní toxicity GU a GI v NČB a PTC

Pozdní toxicita GU v NČB stupně 1 se objevila u 43,3 % pacientů, tj. u 13 mužů, a stupně 2 u 13,3 % z nich. Nejčastěji šlo o navýšení četnosti mikce v 10 případech na stupeň 1 a u dvou mužů na stupeň 2. U 4 pacientů došlo k retenci moče, 5 má slabý proud moče a 2 trpí bolestmi při mikci, u všech se jedná o stupeň 1. 5 mužů má urgentní potíže a u dvou z nich dochází občas k močové inkontinenci. U jednoho pacienta se objevila makroskopická

hematurie, která po medikaci odezněla, u tohoto pacienta došlo 1,5 roku po ozařování ke generalizaci onemocnění.

Pozdní toxicita GI v NČB stupně 1 se vyskytla u 13,3 % pacientů, stupně 2 u 16,7 %, tj. u pěti pacientů, stupně 3 u 6,7 % a stupně 4 u 3,3 % z nich. U jednoho pacienta došlo k vytvoření perianální píštěle, která byla následně zhojena, dle RTOG/EORTC stupnice byla klasifikována jako stupeň 4. U čtyř pacientů se objevila stolice s příměsí krve a hlenu a byla u nich diagnostikována radiační proktitida. U dvou z těchto mužů byla proktitida léčena pomocí koagulace argonem (APC) a byli klasifikováni jako stupeň 3 na RTOG/EORTC stupnici. U jednoho pacienta po léčbě obtíže odezněly, u druhého přetrvává drobné krvácení s teleangiektáziemi a stolicí 4krát denně. Další dva pacienti zatím pomocí APC ošetřeni nebyli. Celkově se krvácení z GI objevilo u 7 pacientů, u 4 z nich šlo o stupeň 2 na CTCAE v.4.0 škále. U jiných 3 pacientů se vyskytlo krvácení z hemeroidů. U pěti mužů přetrvávají průjmy stupně 1, jeden pacient trpí urgentní solící spojenou s inkontinencí a v jednom případě došlo k snížení citlivosti konečníku s občasným únikem stolice při flatu.

Pozdní toxicita GU stupně 1 se objevila u 13,3 % pacientů léčených v PTC, tj. u 4 pacientů, přes 86 % pacientů je bez obtíží. U 4 pacientů došlo k zvýšení frekvence mikce klasifikováno jako stupně 1. Objevily se také vždy u jednoho pacienta urgentní obtíže, dysurie či slabší proud moči. Pozdní toxicita GI v PTC stupně 1 se vyskytla u 6,7 % pacientů, tj. u dvou mužů, a stupně 2 u jednoho pacienta, 90 % léčených mužů zůstalo bez obtíží. Ve všech třech případech šlo o krvácení z GI stupně 1 a 2 na škále CTCAE v.4.0.

Celkový výskyt postradiačních komplikací v NČB a PTC byl podroben *testové statistice*. S použitou hladinou významnosti 0,05 a směrodatnou odchylkou 1,76 byla vypočtena p hodnota t-testu 0,0271, což vypovídá o rozdílném výskytu postradiačních komplikací v NČB a PTC.

4 DISKUZE

Jedním z cílů této práce bylo poskytnout ucelený přehled o onemocnění karcinomu prostaty, jeho léčbě se zaměřením na radioterapii a její vývoj od 80. let až po současné nejnovější metody. V léčebné strategii CaP se uplatňují jako standardní metody aktivní sledování, chirurgická radikální prostatektomie, brachyterapie a zevní radioterapie s případnou pomocí hormonální terapie. Zevní radioterapie se využívá jako kurativní léčba u lokalizovaných CaP s nízkým a středním rizikem. V případě vysokého rizika a lokálně pokročilých nádorů převažuje její kombinace s HT, která má lepší výsledky než samotná radioterapie. Randomizované studie ukázaly, že kombinovaná léčba zlepšuje nejenom kontrolu nádoru, ale také celkové přežití pacientů. Zevní radioterapie se používá také v některých případech adjuvantně po RAPE, dále jako záchranná léčba při biochemickém relapsu po operaci či jako paliativní léčba u diseminovaného CaP.

V současné době je standardní radioterapie CaP prováděna lineárním urychlovačem o energiích fotonů 6-18 MeV s možností úpravy ozařovaného pole na nepravidelný tvar pomocí MLC a s využitím technik 3D-CRT a IMRT, které umožňují dávkovou eskalaci bez navýšení rizika nežádoucích účinků. Důsledkem toho je lepší lokální kontrola onemocnění oproti minulosti. Nelze již používat konvenční radioterapii, při které se ozařovalo čtyřmi pravoúhlými poli. Velkou nevýhodou této metody byl značný ozařovaný objem, při překročení dávky nad 70 Gy neúměrně vzrůstalo riziko závažné toxicity okolních orgánů. CaP patří mezi dávkově závislé nádory, čím vyšší dávka záření je do nádoru aplikována, tím vyšší je pravděpodobnost lokální kontroly onemocnění. Řada studií potvrdila, že navýšení dávky záření zlepšuje výsledky léčby lokalizovaného CaP. Např. rozsáhlá retrospektivní analýza z Memorial Sloan Kettering Cancer Center ukázala, že eskalace dávky významně snížila riziko PSA relapsu a generalizace onemocnění. Standardní dávky záření jsou 65-70 Gy s dávkou 1,8-2 Gy na frakci, nemusí být však dostatečné. Zvláště pak u pacientů se středním rizikem, u kterých by měla být standardní dávka 76-80 Gy. Prospěch z eskalace dávky záření je však patrný u všech kategorií rizika. Thames a spol. podrobili analýze výsledky 4338 mužů ozařovaných pro CaP z 9 různých databází amerických

institucí. Bylo zjištěno, že u pacientů s nízkým a středním rizikem, mělo navýšení dávky minimálně na 76 Gy za následek snížení 5letého relativního rizika biochemického relapsu o 15 %.

