

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Šárka Machalová

Radioterapie karcinomu prostaty a její nežádoucí účinky

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Yvona Klementová

Olomouc 2023

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

V Olomouci 21. 4. 2023

Šárka Machalová

Chtěla bych poděkovat vedoucí své bakalářské práce MUDr. Yvoně Klementové, za odborné vedení práce, cenné rady a milý přístup.

Anotace

Typ závěrečné práce: Bakalářská práce

Téma práce: Radioterapie karcinomu prostaty a její nežádoucí účinky

Název práce: Radioterapie karcinomu prostaty a její nežádoucí účinky

Název práce v AJ: Radiotherapy for prostate cancer and its adverse effects

Datum zadání: 2022-11-23

Datum odevzdání: 2023-04-21

VŠ, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci,
Fakulta zdravotnických věd,
Ústav radiologických metod

Autor práce: Šárka Machalová

Vedoucí práce: MUDr. Yvona Klementová

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

Abstrakt v ČJ: Tato bakalářská práce se zabývá problematikou karcinomu prostaty. Na začátku jsou v práci shrnuty poznatky o epidemiologii karcinomu prostaty, rizikové faktory, symptomy, histologie. V další části jsou popsány dostupné diagnostické metody od vyšetření per rectum, laboratorní vyšetření až po diagnostiku pomocí zobrazovacích metod. Další část práce se zaměřuje na léčbu tohoto onemocnění. Věnuje se hlavně léčbě pomocí radioterapie a pojednává o nežádoucích účincích, které jsou s touto léčbou spojené. Nechybí i ostatní neradioterapeutické léčebné modality jako konzervativní, chirurgická a hormonální léčba.

Abstrakt v AJ: This bachelor thesis deals with prostate cancer. At the beginning the thesis summarizes the knowledge about epidemiology of prostate cancer, risk factors, symptoms, histology. In the next section, the available diagnostic methods are described, ranging from per rectum examination, laboratory testing to diagnostic imaging. The next part of the thesis focuses on the treatment of this disease. It mainly focuses on radiotherapy and discusses the side effects associated with this treatment. However, other non-radiotherapeutic treatment modalities such as conservative, surgical and hormonal treatment are also discussed.

Klíčová slova v ČR: karcinom prostaty, radioterapie, akutní nežádoucí účinky, pozdní nežádoucí účinky, diagnostika, léčba

Klíčová slova v AJ: prostate cancer, radiotherapy, acute side effects, late side effects, diagnosis, treatment

Rozsah: 41 stran

Obsah

Úvod	7
Popis rešeršní činnosti.....	8
1 Karcinom prostaty	9
2 Diagnostika karcinomu prostaty	12
2.1 Palpační vyšetření prostaty	12
2.2 Laboratorní vyšetření	12
2.3 Zobrazovací metody	13
2.4 Biopsie prostaty.....	14
2.5 Metody nukleární medicíny	15
2.6 Screening.....	15
3 Léčba karcinomu prostaty	16
4 Radioterapie	18
4.1 Zevní radioterapie	18
4.1.1 Příprava pacienta před radioterapií	18
4.1.2 Cílový objem	19
4.1.3 Kritické orgány.....	19
4.1.4 Technika ozařování.....	20
4.1.5 Technika obrazové navigace	21
4.1.6 Hypofrakcionace.....	23
4.1.7 Stereotaktická tělesná radioterapie.....	23
4.1.8 Protonová terapie	24
4.2 Brachyterapie	25
4.2.1 LDR brachyterapie	25
4.2.2 HDR brachyterapie	25
5 Toxicita radioterapie u karcinomu prostaty	27
6 Konzervativní postup.....	30
7 Radikální prostatektomie	31
8 Hormonální léčba	32
Závěr.....	34
Referenční seznam	35
Seznam zkratk	39
Seznam tabulek	41

Úvod

Karcinom prostaty je celosvětově druhou nejčastější příčinou rakoviny u mužů. V roce 2018 bylo diagnostikováno 1,6 milionu nových případů rakoviny prostaty. Incidence rakoviny prostaty je nejvyšší v Austrálii, na Novém Zélandu a poté v severní Evropě. (Hickey, 2019) Nádor je obvykle lokalizovaný v periferní zóně prostaty. Má pomalý vývoj a na začátku se nemusí projevovat žádnými příznaky. Proto by měl každý muž po padesátce pravidelně chodit k urologovi, aby byl nádor zachycen včas. (Čapoun, b. r.)

Pro zpracování bakalářské práce byly položeny tyto otázky:

1. Jak se dá diagnostikovat karcinom prostaty?
2. Jak se dá karcinom prostaty léčit?
3. Jaké existují nežádoucí účinky při léčbě radioterapií?

Na základě otázek byly vytyčeny tyto cíle:

1. Sumarizovat dohledatelné poznatky o karcinomu prostaty a o diagnostice
2. Sumarizovat dohledatelné poznatky o radioterapii a jiných metodách léčby karcinomu prostaty
3. Sumarizovat dohledatelné poznatky o nežádoucích účincích radioterapie

Pro lepší pochopení a orientaci v problematice byla prostudována následující vstupní literatura:

1. BÜCHLER, Tomáš, [2019]. Obecná onkologie. Praha: Maxdorf, 373 s. Jessenius. ISBN 978-80-7345-617-7.
2. BÜCHLER, Tomáš, [2020]. Speciální onkologie. 2. vydání. Praha: Maxdorf, 290 s. Jessenius. ISBN 978-80-7345-651-1.
3. NOVOTNÝ, Jan, Pavel VÍTEK a Zdeněk KLEIBL, 2016. Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů. 2. vydání. Praha: Mladá fronta. Aeskulap. ISBN 978-80-204-3944-4.
4. ŠLAMPA, Pavel, [2021]. Radiační onkologie: pro postgraduální přípravu i každodenní praxi. Praha: Maxdorf, 773 s. Jessenius. ISBN 978-80-7345-674-0.
5. TOMÁŠEK, Jiří, 2015. Onkologie: minimum pro praxi. Praha: Axonite CZ, 445 s. Asclepius. ISBN 978-80-88046-01-1.

Popis rešeršní činnosti

Algoritmus rešeršní činnosti



Vyhledávací kritéria:

Klíčová slova v ČJ: karcinom prostaty, radioterapie, akutní nežádoucí účinky, pozdní nežádoucí účinky, diagnostika, léčba

Klíčová slova v AJ: prostate cancer, radiotherapy, acute side effects, late side effects, diagnosis, treatment

Jazyk: český, anglický

Období: 2010-2022



Databáze:

PubMed, Medvik, Google Scholar, knihovna UPOL



Různou kombinací klíčových slov nalezeno 218 článků



Vyřazující kritéria:

- Duplicitní články
- Kvalifikační práce
- Články, které nesplnily kritéria



Pro tvorbu přehledové bakalářské práce bylo použito:

20 vyhledaných článků

9 knižních publikací

3 internetové zdroje

1 Karcinom prostaty

Epidemiologie

Karcinom prostaty patří k nejčastějším zhoubným nádorům u mužů. V roce 2018 bylo ve světě ohlášeno zhruba 1 276 106 nových případů karcinomu prostaty, které vedly k 358 989 úmrtím. (Sekhoacha, 2022) V České republice v roce 2018 byla incidence 151,8 na 100 000 mužů. Česká republika se v rámci Evropy umístila na 8. místě v incidenci karcinomu prostaty. Na karcinom prostaty v roce 2018 zemřelo 1 372 mužů to je 26,2 na 100 000 mužů. V rámci mužské populace se jedná o 3. nejčastější příčinu úmrtí v rámci onkologických diagnóz. Incidence tohoto onemocnění narůstá, mortalita zůstává podobná. Prevalence tohoto zhoubného nádoru výrazně narůstá, v roce 2018 žilo v České republice s tímto onemocněním 65 662 mužů. (ÚZIS, 2021)

Histologie

Ve většině případů se jedná o adenokarcinom prostaty, který vychází z acinárních buněk. Ze 70 % je adenokarcinom lokalizovaný v periferní zóně žlázy, méně pak v přechodné zóně nebo v centrální zóně. (Šlampa, 2014) Lymfogenní cestou metastazuje do pánvičných uzlin, hematogenní cestou nejčastěji metastazuje do kostí. Může se kontinuálně šířit do semenných váčků, močového měchýře a rekta. (Büchler, 2017) Typické pro karcinom prostaty je jeho hormonální (androgenní) dependence, využitelná při léčbě, a to hlavně v terapii pokročilého onemocnění. (Adam, 2010) Mezi méně časté zhoubné nádory prostaty se řadí malobuněčný, sarkomatoidní, mucinózní. Nejzávažnější je malobuněčný karcinom, který je charakteristický pro svou špatnou prognózu. (Hanuš, 2015)

Klinické příznaky

Zpočátku se karcinom prostaty neprojevuje vůbec. (Hradil, 2014) Příznakem pokročilého onemocnění může být polakisurie, přítomnost krve v moči a ejakulátu, zmenšení kapacity močového měchýře, močení proti odporu a paradoxní ischurie. Při metastatickém postižení pánevních uzlin může docházet k otokům dolních končetin. Karcinom prostaty metastazuje nejčastěji do skeletu, a proto může při metastázách do kostí docházet k bolesti skeletu, patologickým frakturám

a hyperkalcemii. (Novotný, 2012) Jako u jiných nádorových onemocnění se mohou vyskytnout celkové příznaky jako hubnutí, nechutenství a únava. (Adam, c2010)

Rizikové faktory

Jedním z rizikových faktorů je věk. Riziko vzniku karcinomu prostaty stoupá s věkem nad 50 let. (Novotný, 2012) Nejvíce mužů, kteří onemocněli tímto onemocněním, se nachází ve věku mezi 60-79 let. V období 2014-2018 byl průměrný věk nově nemocných 69 let. (ÚZIS, 2021) Dalším rizikovým faktorem je dědičnost. (Sekhoacha, 2022) Familiární nádory tvoří zhruba 5 % karcinomů prostaty. (Adam, c2010) U mužů, kteří mají příbuzného, u kterého byl diagnostikován karcinom prostaty mají o 50 % vyšší riziko vzniku karcinomu prostaty než u mužů bez této rodinné anamnézy. (Sekhoacha, 2022) U těchto osob většinou nastupuje nemoc o šest až sedm let dříve. (Čapoun, b. r.) Nejnižší riziko vzniku karcinomu prostaty bylo prokázáno u Japonců, Indoevropanů a nejvyšší riziko bylo u Afričanů a Afroameričanů. S tím může souviset koncentrace dihydrotestosteronu, kdy u Japonců je menší než u Afroameričanů. Na vznik a progresi mají vliv androgeny – mužské pohlavní orgány, proto u kastrovaných mužů před nástupem puberty a u osob s deficitem 5alfa-reduktázy se karcinom prostaty vyskytuje ojediněle. Do určité míry se může na vznik karcinomu prostaty podílet strava. Předpokládá se, že nadměrná konzumace živočišných tuků a červeného masa mohou mít určitý vztah ke vzniku karcinomu prostaty. Nižší riziko vzniku tohoto onemocnění je u osob, které žijí zdravým životním stylem - zařazují do svého jídelníčku více zeleniny a ovoce, mají každodenní pohyb, nekouří a nekonzumují velké množství alkoholu. (Novotný, 2012)

Prognóza, staging, grading

Prognóza onemocnění závisí na jeho rozsahu stanoveném TNM klasifikací, Gleasonově skóru a předléčebné koncentraci PSA, z kterých se pak stanovuje stupeň rizika. (Novotný, 2019) V posledních letech se zlepšila prognóza pacientů s karcinomem prostaty, pětileté přežití u pacientů se stádiem lokalizovaného nebo lokálně pokročilého karcinomu dosahuje téměř 100 %. U metastatického karcinomu je to jen 29 %. (Hanuš, 2015)

Klasifikace TNM se používá pro adenokarcinom a popisuje anatomický rozsah onemocnění (staging). Kategorie T určuje rozsah primárního nádoru. Kategorie N popisuje, jestli jsou postiženy regionální lymfatické uzliny. Regionálními mízními

uzlinami jsou myšleny uzliny v malé pánvi. Patří zde perivezikální pánevní uzliny, vnitřní a vnější ilické, sakrální, obturatorní a uzliny v oblasti společných ilických cév. Kategorie M informuje o tom, jestli jsou přítomné vzdálené metastázy. (Brierley, 2018)

Histopatologický grading stanovuje stupeň diferenciacie nádoru (grading) a je založen na hodnocení žlázové architektury získané z biopsie. (Hynková, 2012) Stupnice je v rozsahu G1-G5, kdy G1 je dobře diferencovaný, G5 nediferencovaný a GX znamená, že stupeň diferenciacie nelze hodnotit. (Brierley, 2018) Pro karcinom prostaty se používá speciální systém pro grading tzv. Gleasonův skórovací systém. Gleasonovo skóre se určuje jako součet dvou nejčastěji zastoupených stupňů diferenciacie a nabývá hodnot G2-10. (Hynková, 2012)

Tabulka 1. TNM klasifikace

T1 napalповatelny nádor
T1a zjištěn náhodou, přítomen v 5 % bioptického vzorku
T1b zjištěn náhodně, přítomen v 5 % bioptického vzorku
T1c zjištěn při punkční biopsii provedené pro podezření na karcinom
T2 nádor omezen na prostatu, palpovatelný
T2a ≤ polovina jednoho laloku
T2b > polovina jednoho laloku
T2c oba laloky
T3 šíření přes pouzdro prostaty
T3a extrakapsulárně, včetně mikroskopického postižení hrdla močového měchýře
T3b semenný váček
T4 fixace nebo postižení okolních struktur jiných než semenné váčky
N1 postižení regionální mízní uzliny nebo uzlin
M1 vzdálená metastáza
M1a neregionální mízní uzlina
M1b kosti
M1c jiné lokalizace

(Šlampa, 2021)

2 Diagnostika karcinomu prostaty

Digitální rektální vyšetření (DRE), odběr sérového PSA a transrektálně sonograficky navigovaná biopsie prostaty patří mezi hlavní diagnostické nástroje při diagnostice karcinomu prostaty. V současnosti má své místo v primární diagnostice karcinomu prostaty i magnetická rezonance a metody nukleární medicíny. (Hradil, 2014) Dnes je karcinom prostaty zachycen v časných stadiích. V období 2014 až 2018 bylo 70 % nově diagnostikovaných karcinomů prostaty zachyceno v I. a II. klinickém stadiu. (ÚZIS, 2021) Jedná se o nehmotný nádor, který je zjištěn z jehlové biopsie na základě zvýšeného prostatického antigenu (PSA). (Hanuš, 2015)

2.1 Palpační vyšetření prostaty

Fyzikální vyšetření per rectum patří mezi základní vyšetření. Palpačně lze vyšetřit asi jen jednu třetinu povrchu žlázy. Při DRE lékař pacientovi vsune prst do rekta a posuzuje velikost prostaty, symetrii laloků, rozsah a polohu hmatných lézí. Ložisko nádorového původu je hmatné, jestliže jeho objem je větší než 0,2 ml. (Král, 2019) Palpačně se karcinom prostaty jeví jako kameně tuhá tkáň. Stranově asymetrický tvrdý lalok je známkou lokálně pokročilého nálezu. (Hanuš, 2015) Zhruba 18 % všech karcinomů je zjištěno na základě vyšetření per rectum. V rámci včasné detekce karcinomu by měl být každý podezřelý nález na prostatě při DRE indikací pro biopsii prostaty. (Dolejšová, 2014)

2.2 Laboratorní vyšetření

Stanovení PSA

Test PSA (prostatického specifického antigenu) zůstává základním vyšetřením u karcinomu prostaty. PSA je glykoprotein vylučovaný epiteliálními buňkami prostaty a podílí se na zkapalnění spermatu. Pacientovi se odebere vzorek krve, který je poté odeslán do laboratoře k vyhodnocení. (Sekhoacha, 2022) PSA je specifický pro prostatu, a ne pro karcinom prostaty, což vede k řadě interpretačním problémům. Zvýšená hladina PSA může být dána kromě karcinomu prostaty i objemem prostaty nebo recentním zánětem v močových cestách. Pokud je hodnota PSA hraniční a mohla by vést k biopsii prostaty, je vhodné PSA ověřit s cca 4-6týdenním odstupem a biopsii indikovat až při potvrzení zvýšené hladiny PSA. Ze studie Prostate Cancer Prevention Trial vyplynulo, že neexistuje hodnota PSA, která by s jistotou vylučovala

přítomnost karcinomu. (Král, 2019) Normální hodnota PSA je závislá na velikosti prostaty a věku. Obecně se dá říct, že čím je pacient starší a čím větší objem prostaty má, tím je u něj normální hladina PSA vyšší. (Hanuš, 2015) Nicméně se za normální hladinu PSA považuje hodnota do 4 ng/ml. U vyšší hladiny bývá pacient podroben dalšímu vyšetření. (Sekhoacha, 2022)

PSA se nachází v séru jako komplexní (vázaný na bílkoviny) a jako volný, dohromady tvoří celkové PSA (tzv. PSA index). U mužů s hodnotou PSA 4–10 ng/ml a negativním rektálním nálezem na prostatě pokles PSA index pod 25 % zvyšuje přítomnost karcinomu. Dále mohou být významné odvozené parametry jako PSA velocita (vývoj PSA v čase, kdy je riziko vzniku karcinomu prostaty vyšší při překročení hodnoty 0,35 ng/ml za rok) nebo doubling time PSA (což je doba pro zdvojnásobení výše hladiny PSA v séru v průběhu času). (Král, 2019)

Stanovení PROPSA

Jde o marker, který je získán z buněk prostaty a je to prekurzor PSA, který je poté dále enzymaticky přeměněn na PSA. U nemocných s celkovou hodnotou PSA 4–10 ng/ml je velice senzitivní a má predikční hodnotu pro ohrožení pacienta. Test může být indikován před opakovanou biopsií a při vysokém PSA. Pacient si tento test hradí sám. (Morávek, 2015)

Stanovení PCA3

V diagnostice PSA je nevýhodou nízká specifita, proto se hledají nové specifické markery. Gen PCA3 (gen karcinomu prostaty) se ukázal jako vhodný marker. V tkáni karcinomu prostaty je exprese PCA3 vysoká a v normální tkáni prostaty nebo v tkáni při benigní hyperplazii prostaty je exprese nízká. Tento marker je vysoce senzitivní i specifický. Test spočívá v odběru první porce moči po DRE a může předejít opakovaným biopsiím. (Morávek, 2015) Kvůli vysoké ceně a omezené dostupnosti vyšetření se v denní praxi moc nevyužívá. (Hanuš, 2015)

2.3 Zobrazovací metody

Transrektální ultrasonografie prostaty vykazuje nesprávnou pozitivitu i negativitu, a proto nemá příliš zásadní význam. Typické ložisko karcinomu prostaty je hypoechoenní, ale často může být i izoechoenní nebo hyperechoenní. Proto se TRUS využívá zejména pro odběr vzorku k biopsií. (Morávek, 2015)