Protonová terapie využívá k radioterapii CaP urychlených protonů a vychází z jejich optimální fyzikální charakteristiky. Jedná se o korpuskulární záření, a proto má protonový svazek vyšší RBÚ. Hlavní výhodou PT je, že při průchodu hmotou protony odevzdají většinu své energie až na konci dráhy, v oblasti tzv. Braggova peaku a dochází k šetření zdravých tkání před i za cílovým objemem. Navíc je PT spjata s nízkou integrální dávkou, a proto je očekávané riziko sekundárních malignit nižší než u fotonové terapie, u které je díky ozařování z více polí celkový ozářený objem nízkou dávkou značný. Riziko sekundárních malignit je však také způsobeno vznikem sekundárních neutronů, které se tvoří především při DS protonovém svazku, při PBS svazku vznikají jen minimálně. Tyto částice vznikají i u fotonové terapie, pro pacienty s CaP bylo zjištěno riziko fatální sekundární malignity způsobené radioterapií od 1,7 % pro konvenční radioterapii až k 5,1 % při užití IMRT o energiích 18 MV. Přínosem PT je především lepší profil toxicity a možnost navýšení dávky záření, včetně možnosti využití techniky SIB při ozařování pánevních uzlin.

Tato práce se dále zaměřovala na výskyt nežádoucích účinků různých léčebných modalit CaP, zejména pak ozařování technikou IMRT a protony. Hodnocení akutní a pozdní toxicity radioterapie CaP se věnuje řada studií. Dearnaley a spol. v randomizované studii z roku 1999 prokázali, že technika 3D-CRT vykazuje nižší riziko pozdní GI toxicity v porovnání s konvenční radioterapií. Staffurth a Radiotherapy Development Board v roce 2010 analyzovali pozdní toxicitu ze 14 různých studií u 2357 pacientů s CaP ozařovaných technikou IMRT a 3682 pacientů pomocí 3D-CRT. Došli k závěru, že technika IMRT v porovnání s 3D-CRT snižuje riziko pozdní GI toxicity, zatímco riziko pozdní GU toxicity je srovnatelné. Medián výskytu pozdní GI toxicity 2. a vyššího stupně byl 6 % (rozmezí 0–24 %) u IMRT v porovnání s 15 % (rozmezí 9–37 %) ve skupině 3D-CRT. Riziko rozvoje pozdní GU toxicity 2. a vyššího stupně bylo ve skupině IMRT 18 % (rozmezí 0–43 %) a u 3D-CRT

21 % (rozmezí 1–45 %). V roce 2006 uveřejnil Zelefsky a spol. studii sledující 8 let výskyt toxicity u 561 pacientů s lokalizovaným CaP ozařovaných suprakonvenčními dávkami 81 Gy technikou IMRT. Osmiletá pravděpodobnost rozvoje pozdní GI toxicity stupně 2 a 3 byla 1,6 % a 0,1 % a pozdní GU toxicity stupně 2 a 3 byla 9 % a 3 %. Z pacientů původně schopných udržení erekce se objevila erektilní dysfunkce po léčbě u 49 % z nich. Pravděpodobnost přežití bez PSA relapsu 8 let po léčbě pro nízké, střední a vysoké riziko byla 85 %, 76 % a 72 %. Studii zabývající se eskalací dávky na intraprostatickou lézi technikou SIB prováděl mezi léty 2006 až 2012 Doležel a spol. Ve 40 frakcích byla intraprostatická léze ozářena dávkou 84,84 Gy, přilehlá oblast s vysokým rizikem dávkou 80 Gy a zbytek prostaty včetně semenných váčků dávkou 76 Gy. Akutní GU a GI toxicita 2. a vyššího stupně se vyskytla u 9,6 % a 2,5 %. Při mediánu sledování 24,1 měsíce byla incidence chronické GU a GI toxicity 2. a vyššího stupně 5 % a 7,4 %. Výsledky byly porovnány s pacienty ozařovanými technikou IMRT na oblast prostaty a baze semenných váčků dávkou 78 Gy. S přidáním metody SIB bylo dosaženo nižší incidence GU a GI toxicity, v případě akutní toxicity byly rozdíly statisticky významné. Zajímavé výsledky přinesla studie, kterou prezentovali v roce 2015 Krupa a spol. Zkoumali metodu hypofrakcionované akcelerované radioterapie CaP dávkou 3 či 2,1 Gy v 20-21 frakcích. Pro kompenzaci akutní toxicity se některé dny v týdnu vynechávaly. Výsledky prokázali akcelerované schéma technikou RapidArc dosahuje nižší akutní toxicity vůči stejné normofrakcionované technice, konkrétně byl výskyt akutní GI a GU toxicity stupně 2 a vyššího do 2 % a 14 % ve srovnání s 5 % a 18 %. Ještě výraznější rozdíl byl patrný vůči technice IMRT použitou s klasickou frakcionací, tam byl výskyt akutní GI a GU toxicity 8 % a 25 %.

Rozsáhlou studii zabývající se PT CaP uvedl v roce 2014 Dobson DaVanzo a spol., účastnilo se jí 3 798 pacientů z 12 protonových center a medián sledování byl 4,1 roku. Studie se zabývala nejen klinickým přínosem PT, ale i kvalitou života pacientů po léčbě. Průměrný věk pacientů byl 70,1 let a 99 % z nich mělo alespoň středoškolské, 68 % pak vysokoškolské vzdělání. 98 % pacientů věří, že pro sebe zvolili tu nejlepší léčbu a stejné procento hodnotí její průběh za výborný

(88 %) či dobrý (10 %). Bez rekurence onemocnění je 97 % pacientů. Studie zjistila, že pacienti léčení pouze PT měli z hlediska výskytu GI a GU toxicity a erekčních obtíží, téměř shodné výsledky jako kontrolní skupina zdravých mužů. V případě kombinace PT s HT měli pacienti nižší skóre v GU a sexuální oblasti, při kombinaci s fotonovou radioterapií se objevil větší výskyt obtíží GI a erekčních. Takagi a spol. v roce 2015 prezentovali výsledky 5letého sledování 1375 pacientů s CaP nízkého, středního a vysokého rizika léčených PT dávkou 74 Gy v 37 frakcích. Výskyt pozdní GI toxicity 2 a vyššího stupně dle CTCAE v.4.0 byl 4,1 % a GU 5,4 %. Bylo dosaženo 5letého přežití bez biochemického relapsu u 98,7 %, 90,8 % a 85,6 %, v příslušných rizikových skupinách.