CT vyšetření má doplňkovou úlohu. (Novotný, 2019) Využívá se například u pokročilého onemocnění k zobrazení pánevní lymfadenopatii. (Dolejšová, 2014)

Magnetická rezonance poskytuje přesný obraz prostaty s možností hodnocení kapsulární extenze a invaze do semenných váčků. (Novotný, 2019) Magnetickou rezonanci je vhodné použít při opakovaně negativní biopsii při TRUS. Obě tyto metody (TRUS a MRI) lze provést jedním přístrojem a využít je k cílené biopsii. (Morávek, 2015)

2.4 Biopsie prostaty

V diagnostice karcinomu prostaty hraje biopsie prostaty klíčovou roli. (Král, 2019) Je to lékařský postup, při kterém se používá tenká dutá jehla k odběru malých vzorků tkáně z prostaty. (Sekhoacha, 2022)

V dnešní době je standardem sonograficky navigovaná transrektální biopsie. (Král, 2019). Odběr vzorku se provádí přes rektální stěnu pomocí transrektální ultrasonografie (TRUS) sloužící k přesnému zacílení biopsie. Výkon by měl být prováděn v lokální anestezii za podání lokálního anestetika periprostaticky a při profylakticky podávaném antibiotiku. (Hanuš, 2015) Minimální počet odebraných vzorků vychází z objemu prostaty. V minulosti byla prováděna sextantová biopsie, která se postupně rozšířila na oktanovou a dnes se standardně odebírá 12 biopsických vzorků.

Další možností může být MRI navigovaná biopsie, která se provádí přímo v gantry magnetické rezonance za probíhajícího vyšetření. Oproti systematické transrektální sonografii je výhodou MRI navigované biopsie zvýšený záchyt signifikantních karcinomů. (Král, 2019)

Mezi nejčastější komplikací biopsie patří několik dní trvající krvácení z konečníků, hematurie nebo hemospermie. (Hanuš, 2015) V případě zvýšené koncentrace PSA a negativního výsledku biopsie prostaty je podezření na falešnou histologickou negativitu a musí být provedena v určitém časovém odstupu rebiopsie prostaty. (Adam, c2010)

2.5 Metody nukleární medicíny

U pacientů s málo diferencovaným a lokálně pokročilým tumorem či u pacientů s dobře až středně diferencovaným tumorem (Gleasonovo skóre ≤ 7) a s hladinou PSA vyšší než 10 ng/ml je doporučována scintigrafie skeletu k diagnostice na přítomnost kostních metastáz. Standardně se využívá scintigrafie skeletu pomocí ^{99m}Tc značených difosfonátů. (Ptáčník, 2016) Radiofarmakum se vylučuje v postižených místech. Poté je nutno odlišit od metastatické etiologie akumulace non-onkologické příčiny akumulace např. traumatické, zánětlivé postižení. Výhodou scintigrafie skeletu je vysoká senzitivita, ale nižší specificita. V rámci primární diagnostiky k posouzení stagingu onemocnění nebo v některých případech při zvažování indikace rebiopsie prostaty se indikuje PET/CT vyšetření za použití cholinu značeného ^{11}C nebo ^{18}F . S rozvojem PET/CT se dostávají do provozu i další PET radiofarmaka s dobrými hodnotami senzitivity i specificity, jako např. ^{68}Ga -PSMA (prostatický specifický membránový antigen). Nevýhodou tohoto radiofarmaka je ale vysoká cena a špatná dostupnost v ČR. (Král, 2019) V současné době lze provést i PET/MR vyšetření jedním přístrojem a využít ho k cílené biopsii. V České republice tento typ přístroje není zatím tak rozšířený a lze ho najít jen na některých pracovištích. (Morávek, 2015)

2.6 Screening

Screeningové programy mají za cíl snížit mortalitu vyhledávaných malignit. V dnešní době není v České republice podporovaný plošný screening na karcinom prostaty, ale evropská doporučení umožňují u pacientů starších 40 let odběr PSA, pokud je pacient seznámen s benefity i nástrahami tohoto vyšetření jedná se o tzv. oportunní screening. Za cenu vysokých nákladů a jen při dlouhé době sledování (nad 15 let) bylo v Evropské randomizované studii (ERSPC) prokázáno snížení mortality na karcinom prostaty o 20 %. Vyhledávání karcinomu prostaty u pacientů s kratší dobou očekávaného dožití a to do 10 let není přínosné. (Hanuš, 2015)

3 Léčba karcinomu prostaty

Léčbu můžeme rozdělit na kurativní a paliativní léčbu.

Kurativní léčba se uplatňuje u lokalizovaného onemocnění a patří zde radikální prostatektomie a radioterapie (zevní radioterapie a brachyterapie), klade si za cíl vyléčit pacienta. Můžeme ji dále rozdělit na adjuvantní a neoadjuvantní. Adjuvantní léčba se provádí hlavně u pacientů, kteří podstoupili radikální prostatektomii, ale byly u nich zjištěny pozitivní resekční okraje. Neoadjuvantní léčba se provádí k minimalizaci tumoru. To může následně zlepšit operační léčbu.

Paliativní léčba se využívá u pacientů s metastatickým onemocněním, kde úplné odstranění nádorových buněk není možné. Podpůrná léčba se snaží zlepšit pacientovi kvalitu života. Hlavním cílem je zmírnit obtíže spojené s tímto onemocněním. Můžeme ji rozdělit na lokální a systémovou. Lokální zahrnuje jen postižený orgán, systémová zahrnuje i vzdálenější metastázi. (Hynková, 2012)

Strategie léčby

Volba léčebného postupu závisí na rozsahu onemocnění (staging-histopatologický stupeň, Gleasonovo skóre, hodnota hladiny PSA), předpokládané době dožití, celkovému stavu pacienta, přítomnost či absence příznaků onemocnění. Podle klinického stadia T, PSA a Gleasonova skóre lze odhadnout s jakou pravděpodobností je u pacienta nádor ohraničený na prostatu nebo už dochází k jeho šíření do okolí. Díky tomu lze pacienta rozdělit do prognostických skupin s nízkým, středním, vysokým nebo velmi vysokým rizikem relapsu a progresse onemocnění. Tohle rozdělení je důležité při volbě léčby. (Hynková, 2012) Součástí tohoto rozhodovacího procesu by měl být i sám pacient. Lékař by měl s pacientem komunikovat a říct mu o možnostech léčby a jejich důsledcích. (Adam, c2010)

Tabulka 2. Klinická stadia onemocnění

Stádium I (nízké riziko)	T1, T2a	N0	M0
Stádium II (střední riziko)	T2b, T2c	N0	M0
Stádium III (vysoké riziko)	T3, T4	N0	M0
Stádium IV (velmi vysoké riziko)	jakékoliv T	N1	M0
	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

(Šlampa, 2021)

Strategie léčby podle rozsahu onemocnění:

- Lokální karcinom prostaty – rozhoduje se mezi radikální prostatektomií a radioterapií, u mužů s délkou dožití menší než 10 let a bez příznaků onemocnění může být zvoleno metoda watchful waiting
- Lokálně pokročilý karcinom prostaty – je upřednostňována radioterapie a hormonální léčba, u určitých pacientů může být provedena radikální prostatektomie
- Pozitivní uzliny – u pozitivních uzlin bývá využívána hormonální léčba
- Metastatické onemocnění – hormonoterapie a při ztrátě hormonální závislosti se využívá chemoterapie, dle symptomů se může využít i paliativní radioterapie (Hynková, 2012)

Sledování po léčbě

Po radikální léčbě je pacient i nadále sledován. Sledování spočívá v pravidelných kontrolách PSA, v DRE a klinickém vyšetření. Po radikální prostatektomii by hodnoty PSA měly být po šesti týdnech nedetekovatelné. Jestliže dojde k opakovatelnému vzestupu PSA nad 0,2 ng/ml, jedná se o biochemický relaps a selhání primární radikální léčby. Po radioterapii trvá dlouho i několik let, než hodnota PSA klesne. Nejnižší hodnotě se říká nadir. Jestliže dojde k vzestupu PSA o 2 ng/ml nad nadir, znamená to biochemický relaps a selhání radioterapie. (Hanuš, 2015)

4 Radioterapie

U karcinomu prostaty je radioterapie jednou ze základních metod léčby. (Dvořák, 2014) Cílem radioterapie je dodat dostatečně vysokou dávku záření, která vede k usmrcení nádorových buněk při minimálním poškození okolních zdravých tkání. (Moon, 2016) Můžeme ji rozdělit na zevní (EBRT-External beam radiotherapy) a na brachyterapii (BRT). Pro léčbu se využívá elektromagnetické záření (fotony) nebo korpuskulární záření (protony). Fotony působí nepřímým ionizujícím efektem, protony přímým ionizujícím efektem. Při léčbě se využívá toho, že ionizující záření způsobuje dvojité zlomy DNA. V současnosti se nejčastěji používá ozáření fotonovým svazkem. Radioterapie se postupně vyvíjí a zlepšuje efektivitu a snižuje toxicitu léčby. (Dvořák, 2014)

4.1 Zevní radioterapie

Kurativní zevní radioterapie je vhodná u lokálně pokročilého karcinomu prostaty. Je indikována i u pacientů s nižším stadiem T1-2 N0 M0, u nichž nelze z jakékoliv příčiny nebo odmítnutí provést radikální prostatektomii. U pacientů se středním a vysokým rizikem (T3, vyšší PSA, špatnou diferenciací) se doporučuje zevní radioterapie s hormonální terapií. (Hynková, 2016) Celková dávka nemůže být podána v jedné frakci, protože by to vyvolalo závažné nežádoucí reakce. Proto je třeba celkovou dávku rozdělit na jednotlivé frakce. Zdravé buňky se během interfrakčního období mohou zotavit, zatímco nádorové buňky jsou poškozeny. (Vanneste, 2016) Současná standardní radiační léčba rakoviny prostaty používá celkovou dávku kolem 75,6 Gy, která je podávána v denních frakcích 1,8 až 2 Gy a to má za následek trvání léčby 8 až 9 týdnů. (Moon, 2016) V dnešní době se využívá v zevní radioterapii vysokoenergetické brzdné záření, které vzniká v lineárních urychlovačích. (Soumarová, 2012)

4.1.1 Příprava pacienta před radioterapií

Plánování a příprava radioterapie je složitý proces, který zahrnuje klinické vyšetření a pohovor s pacientem o průběhu léčby, nežádoucích účincích a opatření, jak je ovlivnit. V přípravné fázi se pacientovi na plánovacím CT pořizují skeny na oblast pánve. (Vanneste, 2016) Na těchto skenech je poté vyznačena klinická cílová oblast, plánovací cílový objem a kritické orgány. PTV zahrnuje klinický cílový objem s bezpečnostním lemem, kompenzující nepřesnosti např. změny v poloze prostaty.

Kritické orgány jsou zdravé tkáně, jejichž tolerance k volbě dávky musí být zohledněna ve vztahu k nežádoucím účinkům léčby. (Hynková, 2012) Pacient je uložen na zádech, paže má složené na hrudi, dále jsou využity fixační pomůcky pro imobilizaci pánve a dolních končetin. (De Crevoisier, 2022) Pacient by měl mít před plánovacím CT a následně před každou ozařovací frakcí vyprázdněný konečník a naplněný močový měchýř z důvodu minimalizace nežádoucích účinků. Konečník je rovněž možné chránit použitím speciálního silikonového a resorbovatelného expandéru umístěného před jeho přední stěnu oddělující prostatu. (Svoboda, 2018)

V současné době se pro plánování radioterapie může využít i magnetická rezonance. Na základě fúzovaných snímků magnetické rezonance představuje plánování lepší představu o anatomických poměrech prostaty a okolí. U CT snímků dochází k nadhodnocení objemu prostaty o 20-60 % ve srovnání s magnetickou rezonancí. Největší rozdíl proti CT snímků je v oblasti apexu a baze prostaty. Magnetickou rezonancí lze dobře odlišit apex prostaty, urogenitální membránu a plexus Santorini a poskytuje tak lepší přehled o hranici baze prostaty a semenných váčků. Pro plánování za použití magnetické rezonance jsou dostačující T2 vážené obrazy. (Šlampa, 2021)

4.1.2 Cílový objem

Cílové objemy závisí na prognostických skupinách. U nádorů s nízkým rizikem je cílový objem samostatná prostata. U středně rizikových nádorů prostata a semenné váčky, a to buď částečně nebo celkově v případě vysokého rizika invaze semenných váčků. U vysoce rizikových nádorů se ozařuje prostata a semenné váčky jako celek. Přínos ozařování uzlových oblastí není prokázán a indikace k ozařování uzlin je proto kontroverzní. V případě použití konformní radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) a řízeným obrazem (IGRT), ozařování uzlin vede ve srovnání s ozařováním prostaty a semenných váčků bez uzlin k nízkému zvýšení rizika toxicity z radioterapie. Ozařování lymfatických uzlin může být přínosné snížením rizika metastáz u vysoce rizikových nádorů. (De Crevoisier, 2022)

4.1.3 Kritické orgány

Rizikové orgány ležící blízko prostaty, na které se musí dát během ozáření pozor, patří kličky tenkého střeva, močový měchýř, bulbus penisu, rektum a hlavice femuru. Každý z těchto kritických orgánů má vlastní toleranční dávku. Dodržováním

hranic dávek je zajištěno, že by se neměly vyskytnout závažné reakce. U rekta by dávku 75 Gy mělo obdržet maximálně 10 % objemu rekta, dávku 70 Gy pak maximálně 15 % objemu. Limitující dávkou na močový měchýř je 70 Gy na 20 % objemu močového měchýře. Hlavice femuru (každá zvlášť) při dávce 52 Gy by měla obdržet 10 % objemu. (Diagnosticke léčebné protokoly KOC FNHK, 2021)

4.1.4 Technika ozařování

Technologie radioterapie zaznamenala za posledních 25 let dramatický vývoj. Před devadesátými léty byla radioterapie zevního paprsku pro karcinom prostaty dodávána pomocí dvourozměrných technik. To znamená, že plánování léčby využívalo pouze rentgenové filmy a radiační pole bylo navrženo na základě orientačních bodů pánevní kosti. Během této doby nebylo možné přesně vypočítat dávky do orgánů v okolí prostaty (močový měchýř a střevo), léčba tak byla spojena s významnou gastrointestinální (GI) a genitourinární (GU) toxicitou. Vzhledem k vysoké gastrointestinální toxicitě byla předepsaná radiační dávka omezena pro léčbu karcinomu prostaty na 64 až 70 Gy. (Moon, 2016)

Se zavedením CT do klinické praxe v 70. letech 20. století a s vývojem algoritmů pro prostorovou kalkulaci dávky vznikla ozařovací technika 3D-CRT. Při této ozařovací technice hranice cílového objemu odpovídají trojrozměrnému zobrazení objemu tumoru. (Odrážka, 2012) Míra akutní a pozdní toxicity byla za použití 3D-CRT nižší než za použití 2D techniky. Použitím konformnější techniky také komě snížení míry toxicity umožnila bezpečnější dodání vyšších dávek záření do prostaty. Nejméně 5 randomizovaných studií porovnávalo tradiční dávky záření (64–70 Gy) s radioterapií s eskalací dávky (74–80 Gy) a všechny konzistentně prokázaly, že zvýšené dávky zlepšily dobu přežití bez větších následků. (Moon, 2016)

V dnešní době se klasická trojdimenzionální konformní radioterapie (3D-CRT) nepoužívá. K radioterapii karcinomu prostaty se využívají vysoce konformní technologie. Standardem je technika IMRT, která je postupně nahrazována technikou s volumetrickou obloukovou terapií (VMAT). Výhodou VMAT je kromě vyšší konformity také výrazně rychlejší aplikace jednotlivých dávek. (Šlampa, 2021)

IMRT (Intensity-modulated radiotherapy)

Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT) je vylepšením techniky 3D-CRT. Při této technice je nejen záření dodáváno z několika úhlů, ale také se v každém úhlu může paprsek dynamicky měnit do požadovaného tvaru o různé intenzitě. Aby se snížily dávky dodávané do ohrožených orgánů, je mnoho způsobů, jak modulovat intenzitu svazku záření. Nejčastěji jsou využívány dynamické vícelistované kolimátory (DMLC). Ty fungují tak, že se během ozáření napříč svazkem pohybuje nezávisle na sebe několik desítek párů lamel. Rychlost pohybu je proměnlivá, proto je možné jednotlivé segmenty svazku ozařovat různě dlouhou dobu. Dále může být modulovaný svazek pomocí MLC a to skládáním několika dílčích rozdílně tvarovaných segmentů do požadované modulace intenzity. Svazek záření se zapíná pro každý segment zvlášť. Při posunu lamel MLC je svazek vypnutý. (Odrážka, 2012) Oproti 3D-CRT dosahuje IMRT díky ovlivnění intenzity svazku lepší rozložení dávky v prostatě a snížení akutní a pozdní gastrointestinální toxicity. V důsledku toho byla IMRT široce přijata jako moderní standard péče o léčbu rakoviny prostaty. Tento vývoj pomohl vytvořit současný standard v ozařování karcinomu prostaty: dávkově eskalovaná RT (alespoň 75,6 Gy) aplikovaná pomocí IMRT s použitím IGRT. (Moon, 2016)

VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy)

Jde o zlepšení IMRT techniky, kdy se k modulaci intenzity svazku záření pomocí lamel kolimátoru přidá modulovaný pohyb ramene lineárního urychlovače, modulace dávkového příkonu a u nejnovějších přístrojů také dochází k dynamické změně polohy clon. Dodání dávky probíhá za současného pohybu ramene. Pomocí této techniky můžeme dosáhnout vysoce konformního rozložení dávky se zlepšeným pokrytím cílového objemu a úsporou normálních tkání ve srovnání s konvenčními radioterapeutickými technikami. Výhodou je rychlost dodání potřebné dávky záření do požadovaného místa, tím se zkracuje doba potřebná pro ozáření a snižuje riziko pohybu pacienta během ozáření a s tím souvisí snížení rizika nepřesného ozáření. (Šlampa, 2016)

4.1.5 Technika obrazové navigace

Před každým ozářením radiologický asistent nastavuje pacienta podle namalovaných značek na kůži a navigačních laserových paprsků. To přináší určitou

nejistotu, protože může docházet ke změnám polohy orgánů (např. prostaty). IGRT pomáhá zkontrolovat polohu pacienta podle snímku kostí, CT snímků nebo podle zavedených navigačních značek nejčastěji podle zavedených zlatých zrn na požadované místo. (Krupa, 2020) IGRT snižuje dávku okolních orgánů, a tak vznik nežádoucích účinků. (Šlampa, 2021)

Dříve byla upravována poloha pacienta pomocí kostních orientačních bodů vizualizovaných konvenčními prostými rentgenovými snímky pořízenými na lineárním urychlovači. Protože je však známo, že prostata se může pohybovat nezávisle od těchto referenčních bodů, tak může vést k podání dávky mimo cílovou oblast. Tento problém byl kompenzovaný rozšířením okrajů radioterapeutického pole. Nevýhodou tohoto postupu je, že vede k vyššímu objemu ozáření okolních zdravých tkání. (Vanneste, 2016)

Zlatá zrna jsou malé zlaté válečky, která jsou rentgen kontrastní. Zavádí se transrektálně do prostaty pod kontrolou ultrazvuku. Umožňují rychlou a přesnou kontrolu a korekci polohy prostaty. Výhodou může být rychlost pořízení a vyhodnocení snímku. Nevýhodou je, že se jedná o invazivní výkon. Zlatá zrna poskytují přesnou informaci o poloze prostaty, ale při pořízení prostého snímku neposkytují informaci o naplněném močovém měchýři a konečníku.