Průměrný věk pacientů ve zkoumaném souboru byl v NČB zhruba o 5 let vyšší než v PTC, a to 68,1 let. V obou skupinách bylo stejné zastoupení pacientů s CaP vysokého rizika, v PTC pak převažovali pacienti s nízkým rizikem a v NČB s rizikem středním. Z hlediska TNM klasifikace byly méně příznivé případy léčeny v PTC a to 5 pacientů s T3 nádorem, u dvou případů byly dokonce postiženy i lymfatické uzliny. Hodnoty PSA před a po terapii byly v obou skupinách srovnatelné, u několika pacientů došlo k mírnému vzestupu hodnot, který však nesplňoval kritéria pro biochemický relaps. U 1 pacienta v NČB však došlo 1,5 roku po léčbě ke generalizaci CaP do plic a pánevních uzlin. Nutno říct, že tento pacient byl již v minulosti léčen pro kolorektální karcinom. Tento pacient měl CaP T2aN0M0, GS 7 a PSA 4,3. Před zahájením ozařování měl značné dysurické obtíže s občasnou hematurií, které krátce po radioterapii odezněly. Po prokázání generalizace CaP byla zahájena HT. V NČB byla radioterapie častěji kombinována s HT a to u 60 % pacientů oproti 33 % v PTC. Pacienti byli v NČB ozařováni technikou IMRT z 5 polí různými frakcionačními režimy dávkou 74 – 76 Gy na prostatu v 38 frakcích. Cílovým objemem byla samotná prostata, nebo prostata a semenné vajíčky či malá pánev, tyto oblasti byly ozařovány v 22-25 frakcích a zmenšenými poli pak v 12-16 dalších frakcích dávkou 2 Gy na frakci. V PTC byli pacienti ozařováni protony pomocí PBS 2 laterálními poli v hypofrakcionovaném akcelerovaném režimu na samotnou prostatu dávkou 36,25 Gy v 5ti frakcích a na prostatu a malou pánev dávkou

63 Gy na prostatu v 21 frakcích dávkou 3 Gy na oblast prostaty a semenných váčků a současně dávkou 2,3 Gy na oblast pánevních uzlin. V PTC a NČB srovnáváme různé frakcionační režimy, jejich RBÚ je však podobná. Současné výzkumy ukazují, že CaP na rozdíl od jiných nádorů vykazuje vysokou citlivost k velikosti frakce ($\alpha/\beta = 1,5$ Gy). Hodnota α/β je dokonce příznivější, než pro kritické orgány. Zvyšování velikosti frakce snižuje ekvivalentní dávku na kritické orgány při stejné ekvivalentní dávce na tumor. Sníží se tak riziko pozdní toxicity. Pro srovnání frakcionačních schémat se používá *Lineárně kvadratický model*. Dle něho je režim PT 5 x 7,25 Gy ekvivalentní dávce pro nádor 93,3 Gy a pro kritické orgány 70 Gy v 45 frakcích. Režim 21 x 3 a 2,3 Gy je pak ekvivalentní dávce pro nádor 84 Gy a pro kritické orgány 75,6 Gy v 40 frakcích.

Výsledky korelují s poznatky z odborné literatury o významném nižším radiačním zatížení zdravých tkání protonovou terapií, zvláště pak s aktivním skenováním, v porovnání s fotonovou terapií. U zkoumaných pacientů byla v NČB průměrná dávka na rektum 40,7 Gy a na močový měchýř 39,4 Gy. U pacientů léčených v PTC byla průměrná dávka na rektum 13,2 Gy a na močový měchýř 11,1 Gy. S tím souvisí i výskyt postradiačních komplikací. Akutní GU a GI toxicita 2. a vyššího stupně se v NČB vyskytla u 33 % a 23,3 %. Při mediánu sledování 22 měsíců byla v NČB incidence chronické GU toxicity 2. a vyššího stupně 13,3 % a chronická GI toxicita 2. a vyššího stupně 26,7 %, což převyšuje výskyt nežádoucích účinků popisovaný v literatuře. Výskyt pozdní GI toxicity 2. a vyššího stupně bývá 10-25 %, stupeň 3 a 4 se pak vyskytuje do 1 %, u sledovaných pacientů v NČB to bylo 10 %, tj. 3 muži. V PTC byl profil toxicity příznivější. Akutní GU a GI toxicita 2. a vyššího stupně se zde vyskytla u 13,3 % a 6,7 %. Při mediánu sledování 21,5 měsíce byla v PTC incidence pozdní GI toxicity 2. a vyššího stupně 3,3 %, pozdní GU toxicita se objevila pouze stupně 1 u 13,3 %. Výskyt toxicity u zkoumaného souboru byl zkoumán nepárovým t-testem, jehož p hodnota 0,0271 vypovídá o rozdílném výskytu nežádoucích účinků radioterapie v NČB a PTC. Hypotéza, že PT snižuje výskyt postradiačních komplikací u pacientů s CaP ve srovnání s technikou ozařování IMRT, byla potvrzena.