Výpočetní tomografie s kuželovitým paprskem (CBCT) je součástí lineárních urychlovačů a jedná se o zjednodušený CT přístroj. Pomocí kilovoltážního kónického svazku za rotaci gantry lineárního urychlovače dostaneme tomografické snímky. Tyto snímky se porovnávají se snímky z plánovacího CT vyšetření a provádí se korekce polohy pacienta. Výhodou CBCT od pořízení prostého snímku je přehled o anatomických poměrech v pánvi. Jestliže se stane, že náplň močového měchýře nebo konečníku se liší od plánovacího CT snímku, je potřeba radioterapii přerušit a režimovým opatřením zajistit nápravu, která se poté ověří dalším kontrolním CT. Nevýhodou je obtížnější vyhodnocení odchylky a delší doba potřebná k pořízení CT.

Použití kombinace CBCT a zlatých zrn má výhodu v přehledu o anatomických poměrech v pánvi a přesného vyhodnocení odchylky a sledování intrafrakčních pohybů prostaty. (Šlampa, 2021)

4.1.6 Hypofrakcionace

Odpověď nádorových buněk a normální tkáně na terapeutické dávky záření může být charakterizována poměrem alfa/beta (α/β). Tento radiobiologický parametr je užitečný při stanovení účinku různých dávkových a frakcionačních schémat na tkáň. Alfa představuje buňky, které zemřou po jednom zásahu záření a beta představuje buňky, které odumírají po dvou zásazích, což představuje schopnost opravit poškozené buňky. Poměr těchto dvou parametrů, α/β , představuje citlivost tkáně na záření. Rychle proliferující buňky, jako je většina nádorů, se vyznačují $\alpha/\beta \geq 10$, zatímco většina normálních tkání, které se skládají z pomaleji proliferujících buněk, mají α/β 2–3. Předpokládá se, že tkáně s nízkým α/β jsou citlivější na záření podávané ve velkých dávkách na léčbu (velké velikosti frakcí), zatímco tkáně s vysokým α/β jsou považovány za citlivější na menší velikosti frakcí. Karcinom prostaty má nízký poměr α/β asi 1,5 Gy, což je nižší poměr než u normálních tkání v pánvi. Z tohoto vyplývá, že ačkoli eskalace dávek pomocí konvenční frakcionace (1,8–2 Gy na frakci) je u karcinomu prostaty účinná, může se využít hyperfrakcionace, kdy se používají denní dávky záření o něco vyšší než při normofrakcionovaném ozáření. Celková doba léčby se zkrátí z 8 až 9 týdnů na 6 týdnů. (Fischer-Valuck, 2018) Několik randomizovaných studií hodnotilo účinnost a toxicitu hypofrakcionace s použitím 2,5 až 3,4 Gy denně při léčbě rakoviny prostaty a vyplynulo, že nebyl zaznamenán žádný rozdíl v přežití ani celkové toxicitě GI nebo GU. V analýze podskupin však jedna ze studií naznačila, že u pacientů s výchozími symptomy obstrukční moči může hypofrakcionovaná radioterapie zvýšit míru toxicity GU ve srovnání s konvenční frakcionací. (Moon, 2016)

4.1.7 Stereotaktická tělesná radioterapie

Stereotaktická tělesná radioterapie (SBRT) je extrémní formou hypofrakcionace. (Vanneste, 2016) Při SBRT je dodána požadovaná dávka do cílového objemu v malém počtu frakcí. (Šlampa, 2021) Pro karcinom prostaty se tradičně SBRT provádí ve 3–7 frakcích po 6 Gy až 10 Gy na frakci v délce 1 až 3 týdnů. (Vanneste, 2016) Oproti běžné radioterapii jsou zde vyšší nároky na konformitu dávkové distribuce a na zajištění polohy cílového objemu pomocí různých technik IGRT. Proto se užívají vysoce konformní techniky např. robotický ozařovač, VMAT. U SBRT jsou typické malé lemy z CTV na PTV, to snižuje radiační zátěž okolních orgánů, ale zvyšuje to požadavky na kvalitu obrazové navigace. Hlavně při změně

náplně konečníku může dojít během krátké doby k pohybu prostaty. Při klasické radioterapii je toto nebezpečí pojištěno většími lemy mezi CTV a PTV a také je menší jednotlivá dávka dodána v kratším časovém intervalu než větší dávka u SBRT. Proto pravděpodobnost, že dojde k pohybu během ozařování je u stereotaxe vyšší. Proto je důležité sledování a kompenzace intrafrakčních pohybů, které prostata provádí v průběhu ozařování. Využívá se zlatých zrn zavedených do prostaty. Ty se sledují pomocí stereotaktických rentgenových zobrazovačů a jestliže je poloha změněna, dochází k úpravě polohy stolu nebo pohybu ozařovacího přístroje. Další možností může být opakované provádění CBCT, kilovoltážní nebo megavoltážní snímkování vždy po určitém úhlu otáčení gantry a automatizované vyhodnocení odchylky. (Šlampa, 2021) Tato léčba je doporučována pro pacienty s lokálním karcinomem prostaty s nízkým a středním rizikem. Studie ukázaly, že může být nevýhodou vyšší akutní urogenitální toxicita než u konvenční EBRT. Na druhou stranu byla hlášena nízká pozdní urinární a rektální toxicita po střední době sledování tři roky. (Vanneste, 2016)

4.1.8 Protonová terapie

Protonová terapie je typ terapeutického záření obsahující těžké nabitě částice protony. Protony mají fyzikální vlastnost, kdy ukládají většinu dávky v předepsané hloubce v těle s rychlým poklesem dávky za tento bod. Tento jev se nazývá Braggův peak. (Moon, 2016) Tím je zajištěno dodání maximální dávky do tumoru s minimálním dopadem na okolní zdravou tkáň. (Vanneste, 2016) Pro radioterapii prostaty se využívá technika pencil beam scanning protonového svazku. (Dvořák, 2014) Ačkoli protonové a fotonové částice jsou považovány za podobně účinné při léčbě rakoviny prostaty, zájem o léčení pomocí protonů pramení z jejich potenciálu pro nižší toxicitu. Studie ale prokázaly, že pro části močového měchýře a konečníku, které přímo sousedí s prostatou nebo se jí dokonce dotýkají, dodávají do těchto oblastí podobně vysoké dávky. V částech močového měchýře a střeva vzdálenějších od prostaty poskytuje protonová terapie méně záření s nízkou dávkou ve srovnání s radioterapií fotonů. Na druhé straně protonová terapie, která se běžně podává s opačnými laterálními úhly paprsku, dodává do hlavic femuru poněkud vyšší radiační dávky než ozáření pomocí fotonů. (Moon, 2016) Protonová terapie není v současnosti doporučována na rutinní použití, protože dosud nebyly prokázány žádné důkazy, které by podporovaly použití protonů před konvenční radioterapií u pacientů s karcinomem prostaty. Obě metody poskytují podobné léčebné výsledky i toxicitu. (Dvořák, 2014)

4.2 Brachyterapie

Brachyterapie je technika radioterapie, kde se umísťuje radioaktivní zdroj ve formě semen do prostaty. (Sekhoacha, 2022) Využívá se permanentní implantace semen s nízkou dávkou (LDR) nebo implantace dočasného zdroje s vysokou dávkou (HDR). (Zaorsky, 2017) HDR a LDR lze použít jako monoterapii nebo jako boost se zevní radioterapií. Samostatně se brachyterapie používá pro karcinom s nízkým a středním rizikem. Spolu se zevní radioterapií se využívá pro karcinom s vysokým rizikem. (Vanneste, 2016) Kombinovaná terapie je spojena se zvýšenou akutní a pozdní genitourinární toxicitou. (Moon, 2016) Jako výhodu brachyterapie můžeme považovat zkrácenou dobu léčby. Při permanentní brachyterapii aplikace proběhne v jednom dni, při dočasné brachyterapii jde o několik sezení. U pacientů, kteří podstoupili brachyterapii, je minimální riziko inkontinence a erektilní dysfunkce. Nevýhodou je celková anestezie a riziko akutní retence moči. U pacientů jsou přítomny časté iritační syndromy (časté a urgentní močení), které přetrvávají až 1 rok po léčbě. (Dvořák, 2014)

4.2.1 LDR brachyterapie

U LDR dochází k trvalé implantaci uzavřených zdrojů (semen) do prostaty, které postupně ztrácí radioaktivitu. Jako zdroj se používá ^{125}I a ^{103}Pa . ^{125}I má pomalejší dávkový příkon a používá se u pomaleji rostoucích nádorů. ^{103}Pa má vyšší dávkový příkon a používá se u rychleji rostoucích nádorů. (Vanneste, 2016) Před implantací se provede transrektální ultrazvuk ke zjištění objemu prostaty a polohy prostaty (implantace není možná, pokud podstatná část prostaty leží za stydkou kostí). Dále se před zavedením implantátů provádí výpočet dávky, aby se určilo, kam jehly zasunout a kolik semen vložit každou jehlou, tak aby byl cílový objem adekvátně ozářen. (Zaorsky, 2017) Počet použitých semen závisí na velikosti prostaty, ale obvykle většina implantátů vyžaduje 60–120 semen. Semena se aplikují buď jednotlivě nebo svázaná. Svázáním semen se minimalizuje jejich pohyb a zlepšuje se tak dodání dávky do daného místa. Implantáty jsou umístěny převážně na periferii žlázy, aby se snížila uretrální dávka. (Vanneste, 2016)