5 ZÁVĚR

Cílem této práce bylo poskytnout přehled o vývoji radioterapie karcinomu prostaty od 80. let. Dále zhodnotit výskyt postradiačních komplikací u pacientů s karcinomem prostaty po ozáření technikou IMRT a při použití protonové terapie. Cíle této práce byly splněny. Je sestaven materiál, který poskytuje ucelený obraz o onemocnění karcinomu prostaty, jeho léčbě se zaměřením na radioterapii a její vývoj od 80. let až po současné nejnovější metody.

Radioterapie CaP se stále posouvá kupředu a zdokonaluje. Velký pokrok znamenalo plánování radioterapie s využitím CT a kalkulace rozložení dávky v prostoru pomocí konformní techniky 3D-CRT. Tu zdokonalila technika IMRT, která využívá, kromě tvarování svazku záření, i modulaci intenzity svazku. IMRT s sebou přinesla i možnost aplikovat nehomogenní distribuci dávky do cílového objemu technikou SIB a inverzní plánování. Díky IGRT, která slouží k systematické verifikaci polohy pacienta před samotným ozařováním spojené s korekcí nepřesnosti nastavení, se ozařování CaP posunulo na vyšší úroveň kvality a bezpečnosti. Významný pokrok přinášejí do plánování radioterapie moderní zobrazovací metody. Kromě CT se využívá především výhod MR při konturování prostaty, dále MR spektroskopie, MR s dynamickým kontrastem nebo difúzně vážená MR. Velkým přínosem je také PET s využitím fluorocholin (^{18}F -FCH), který dosahuje výborných výsledků především při odhalování lokálních recidiv a metastáz. Objevily se také nové ozařovací metody, které nadále zlepšují a zpřesňují radioterapii CaP. Jedná se např. o robotickou radioterapii SBRT, kdy je prostata ozařována z desítek až stovek polí malé velikosti, s velmi přesným vykreslením dávky okolo cílového objemu a neustálou IGRT kontrolou v průběhu ozařování. RapidArc je vysoce konformní radioterapie s modulovaným svazkem, který je dodán v jednom kyvu ramene lineárního urychlovače, jde o dynamickou IMRT. Helikální tomoterapie je další formou pohybové radioterapie IMRT technikou, jedná se o lineární urychlovač se spirální distribucí dávky, přístroj v sobě kombinuje malý urychlovač s principem CT. Předmětem dalšího zkoumání se slibnými výsledky je hypofrakcionovaná radioterapie CaP. V oblasti plánování radioterapie se vývoj ubírá směrem

k adaptivní radioterapii, kdy se ozařovací plán mění v průběhu léčby dle individuálních změn v cílovém objemu.

Inovativní technikou v léčbě CaP je protonová terapie, která má jednoznačně výhodnější fyzikální vlastnosti než jakákoliv technika fotonové radioterapie. Na úrovni klinické jsou výsledky slibné, ale je zapotřebí dalšího důkladného výzkumu. Mezi výhody, které PT přináší, patří lepší dávková distribuce a příznivější profil GI a GU toxicity, kromě toho je popisováno i zachování potence u 94 % pacientů. Existují diagnózy, jako např. nádory baze lební, některé dětské či paraspinální malignity, u kterých jsou benefity PT jednoznačně uznávány odbornou veřejností. Ačkoliv je CaP velmi častou diagnózou léčenou protony, zůstává indikací do jisté míry spornou. Proton Therapy Center Czech s.r.o. patří k nejmodernějším protonovým centrům v Evropě. Bylo jedno z prvních pracovišť, které v Evropě ozařovalo protony technikou PBS. PTC se řadí také mezi světovou špičku v PT, v dubnu 2015 zde proběhlo první ozáření pacienta s pomocí plně integrovaného systému řízeného dýchání (technika Universal Beam Triggering Interface). V PTC nepodstupují léčbu pouze čeští pacienti, ale je vyhledávaným zdravotním zařízením i mezi zahraničními klienty. Čeští odborníci z PTC založili spolu s podobnými centry ve Vídni, Krakově a Uppsale skupinu PACS, která se zaměřuje na vzájemnou spolupráci a vývoj metodiky PT. PTC slouží též jako školicí pracoviště pro odborníky z jiných zemí, dále spolupracuje s 1. lékařskou fakultou Univerzity Karlovy, Fakultou jadernou a fyzikálně inženýrskou ČVUT a řadou zahraničních vzdělávacích institucí.

Zkoumaným souborem bylo 30 pacientů ozařovaných v NČB a 30 pacientů z PTC. Akutní GU a GI toxicita 2. a vyššího stupně se v NČB vyskytla u 33 % a 23,3 %. Při mediánu sledování 22 měsíců byla v NČB incidence pozdní GU toxicity 2. a vyššího stupně 13,3 % a pozdní GI toxicita 2. a vyššího stupně 26,7 %, což převyšuje výskyt nežádoucích účinků popisovaný v literatuře. V NČB se navíc vyskytla ve zvýšené míře pozdní GI toxicity stupně 3 a 4 u 10 %, tj. u 3 pacientů. Krom toho u 1 pacienta léčeného v NČB došlo 1,5 roku po ukončení radioterapie ke generalizaci onemocnění. V PTC se akutní GU a GI toxicita 2. a vyššího stupně vyskytla u 13,3 % a 6,7 %. Při mediánu sledování

21,5 měsíce byla v PTC incidence pozdní GI toxicity 2. a vyššího stupně 3,3 %, pozdní GU toxicita se objevila pouze stupně 1 u 13,3 %. Byl zjištěn statisticky podložený rozdílný výskyt postradiačních komplikací u zkoumaných pacientů v NČB a PTC. Hypotéza, že PT snižuje výskyt postradiačních komplikací u pacientů s CaP ve srovnání s technikou ozařování IMRT, byla potvrzena.

Součástí moderní radioterapie CaP by mělo být využití IGRT metod k systematické verifikaci pozice pacienta a cílového objemu před či během každé frakce ozařování spojené s korekcí nepřesnosti nastavení. Kromě portálového snímkování umožňujícího porovnání kostěných struktur, je vhodné před každou frakcí zobrazení měkkých tkání pomocí CBCT. Bylo zjištěno, že se prostata v průběhu dne, tak i během ozařování může značně pohybovat vlivem běžných fyziologických příčin, jako je plnění močového měchýře, plyn v rektu či nepatrný pohyb pacienta. Z tohoto důvodu lze doporučit využívání CBCT, které je v NČB nově součástí jejich lineárních urychlovačů, k ověření polohy prostaty před každým jednotlivým ozářením.

Zvýšená diskuze o CaP je v posledních letech také díky nadaci *Movember Foundation*, což je celosvětová charitativní organizace, která si dává za cíl šťastnější, zdravější a delší život mužů. Každoročně v listopadu si muži po celém světě nechávají růst knír s cílem upoutat pozornost a vybrat, co nejvíce peněz. Od roku 2003 se k tomuto hnutí připojilo 5 miliónů *Mo Bros* a *Mo Sistas*, kteří celkem ze svého okolí vybrali 12.7 miliard dolarů. Tyto peníze jsou používány na financování stovek programů týkajících se rakoviny prostaty a varlat, psychického zdraví a nedostatku pohybu.

Tato práce poskytla ucelený pohled na léčbu CaP a může posloužit k zvýšení informovanosti odborné veřejnosti o postradiačních komplikacích u pacientů s CaP. Hlavní přínos této práce vidím, v předložení srovnání standardně používaného radioterapeutického přístupu se slibnou alternativou, které lze využít jako podkladu pro další studie.

6 SEZNAM INFORMAČNÍCH ZDROJŮ

1. LUKEŠ, M. Karcinom prostaty. *Urologieprostudenty.cz* [online]. Urol. Klinika 3.LF UK v Praze a FN Královské Vinohrady.[cit. 2015-11-08]. Dostupný z: <http://www.urologieprostudenty.cz/o-projektu>
2. ČIHÁK, Radomír, GRIM, Miloš (ed.). *Anatomie 2. 3., upr. a dopl. vyd.* Praha: Grada, 2013. ISBN 978-80-247-4788-0.
3. ELIŠKOVÁ, Miloslava a Ondřej NAŇKA. *Přehled anatomie*. Vyd. 1. Praha: Karolinum, 2006. ISBN 80-246-1216-X.
4. Předstojnice, Předstojná žláza. *Urologieprostudenty.cz* [online].[cit. 2015-10-28]. Dostupný z: <http://www.urologieprostudenty.cz/obecna-urologie/prehled-normalni-a-klinicke-anatomie-muzskeho-pohlavniho-ustroji/predstojnice-predstojna-zlaza>
5. *Velký lékařský slovník* [online].[cit. 2015-10-27]. Dostupný z: <http://lekarske.slovníky.cz/>
6. Novotvary 2011 ČR. *UZIS a NOR ČR* [online].[cit. 2015-11-10]. Dostupný z: <http://www.uzis.cz/category/tematicke-rady/zdravotnicka-statistika/novotvary>
7. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. *Radiační onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén, c2007. ISBN 978-80-7262-469-0.
8. Karcinom prostaty. *Česká urologická společnost* [online].[cit. 2015-11-11]. Dostupný z: <http://www.cus.cz/pro-pacienty/diagnozy/karcinom-prostaty/>
9. Nádor prostaty. *Androgeos* [online].[cit. 2015-11-10]. Dostupný z: http://www.androgeos.cz/cs_CZ/nador-prostaty
10. DUŠEK, P. O nádorech prostaty. *Linkos* [online].[cit. 2015-11-12]. Dostupný z: <http://www.linkos.cz/zhoubne-nadory-muzskeho-pohlavniho-ustroji-c60-c62-1/o-nadorech-prostaty/>
11. JURGA, Ludovít. *Klinická onkológia a rádioterapia*. Bratislava: Slovak Academic Press, 2000. ISBN 80-88908-71-X.
12. SPURNÝ, Vladimír a Pavel ŠLAMPA. *Moderní radioterapeutické metody*. Vyd. 1. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1999. ISBN 80-7013-267-1.
13. ŠLAMPA, Pavel et al. *Radiační onkologie v praxi*. 4. vyd. Brno: MOÚ, c2014. ISBN 978-80-86793-34-4.
14. HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. *Základy radiační onkologie*. 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2012. ISBN 978-80-210-6061-6.
15. SOUMAROVÁ, R., PERKOVÁ, H., ŠTURSA, M. Karcinom prostaty. *Postgraduální medicína* [online]. 2008, 03[cit 2016-02-19]. Dostupný z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/karcinom-prostaty-350884>
16. CASTELLINO, ALEXANDER M. Testosterone to Treat Castration-Resistant Prostate Cancer? *Medscape* [online]. 2015, 01 [cit. 2016-02-28]. Dostupný z: <http://www.medscape.com/viewarticle/838218>