4.2.2 HDR brachyterapie

Při HDR jsou do prostaty umístěny dočasné jehly, ve kterých je radioaktivní zdroj, který dočasně ozařuje prostatu. Jako zdroj se využívá ^{192}Ir . U HDR se nejprve do

prostaty zavedou transperineální katétry a poté pomocí afterloader se do katétru zasouvá zdroj pod kontrolou počítače využívající polohy zastavení a doby prodlevy podle plánu udělaným radiologickým fyzikem. Po ošetření afterloader zdroje stáhne a katétry se odstraní. V těle nezůstávají žádná radioaktivní semena. (Vanneste, 2016) HDR brachyterapie se musí provádět ve stíněné místnosti. Léčba pomocí brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem se obvykle provádí v jedné až třech aplikacích. Mezi frakcemi musí být minimálně 6 hodin pauza, aby byla umožněna oprava DNA normálních buněk a aby byly zachyceny zhoubné buňky během radiosenzitivní fáze. (Zaorsky, 2017) U HDR brachyterapie bylo nižší riziko vyššího močení, urgencye a erektilní dysfunkce než u LDR brachyterapie. (Dvořák, 2014)

5 Toxicita radioterapie u karcinomu prostaty

V dnešní době je radioterapie vysoce přesná a cílená metoda. Nežádoucí účinky se projevují především v oblasti, kudy prochází paprsek, mimo ozařovací oblast jsou nežádoucí účinky vzácné. Pacient by měl být před zahájením léčby seznámen se všemi vedlejšími účinky, které se u něj mohou vyskytnout a s tím i informace, jak jim předcházet a jak může zvládnout lehčí formy toxicity. Vyšší stupně toxicity léčí onkolog společně s dalším odborníkem, u radioterapie karcinomu prostaty je to především urolog. (Krupa, 2020)

K hodnocení závažnosti nežádoucích účinků je vypracováno několik skórovacích systémů. Využívají se v praxi i klinických studií. U pacientů, kteří podstoupili radioterapii, se používá klasifikace EORTC/RTOG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Radiation Therapy Oncology Group), které rozděluje vedlejší účinky na akutní a pozdní a dále toxicitu rozděluje do pěti stupňů. Za přijatelné se považují komplikace do 2. stupně. Vyšší toxicita je brána za velmi vážnou.

Pro jednotlivé rizikové orgány jsou stanoveny limity dávek, které by se měly dodržet a tím se vyhnout závažným reakcím. (Hynková, 2012) Při ozáření pánve a prostaty se nežádoucí účinky týkají hlavně střevních a mikčnických potíží. Z celkových příznaků to pak může být zvýšená únava. (Krupa, 2020)

Akutní toxicita

Akutní nežádoucí účinky se projevují buď během léčby nebo těsně po ukončení radioterapie a to do 3 měsíců. Projevují se hlavně u tkání s vysokým podílem proliferujících buněk, jako je sliznice močového měchýře, močové trubice, epidermis a sliznice zažívacího traktu. K radiaci jsou citlivější kmenové buňky, jejich úbytek vede k omezenému doplňování chybějících diferencovaných buněk. Závažnější toxicita se objevuje spíše až po dvou týdnech ozařování díky poločasů výměny kožních nebo slizničních buněk. Po určité době dochází ke zvýšené mobilizaci zbylých kmenových buněk a radiační poškození se zhoršuje pomaleji. K hojení akutní toxicity pak spočívá v proliferaci a diferenciaci mobilizovaných kmenových buněk nebo jejich migrací do poškozeného místa. Toxicita může být zhoršována působením dalších faktorů např. mechanickým nebo chemickým drážděním. Poškození bariérové funkce kůže a sliznice může mít za následek snadnější prostup sekundární infekce, která může vyvolat závažnější komplikace než radiační poškození. (Krupa, 2020) Mírné až středně

závažné nežádoucí účinky se vyskytují u 9-49 %, zatímco závažné akutní vedlejší účinky postihují pouze 1-3 % pacientů. Všechny akutní vedlejší účinky obvykle rychle odezní po ukončení terapie. (Böhme, 2016)

Pozdní toxicita

Vzniká poškozením tkání, u kterých dochází k pomalé obměně buněk např. vazivo, cévní struktury. Chronické reakce mohou vznikat s odstupem času, a to i několik let po skončení radioterapie. Při pozdní toxicitě dochází ke komplexní souhře zánětlivé reakce, omezenému cévnímu zásobení a vazivové přestavbě se zvýšenou tvorbou kolagenních vláken. Projevuje se nejčastěji jako potíže při vyprazdňování, sklonem ke krvácení, snížením kapacity močového měchýře nebo konečníku, ke změně pigmentace kůže. (Krupa, 2020)

Konečník, střevo

Při ozáření dochází k ozáření konečníku a někdy i části střeva. To se projeví nejčastěji zrychlenou střevní činností a vznikem průjmu. Dále se mohou vyskytnout stahy konečníku tzv. tenesmy. Průjem lze léčit volně dostupným lékem, který zpomaluje střevní činnost např. lék Loperamid. Průjmy jsou způsobené drážděním sliznice zářením, a ne narušením mikroflóry, a proto je nevhodné užívat aktivní uhlí nebo Diosmectin. Tyto léky nevedou ke zlepšení potíží, ale mohou vést k narušení stávající střevní mikroflóry a vzniku střevní infekci. Režimovým opatřením může být správná strava. Je dobré se vyhnout smaženým, grilovaným pokrmům a kořeněným jídlům. Vhodná úprava pokrmů je vařením, dušením a pečením. Za nevhodné potraviny jsou považovány potraviny s vysokým obsahem hrubé vlákniny, jako je celozrnné pečivo, neloupané obiloviny, ovoce se zrníčky a tvrdou slupkou. Není doporučováno přeslázovat pokrmy, protože nadbytek cukru podporuje kvašení ve střevech a vznik průjmu. Pacient by se měl vyhnout potravinám, které nadýmají (luštěniny, zelí, kapusta, cibule apod.). Příliš mnoho plynu může způsobit změnu polohy pánevních orgánů. Pro přesné ozáření je vhodné, aby poloha těchto orgánů byla stejná nebo podobná jako na plánovacím CT. Proto se před ozářením prostaty provádí zjednodušené CT přímo na ozařovacím přístroji, a pokud se poloha liší, tak je pacient poslán vyprázdnit se. Pokud má pacient problémy s vysokou plynatostí, mohou mu být doporučeny léky proti nadýmání např. Simethicon. V důsledku stresu nebo dietním opatřením může být dalším problémem zácpa, která také může ovlivnit polohu

pánevních orgánů. Pomoci mohou volně prodejná projímadla nebo glycerinové čípky. Snížená kapacita, elasticita konečníku a krvácení různého stupně může být projevem pozdní toxicity. Při krvácení se provádí kolonoskopie a krvácivá ložiska lze ošetřit laserem nebo postupovat jako u léčby střevního zánětu a nasadit enterosolventní mesalazin. (Krupa, 2020)

Močový měchýř

Při radioterapii může dojít k podráždění močového měchýře a močových cest, což se může projevit častějším nucením na močení, pocitem pálení a řezání při močení. Většinou jsou tyto projevy mírného charakteru. Při léčbě se využívá kombinace analgetika a spasmolytik metamizolu a pitofenonu, které ulevují od dysuretických potíží, snižují dráždivost a frekvenci močení. Na zúžení močové trubice a tím spojené zpomalení proudu moči může pomoci lék Tamsulosin. Vzácně pak dochází k úplné zástavě močení, kdy je možné nejprve vyzkoušet namočení rukou do studené vody, pustit si tekoucí vodu. Jestliže ani to nepomůže, tak je nutné vyhledat lékařskou pomoc. Lékař v takovém případě zavede močový katetr. Jako prevence je dobré zvýšit příjem tekutin v podobě neperlivé vody, bylinných a ovocných čajů, které lze doplnit i urologickým čajem a snížit tak riziko zahuštění moči. Pozdní toxicita zahrnuje snížení kapacity močového měchýře a zvýšení frekvence močení. Dále mohou v závažných případech nastat bolest v podbřišku, krvácení, obstrukce močovodů s následnou hydronefrózou nebo rektovesikální píštělí. (Krupa, 2020)

Porucha erekce

Ozářením prostaty mohou být ovlivněny sexuální funkce, konkrétně se jedná o erektilní dysfunkci. Vyskytuje se u 20-30 % pacientů. (Böhmer, 2016) Příčinou erektilní dysfunkce je postižení cévních stěn a kavernózního řečiště. (Hynková, 2012) Eretilní dysfunkci lze ve většině případů úspěšně léčit podáváním inhibitorů fosfodiesterázy. (Böhmer, 2016)

6 Konzervativní postup

Využívá se u pacientů, kteří se nachází v nízkém stadiu karcinomu prostaty a u mužů, kteří mají krátkou dobu dožití. Výhodou může být vyhnutí se nežádoucím účinkům, které jsou spojené s radioterapií nebo prostatektomií. K nevýhodám patří promarněná příležitost léčby, vznik metastáz před zahájením léčby, časté lékařské kontroly a pocit nejistoty. (Sekhoacha, 2022)

První možností konzervativního postupu je watchful waiting neboli pozorné vyčkávání, které se využívá k sledování neagresivního karcinomu prostaty u starých nebo nemocných pacientů, kteří jsou postiženi ještě dalšími nemocemi. U této metody lékař s pacientem svůj stav diskutuje a také je pacientovi nabídnuto sledování hodnot PSA. Při rychlé progresi a zjištění metastáz se zahajuje hormonální léčba s cílem paliace symptomů.

Druhou možností je aktivní sledování. Používá se u mladých pacientů, u kterých bylo onemocnění zjištěno na základě mírné elevace PSA a zatím pacient nechce podstoupit žádnou léčbu z důvodu zachování stávající kvality života, erektilní funkce nebo rizika inkontinence moči po prostatektomii. Opět je doporučováno sledování hodnoty PSA, DRE vyšetření a popřípadě rebiopsie. V případě progresu následuje radikální léčba s kurativním zaměřením. (Hanuš, 2015)

7 Radikální prostatektomie

Radikální prostatektomie je radikální výkon, který spočívá v odstranění prostaty a semenných váčků a vytvoření anastomózy mezi hrdlem močového měchýře a uretrou. (Hanuš, 2015) Radikální prostatektomie se hodí pro pacienty s lokalizovaným nízkým a středním rizikem karcinomu prostaty (T1a-c, T2b; GS < 8; PSA < 20 ng/ml). (Macek, 2014) Je vhodný pro pacienty mladší 70 let s očekávanou délkou života vyšší než 10 let. (Sekhoacha, 2022) Provádí se otevřeným chirurgickým zákrokem nebo minimálními invazivními technikami. (Mace, 2014)

Otevřený chirurgický zákrok je nejčastěji veden retropubicky, méně často transperineálně. Při radikální retropubické prostatektomii je přístup veden přes břicho a prostata je odstraněna zezadu stydké kosti a močová trubice je napojena k močovému měchýři. U radikální perineální prostatektomii je řez veden na hrázi. (Hanuš, 2015)

K minimálním invazivním technikám patří laparoskopický zákrok a roboticky asistovaná laparoskopická prostatektomie. U laparoskopickém zákroku se používají laparoskopické nástroje, které jsou vybavené kamerou. Laparoskopické nástroje jsou vedeny přes vpichy do břicha transperitoneálním nebo extraperitoneálním přístupem. Při robotické chirurgii operující ovládá ramena robota a má lepší orientaci v operovaném poli, možnost zvětšení obrazu, větší rozsah pohybu nástrojů. (Macek, 2014) Laparoskopická prostatektomie a robotická chirurgie se v dnešní době stávají více oblíbenějšími metodami. Vykazují nižší počet transfúzí, menší množství krevních ztrát, rychlejší rekonvalescenci oproti otevřeným metodám.

Všechny metody vykazují stejné onkologické a funkční výsledky, proto závisí převážně na zkušenosti daného chirurga. Zhruba týden má pacient po operaci zavedený močový katetr, který zajišťuje po výkonu derivaci moči a umožňuje zhojení anastomózy. Bezprostředními komplikacemi po výkonu jsou poranění rekta, hluboká žilní trombóza a plicní embolie. Dlouhodobé komplikace souvisí s poškozením močového svěrače a erektilních nervů, které vedou nejčastěji ke vzniku lehké inkontinence až u 50 % pacientů, těžkou inkontinencí trpí 15 % pacientů a problémy s erekcí může mít až 100 % operovaných pacientů. Jestliže je pozitivní chirurgický okraj nebo jsou postiženy semenné váčky, je možné operaci doplnit adjuvantní radioterapií. (Hanuš, 2015)

8 Hormonální léčba

Hormonální léčba se využívá u primárně metastatického karcinomu prostaty, u nově vzniklých metastáz v průběhu sledování, po radikální léčbě nebo při postižení lymfatických uzlin po radikální prostatektomii a jako doplňková léčba k radioterapii. U hormonální léčby jde o snížení produkce testosteronu, kterou lze provést blokadou syntézy testosteronu (kastrací) nebo blokováním vazby testosteronu na androgenní receptor (antiandrogeny). Při chirurgické kastraci je za cíl snížit hladinu testosteronu do tzv. kastrčních hodnot ($<1,7$ nmol/l). U léčby pomocí antiandrogeny zůstává hladina testosteronu beze změny.

Kastrace spočívá v odstranění obou varlat ze skrotálního přístupu nebo jen v odstranění dřeně s ponecháním tunica albuginea. Oboustranné odstranění varlat je nejstarší metodou hormonální léčby. Výhodou je rychlý a trvalý efekt poklesu testosteronu do kastrčních hodnot a nižší frekvence kontrol v rámci sledování. Nevýhodou může být psychická zátěž pro pacienta z odstranění varlat a nutnost operačního výkonu.

Další metodou hormonální léčby je aplikace analogů gonadorelinu, hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH). Jde o syntetické deriváty LHRH, které cestou zpětné vazby nepřímo blokují sekreci LHRH z hypotalamu. Patří zde goserelin, triptorelin, leuprorelin. Aplikace jednotlivých preparátů probíhá subkutánně nebo intramuskulárně injekcí v tříměsíčních intervalech. U pacientů po první aplikaci je typické přechodné zvýšení hladiny testosteronu, které může zhoršit mikční příznaky nebo vést až k patologické fraktuře obratlů a útlaku míšního kanálu, proto je první aplikace spojena se čtrnáctidenním podáváním antiandrogenů. V průběhu této metody hormonální léčby je potřeba pravidelně sledovat hladinu testosteronu a při selhání léčby zvolit jinou metodu kastrční léčby. Také je možné podávat antagonisty LHRH jako je degarelix nebo abarelix, které blokují přímo receptory pro LHRH.

Hormonální léčba je spojena s dlouhodobou aplikací, s čímž souvisí spousta nežádoucích účinků. Hlavními nežádoucími účinky je pokles libida a erektilní dysfunkce, rozvoj osteoporózy a fraktur, vznik inzulínové rezistence, vyšší hladina cholesterolu, vznik kardiovaskulárních komplikací. Dále se může jednat o mentální změny např. porucha soustředění, spánku, paměti, deprese a únava. Mezi další

vedlejší účinky se řadí návaly horka a pocení, řídnutí vlasů, zvýšení hmotnosti. (Hanuš, 2015)

Závěr

Tématem mojí bakalářské práce je radioterapie karcinomu prostaty a její nežádoucí účinky. Karcinom prostaty patří k nejčastějším onemocnění u mužů. Léčba radioterapií je jednou z hlavních metod léčby tohoto nádoru. Technika radioterapie se neustále vyvíjí a zlepšuje a tím se snižuje i toxicita po ozáření. Tato práce sumarizuje aktuální dohledatelné informace o karcinomu prostaty a její diagnostice, léčbě a toxicitě.

Prvním cílem bylo předložit aktuální dohledatelné poznatky o charakteristice a diagnostice tohoto onemocnění. Základním vyšetřením v diagnostice karcinomu prostaty je palpační vyšetření prostaty per rectum a stanovení hodnoty PSA. K histologickému potvrzení slouží biopsie prostaty. Ostatní vyšetření (CT, MR, scintigrafie skeletu) slouží k určení rozsahu onemocnění.

Druhým cílem bylo sumarizovat dohledatelné informace o léčbě, a to především o radioterapii, ale neopomenula jsem i další metody léčby jako konzervativní postup (watchful waiting a aktivní sledování), radikální prostatektomii a hormonální léčbu. Radikální prostatektomie má srovnatelné výsledky s radioterapií. V dnešní době se radikální prostatektomie provádí laparoskopicky a pomalu se do popředí dostává i robotický laparoskopický zákrok. Hormonální terapie se využívá hlavně u pokročilých onemocnění často v kombinaci s radioterapií.

Posledním cílem bylo sumarizovat aktuální dohledatelné poznatky o nežádoucích účincích radioterapie. Ozařování prostaty je spojeno s gastrointestinální a genitourinární toxicitou. Gastrointestinální toxicita se hlavně projevuje průjmem. Genitourinární toxicita dysuriemi, urgentní mikcí, inkontinencí. V dnešní době s vyspělou technikou ozařování nejsou nežádoucí účinky tak závažné a většinou se podle klasifikace EORTC/RTOG pohybují do 2. stupně, které se dají režimovým opatřením zvládnout.

Dohledatelné poznatky v této bakalářské práci mohou pomoci studentům oboru Radiologická asistence při studiu nebo mohou sloužit jako zdroj informací už pro pracující radiologické asistenty na onkologické klinice.