17. ODRÁŽKA, Karel, DOLEŽEL, M., VAŇÁSEK, J. Zevní radioterapie karcinomu prostaty. *Postgraduální medicína* [online]. 2012, 05 [cit. 2015-11-18]. Dostupný z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/zevni-radioterapie-karcinomu-prostaty-464728>
18. ODRÁŽKA, Karel. *Trojrozměrná konformní radioterapie karcinomu prostaty*. 1.vyd. Praha: Galén, c2002. Alma mater. ISBN 80-7262-157-2.
19. BORTFELD THOMAS. et al. *Image guided IMRT*. 1st ed. Berlin: Springer, 2006. ISBN 9783540205111.
20. MORIN, O. et al. Megavoltage Cone-Beam CT: System Description and clinical applications. *Medical Dosimetry* [online]. 2006, 31(1). [cit. 2016-02-13]. Dostupný z: http://radonc.ucsf.edu/research_group/jpouliot/PDF007/MedDosi31%281%292006.pdf
21. KUBEŠ, J. Moderní trendy v radioterapii karcinomu prostaty. *Onkologie* [online]. 2010, 4(2): 79–83. [cit. 2016-02-16]. Dostupný z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2010/02/06.pdf>
22. FUNG, AY., AYYANGAR, KM., DJAJAPUTRA, D. et al. Ultrasoundbased guidance of intensity-modulated radiation therapy. *Med Dosim* [online]. 2006; 31(1): 20–29. [cit. 2016-02-10]. Dostupný z: <http://www.meddos.org/article/S0958-3947%2805%2900201-3/abstract>
23. BATCAM Multi-probe – At a Glance. *Best nomos* [online]. [cit. 2016-02-17]. Dostupný z: http://www.nomos.com/pdf/Batcam_Bro_03.pdf
24. Prostate. *CyberKnife* [online]. Accuray Incorporated. [cit. 2016-02-19]. Dostupný z: <http://www.cyberknife.com/cyberknife-treatments/prostate/index.aspx?linkidentifier=id&itemid=40>
25. ESCUDERO, J.U.J. et al. Insertion of Intraprostate Gold Fiducial Markers in Prostate Cancer Treatment. *Int J Nephrol Urol* [online]. 2010, 2(1): 265 – 272. [cit. 2016-02-16]. Dostupné z: http://numonthly.com/?page=article&article_id=826
26. DOLEŽEL, M., ODRÁŽKA, K., VAŇÁSEK, J. et al. Eskalace dávky na intraprostatickou lézi - výsledky akutní a časně chronické toxicity. *Ces Urol* [online]. 2013, 17(3):175-182 [cit. 2016-02-15]. Dostupný z: <http://www.czechurol.cz/pdfs/cur/2013/03/01.pdf>
27. TomoTherapy – Tomoterapie. Postgraduální měsíčník pro lékaře [online]. 2012 [cit. 2016-02-15]. Dostupný z: <http://www.hospimed.cz/wp-content/uploads/2012/01/1209-1209-Světová-medicína-stručněTomotherapie-Ošetřovatelská-péče.pdf>
28. TSAI, CL., WU, JK., CHAO, HL., TSAI, YC, CHENG, JC. Treatment and dosimetric advantages between VMAT, IMRT, and helical tomotherapy in prostate cancer. *Med Dosim* [online]. 2011, 36(3): 264-71. [cit. 2015-12-21]. Dostupný z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20634054>
29. FERDOVÁ, E., FERDA, J., BAXA J. et. al. PET/CT s ¹⁸F-fluorocholinem u karcinomu prostaty, dvouleté zkušenosti. *Ces Radiol* [online]. 2014, 68(1), 22–29 [cit. 2016-02-22]. Dostupné z: http://www.cesradiol.cz/dwnld/CesRad_1401_22_29.pdf
30. WAGNER, Vladimír. Urychlovače v boji proti nádorům. *ÚJF AV ČR a FJFI ČVUT Praha* [online]. neuvvedeno.[cit 2016-01-25]. Dostupný z: <http://ojs.ujf.cas.cz/~wagner/popclan/nadory/hadronovaterapie.html>

31. VAŇÁSEK, Jaroslav. Principy protonové terapie. *Lékařské listy* [online]. 2012, 02.[cit 2016-01-28]. Dostupný z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/principy-protonove-terapie-463619>
32. Pro odborníky. *Proton Therapy Center* [online]. [cit 2016-01-28]. Dostupný z: <http://www.ptc.cz/pro-odborniky/>
33. *Particle Therapy Co-Operative Group* [online]. [cit 2016-01-28]. Dostupný z: <http://www.ptcog.ch/>
34. NAVRÁTIL, Leoš a Jozef ROSINA. *Medicínská biofyzika*. 1. vyd. Praha: Grada, 2005. ISBN 978-80-247-1152-2.
35. KUBEŠ, J., ONDROVÁ, B., VÍTEK, P., VINAKURAU, S. Radiobiologická úskalí nových technik v radioterapii. *Klinická Onkologie* [online]. 2013; 26(6): 394–398 [cit 2016-02-10]. Dostupný z: <http://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/181/4326.pdf>
36. KUBEŠ, J. Protonová terapie v léčbě nádorových onemocnění. *Postgraduální medicína* [online]. 2013, 03 [cit 2016-02-13]. Dostupný z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/protonova-terapie-v-lecbe-nadorovych-onemocneni-469562>
37. DOWDELL, S. J., METCALFE, P. E. et al. A comparison of proton therapy and IMRT treatment plans for prostate radiotherapy. *Australasian Physics & Engineering Sciences in Medicine* [online]. Springer Link, 2008, 31(4), 325-326 [cit. 2016-02-29]. Dostupné z: <http://link.springer.com/article/10.1007%2FBF03178602>
38. Tužkové skenování – budoucnost dostupná již dnes. *Proton Journal* [online]. 2015, 9 [cit 2016-02-14]. Dostupný z: http://www.ptc.cz/data/userfiles/file/proton%20news/Proton%20Journal%209_2015.pdf
39. KUNDRÁT, P. Hadronová terapie. *Fyzikální ústav Akademie věd ČR* [online]. [cit 2016-02-19]. Dostupný z: <http://www-hep.fzu.cz/projekty/medicine/index.php?art=3>
40. Léčba karcinomu prostaty HDR a LDR brachyterapií. *KOC Nový Jičín* [online]. 2009.[cit 2016-02-26]. Dostupný z: <http://www.radioterapie.cz/lecba-karcinomu-prostaty.aspx>
41. PETERA, Jiří. *Moderní radioterapeutické metody*. Vyd. 1. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1998. ISBN 80-7013-266-3.
42. ČOUPKOVÁ, I., ČOUPEK, P., KRUPA, P., ŠLAMPA, P. Komplikace spojené s radioterapií karcinomu prostaty, jejich prevence a léčba. *Urologie pro praxi* [online]. 2011, 12(5): 292-294.[cit 2016-02-29]. Dostupný z: <http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2011/05/05.pdf>
43. ROBINSON, JW., MORITZ, S., FUNG, T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *PubMed. Int J Radiat Oncol Biol Phys* [online]. 2002 Nov 15;54(4):1063-8. [cit 2016-02-29]. Dostupný z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12419432>
44. VANČUROVÁ, J., MATZNEROVÁ, Z. Léčba poiradiační proktitidy argonem. Poster [online]. In: *XV. Jihočeské onkologické dny*. 2008. [cit. 2016-02-29]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/abstrakta/cislo/2598/>