Referenční seznam

1. ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK, c2010. Speciální onkologie: příznaky, diagnostika a léčba maligních chorob. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-648-9.
2. BÖHMER, Dirk, Manfred WIRTH, Kurt MILLER, Volker BUDACH, Axel HEIDENREICH a Thomas WIEGEL, 2016. Radiotherapy and Hormone Treatment in Prostate Cancer. *Deutsches Ärzteblatt international* [online]. [cit. 2023-03-16]. ISSN 1866-0452. Dostupné z: doi:10.3238/arztebl.2016.0235
3. BRIERLEY, James, M. K. GOSPODAROWICZ, Christian WITTEKIND, et al., ed., 2018. TNM: klasifikace zhoubných novotvarů. Česká verze 2018. Přeložil Kristýna MATUŠKOVÁ, přeložil Miroslav ZVOLSKÝ. Praha: [Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky]. ISBN 978-80-7472-173-1.
4. BÜCHLER, Tomáš, 2017. Speciální onkologie. Praha: Maxdorf. Jessenius. ISBN 978-80-7345-539-2.
5. ČAPOUN, Otakar, Milan KRÁL, Ivo MINÁRIK, Vojtěch NOVÁK a Hana SEDLÁČKOVÁ. Karcinom prostaty. Česká urologická společnost ČLS JEP [online]. [cit. 2023-02-28]. Dostupné z: <https://www.cus.cz/pro-pacienty/diagnozy/karcinom-prostaty/>
6. DE CREVOISIER, R., S. SUPIOT, G. CRÉHANGE, et al., 2022. External radiotherapy for prostatic cancers. *Cancer/Radiothérapie* [online]. 26(1-2), 329-343 [cit. 2023-02-26]. ISSN 12783218. Dostupné z: doi:10.1016/j.canrad.2021.11.017
7. Diagnosticko léčebné protokoly KOC FNHK, 2021. Fakultní nemocnice Hradec Králové [online]. Hradec Králové, 2021 [cit. 2023-03-13]. Dostupné z: <https://www.fnhk.cz/koc/diagnosticko-lecebne-protokoly-koc-fnhk>
8. DOLEJŠOVÁ, Olga, 2014. Nové možnosti diagnostiky karcinomu prostaty. *Postgraduální medicína*. 16(8), 802-805. ISSN 1212-4184. Dostupné také z: <http://zdravi.euro.cz/archiv/postgradualni-medicina/>
9. DVOŘÁK, Jan, 2014. Radioterapie karcinomu prostaty. *Onkologie*. 8(1), 19-22. ISSN1802-4475. Dostupné také z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2014/01/05.pdf>

10. FISCHER-VALUCK, Ben W., Yuan James RAO a Jeff M. MICHALSKI, 2018. Intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Transl Androl Urol.* [online]. 7(3) [cit. 2023-02-13]. Dostupné z: doi:10.21037/tau.2017.12.16
11. HANUŠ, Tomáš a Petr MACEK, 2015. *Urologie pro mediky*. V Praze: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum. ISBN 978-80-246-3008-3.
12. HICKEY, Brigid E, Melissa L JAMES, Tiffany DALY, Feng-Yi SOH a Mark JEFFERY, 2019. Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2019(10) [cit. 2023-03-18]. ISSN 14651858. Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD011462.pub2
13. HRADIL, David, Vladimír ŠTUDENT, Milan KRÁL a Vladimír ŠTUDENT, 2014. Diagnostika a staging karcinomu prostaty. *Onkologie*. 8(1), 15-18. ISSN 1802-4475. Dostupné také z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2014/01/04.pdf>
14. HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA, 2012. *Základy radiační onkologie*. Brno: Masarykova univerzita. ISBN 978-80-210-6061-6.
15. KRÁL, Milan a Šárka KUDLÁČKOVÁ, 2019. Karcinom prostaty - co bychom měli znát o diagnostice. *Medicína pro praxi*. 16(1), 48-52. ISSN 1214-8687. Dostupné z: doi:10.36290/med.2019.007
16. KRUPA, Pavel, 2020. Jak zvládnout nežádoucí účinky radioterapie. *Onkologie*. Jak zvládnout onkologickou léčbu. 14(Suppl. C), 24-29. ISBN 978-80-7471-308-8. ISSN 1802-4475. Dostupné z: doi:10.36290/xon.2020.052
17. MACEK, Petr, 2014. Úloha radikální prostatektomie v léčbě karcinomu prostaty. *Onkologie*. 8(1), 11-14. ISSN 1802-4475. Dostupné také z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2014/01/03.pdf>
18. Měsíc prevence rakoviny prostaty, 2021. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR [online]. Praha [cit. 2023-02-28]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=aktuality&aid=8521>
19. MOON, Dominic H., Jason A. EFSTATHIOU a Ronald C. CHEN, 2017. What is the best way to radiate the prostate in 2016?. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* [online]. 35(2), 59-68 [cit. 2023-02-06]. ISSN 10781439. Dostupné z: doi:10.1016/j.urolonc.2016.06.002
20. Petr a Petr MORÁVEK, 2015. Která vyšetření vedou k diagnóze karcinomu prostaty. *Urologie pro praxi*. 16(5), 214-217. ISSN 1213-1768. Dostupné také z: <https://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2015/05/06.pdf>

21. NOVOTNÝ, Jan a Pavel VÍTEK, 2012. Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů. Praha: Mladá fronta. Aeskulap. ISBN 978-80-204-2663-5.
22. NOVOTNÝ, Jan, Pavel VÍTEK a Zdeněk KLEIBL, 2019. Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů. 3., přepracované a doplněné vydání. Praha: Mladá fronta. Aeskulap. ISBN 9788020451033.
23. ODRÁŽKA, Karel, Martin DOLEŽEL a Jaroslav VAŇÁSEK, 2012. Zevní radioterapie karcinomu prostaty. Postgraduální medicína. 14(5), 553-560. ISSN 1212-4184.
24. PTÁČNÍK, Václav a Jozef KUBINYI, 2016. PET/CT vyšetření u pacientů s karcinomem prostaty. Onkologie. 10(3), 146-148. ISSN 1802-4475. Dostupné také z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2016/03/09.pdf>
25. SEKHOACHA, Mamello, Keamogetswe RIET, Paballo MOTLOUNG, Lemohang GUMENKU, Ayodeji ADEGOKE a Samson MASHELE, 2022. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. Molecules [online]. 27(17) [cit. 2023-02-04]. ISSN 1420-3049. Dostupné z: doi:10.3390/molecules27175730
26. SOUMAROVÁ, Renata, Hana PERKOVÁ, Tomáš BLAŽEK, Luboš HOMOLA, Stanislav MACHALA a Halina RICHTEROVÁ, 2012. Možnosti radioterapie karcinomu prostaty. Urologie pro praxi. 13(5), 192-198. ISSN 1213-1768. Dostupné také z: <https://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2012/05/02.pdf>
27. SVOBODA, Tomáš, 2018. Co by měl praktický lékař vědět o nejčastějších karcinomech - Karcinom prostaty. Medicína po promoci [online]. Medical Tribune CZ, 2018(2) [cit. 2023-02-26]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/archiv/co-by-mel-prakticky-lekar-vedet-o-nejcastejsich-karcinomech-karcinom-prostaty/>
28. ŠLAMPA, Pavel, 2014. Radiační onkologie v praxi. 4. aktualizované vydání. Brno: Masarykův onkologický ústav. ISBN 978-80-86793-34-4.
29. ŠLAMPA, Pavel, 2016. Nové techniky radioterapie. Medical tribune. 12(17). ISSN 1214-8911. Dostupné také z: <http://www.tribune.cz/tituly/mtr>
30. ŠLAMPA, Pavel, [2021]. Radiační onkologie: pro postgraduální přípravu i každodenní praxi. Praha: Maxdorf. Jessenius. ISBN 978-80-7345-674-0.
31. VANNESTE, Ben G. L., Evert J. VAN LIMBERGEN, Emile N. VAN LIN, Joep G. H. VAN ROERMUND a Philippe LAMBIN, 2016. Prostate Cancer Radiation

Therapy: What Do Clinicians Have to Know?. BioMed Research International [online]. 2016, 1-14 [cit. 2023-02-06]. ISSN 2314-6133. Dostupné z: doi:10.1155/2016/6829875

32. ZAORSKY, Nicholas G., Brian J. DAVIS, Paul L. NGUYEN, Timothy N. SHOWALTER, Peter J. HOSKIN, Yasuo YOSHIOKA, Gerard C. MORTON a Eric M. HORWITZ, 2017. The evolution of brachytherapy for prostate cancer. Nature Reviews Urology [online]. 14(7), 415-439 [cit. 2023-02-06]. ISSN 1759-4812. Dostupné z: doi:10.1038/nrurol.2017.76

Seznam zkratk

PET/CT	pozitronová emisní tomografie kombinována s výpočetní tomografií
PET/MR	pozitronová emisní tomografie kombinována s magnetickou rezonancí
DRE	digitální rektální vyšetření
PSA	prostatický specifický antigen
ng/ml	nanogram na mililitr
PROPSA	proenzymová forma prostatického specifického antigenu
PCA3	prostate cancer gene 3
TRUS	transrektální ultrazvuk
CT	výpočetní tomografie
MRI	magnetická rezonance
99mTc	99metastabilní technecium
11C	11uhlík
18F	18fluor
68Ga-PSMA	68galium značené inhibitory prostatického specifického membránového antigenu
EBRT	zevní radioterapie
BRT	brachyterapie
PTV	plánovaný cílový objem
IMRT	radioterapie s modulovanou intenzitou
IGRT	radioterapie řízená obrazem
Gy	gray
GI	gastrointestinální toxicita
GU	genitourinární toxicita
3D-CRT	trojdimenzionální konformní radioterapie
2D	dvourozměrný
VMAT	volumetrickou obloukovou terapií
DMLC	dynamický vícelistovaný kolimátor
MLC	vícemelový kolimátor

CBCT	výpočetní tomografie s kuželovitým paprskem
SBRT	stereotaktická radioterapie
CTV	klinický cílový objem
HDR	vysoký dávkový příkon
LDR	nízký dávkový příkon
125I	125jód
103Pa	103paládium
Gy/h	gray za hodinu
EORTC/RTOG	European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Radiation Therapy Oncology Group
GS	Gleasonovo skóre
nmol/l	nanomol na litr
LHRH	analog hormonu uvolňující luteinizační hormon

Seznam tabulek

Tabulka 1. TNM klasifikace.....	11
Tabulka 2. Klinická stadia onemocnění.....	16