7 SEZNAM TABULEK, GRAFŮ A OBRÁZKŮ

7.1 Seznam tabulek

Tabulka 1 Kurativní radioterapie CaP v NČB	54
Tabulka 2 Kurativní radioterapie CaP v PTC	54
Tabulka 3 Srovnání dávek na celkový nádorový objem CaP a na oblast konečníku technikami IMRT, DS a PBS	73
Tabulka 4 Hodnocení akutních změn po ozáření podle RTOG/EORTC	73
Tabulka 5 Hodnocení chronických změn po ozáření podle RTOG/EORTC	73

7.2 Seznam grafů

Graf 1 Průměrný věk pacientů	51
Graf 2 Zastoupení rizikových skupiny CaP dle D'Amicova modelu	52
Graf 3 Průměrné hodnoty PSA před a po radioterapii	53
Graf 4 Průměrná dávka na kritické orgány	55
Graf 5 Průměrná dávka na 50 % moč. měchýře a výskyt GU toxicity v NČB	56
Graf 6 Průměrná dávka na 50 % rektu a výskyt GI toxicity v NČB	56
Graf 7 Průměrná dávka na moč. měchýř a výskyt GU toxicity v PTC	57
Graf 8 Průměrná dávka na rektum a výskyt GI toxicity v PTC	57
Graf 9 Výskyt akutní toxicity GU a GI v NČB a PTC	58
Graf 10 Výskyt pozdní toxicity GU a GI v NČB a PTC	59

7.3 Seznam obrázků

Obrázek 1 Graf incidence a mortality karcinomu prostaty	73
Obrázek 2 Ultrazvukem naváděná radioterapie (BAT)	73
Obrázek 3 Srovnání křivek průchodu jednotlivých druhů záření tkáněmi v závislosti na hloubce	73
Obrázek 4 Ozařovna v PTC	73
Obrázek 5 Termoplastická fixační maska Pelvicast	73

8 PŘÍLOHY

Příloha 1 Graf incidence a mortality karcinomu prostaty ČR

Příloha 2 Ultrazvukem naváděná radioterapie (BAT)

Příloha 3 Srovnání křivek průchodu jednotlivých druhů záření tkáněmi v závislosti na hloubce

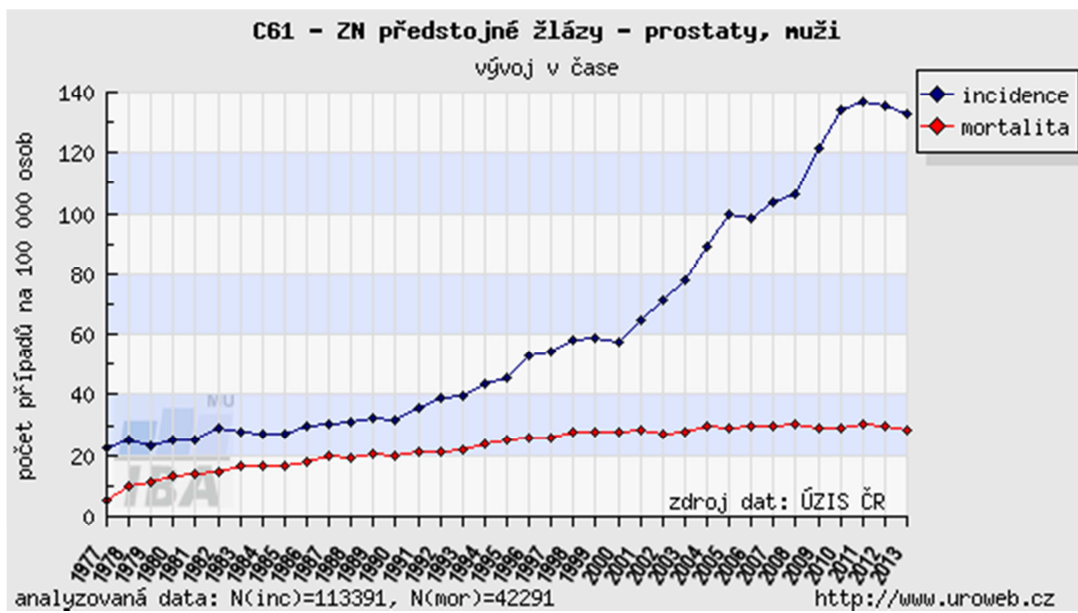
Příloha 4 Srovnání dávek na celkový nádorový objem CaP a na oblast konečníku technikami IMRT, DS a PBS

Příloha 5 Hodnocení změn po ozáření podle RTOG/EORTC

Příloha 6 Ozařovna v PTC

Příloha 7 Termoplastická fixační maska Pelvicast

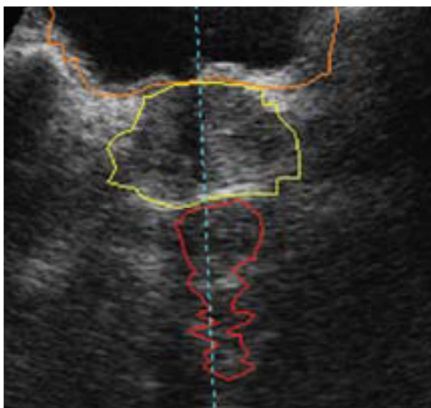
Příloha 1



Obrázek 1 Graf incidence a mortality karcinomu prostaty ČR

Zdroj: UROWEB [online]. [cit. 2015-12-17]. Dostupný z: <http://www.uroweb.cz>

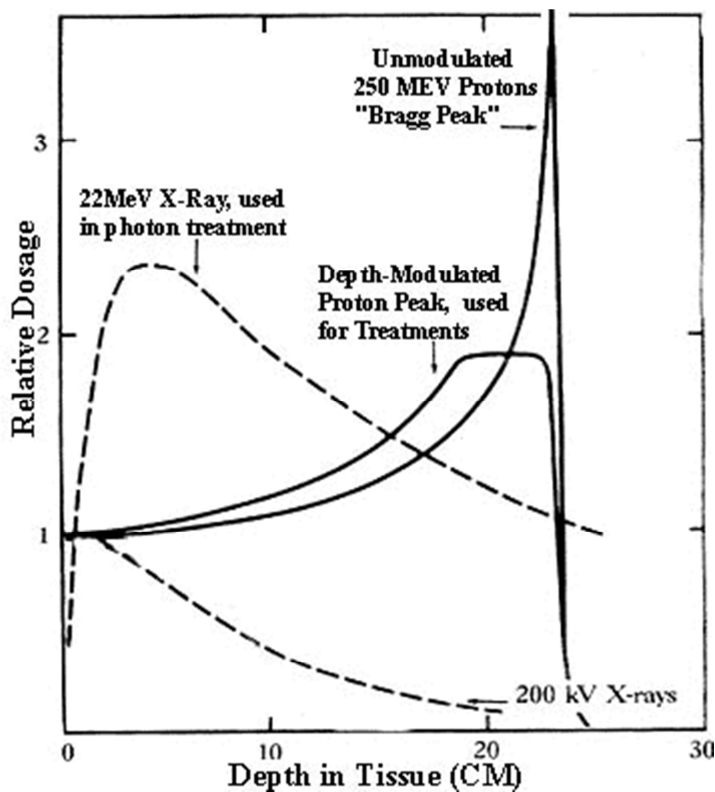
Příloha 2



Obrázek 2 Ultrazvukem naváděná radioterapie (BAT)

Zdroj: (23)

Příloha 3



Obrázek 3 Srovnání křivek průchodu jednotlivých druhů záření tkáněmi v závislosti na hloubce

Zdroj: *Jaderná fyzika v medicíně* [online]. [cit. 2016-02-28]. Dostupný z: <http://ipnp00.troja.mff.cuni.cz/~kvita/Medicine/Czech.htm>

Příloha 4

Tabulka 3 Srovnání dávek na celkový nádorový objem CaP a na oblast konečníku technikami IMRT, DS a PBS

Dávka záření (Gy)	IMRT	Pasivní dvojitý rozptyl DS	Aktivní tužkové skenování PBS	Redukce dávky na rektum v % IMRT x PBS DS x PBS
Dávka v 95 % objemu nádoru	72,1	72,3	75,4	
Střední dávka na rektum	41,7	22,9	16,7	-60 % / -27 %
Dávka na 25 % objemu rekta	51,7	46,7	26,0	-50 % / -45 %

Zdroj: (38)

Příloha 5

Tabulka 4 Hodnocení akutních změn po ozáření podle RTOG/EORTC

Tkáň, orgán	
Dolní GIT včetně pánve	
Stupeň 0	Beze změn
Stupeň 1	Nárůst četnosti či změna kvality činnosti střeva nevyžadující medikaci / rektální dyskomfort
Stupeň 2	Průjem vyžadující parasymptolytika / slizniční sekrece nevyžadující užití vložky / rektální či břišní bolest vyžadující analgetika
Stupeň 3	Průjem vyžadující parenterální podporu / těžký hlenovitý průjem či krvavá sekrece
Stupeň 4	Akutní či subakutní obstrukce, fistula či perforace; krvácení z GIT vyžadující transfuzi
Močopohlavní systém	
Stupeň 0	Beze změn
Stupeň 1	Dvojnásobná frekvence mikce či nykturie / dysurie, nucení na moč nevyžadující terapii
Stupeň 2	Močení méně často než 1x za hodinu; dysurie, urgetní nucení, spasmus močového měchýře vyžadující lokální anestetika
Stupeň 3	Močení častější než 1x za hodinu / dysurie, bolest v pánvi či spasmus močového měchýře vyžadující narkotika
Stupeň 4	Hematurie vyžadující transfuse / akutní obstrukce močového měchýře, ulcerace či nekróza

Zdroj: (42)

Tabulka 5 Hodnocení chronických změn po ozáření podle RTOG/EORTC

Tkáň, orgán	
Tenké a tlusté střevo	
Stupeň 0	Normální nález
Stupeň 1	Lehký průjem, mírné křeče, stolice 5x denně; lehký rektální výtok či krvácení
Stupeň 2	Střední průjem či kolika; stolice > 5x denně; nadměrná tvorba hlenu či intermitentní krvácení
Stupeň 3	Obstrukce či krvácení vyžadující chirurgický zákrok
Stupeň 4	Nekróza / perforace, fistula
Stupeň 5	Smrt související s pozdními následky radioterapie
Močový měchýř	
Stupeň 0	Normální nález
Stupeň 1	Lehká atrofie epitelu, drobné telangiektazie (mikroskopická hematurie)
Stupeň 2	Středně časté močení, generalizované telangiektazie, intermitentní makroskopická hematurie
Stupeň 3	Velmi časté močení a dysurie; těžké generalizované telangiektazie (často s petechiemi), častá hematurie, snížená kapacita měchýře (< 150 ml)
Stupeň 4	Nekróza / kontrahovaný měchýř (kapacita <100 ml), těžká hemoragická cystitida
Stupeň 5	Smrt související s pozdními následky radioterapie

Zdroj: (42)

Příloha 6



Obrázek 4 Ozařovna v PTC
Zdroj: vlastní.

Příloha 7



Obrázek 5 Termoplastická fixační maska Pelvicast
Zdroj: vlastní.